

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193345 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.16

(22) Дата подачи заявки
2020.06.10

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ-1 НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/860,508
(32) 2019.06.12
(33) US
(86) PCT/IB2020/055468
(87) WO 2020/250159 2020.12.17
(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Динер Джон Луис (US), Гадтке Ларс,
Хартлепп Феликс (DE), Ху Тяньцзнь
(US), Ладетцки-Бес Катрин (DE),
Романовски Майкл (US), Руссо Чезаре
(CH), Вецлер Ксения (DE), Се Сяолин
(US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к антителам к рецептору-1 натрийуретического пептида (NPR1), включающим агонистические антитела, который способны активировать рецептор NPR1, фармацевтическим композициям, содержащим их, и способам лечения, предусматривающим их.

A1

202193345

202193345

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571978EA/022

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ-1 НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Сердечная недостаточность является важнейшей проблемой здравоохранения, с которой сталкиваются более 20 миллионов пациентов по всему миру (Orso et al., 2014, Expert Opin Pharmacother. 15(13):1849-1861), и она связана с высокой смертностью (Ibebuogu et al., 2011, Circulation. Heart failure 4(2):114-120). Рецептор-1 натрийуретического пептида (NPR1; также известный как NPRA) представляет собой рецепторную гуанилатциклазу, которая активируется под действием предсердного натрийуретического пептида (ANP), приводящего к снижению кровяного давления и объема крови (Chen & Burnett, 2006, European Heart Journal Supplements 8(Suppl E):E18-E25; Ibebuogu et al. 2011, выше; Mani et al. 2015, Bioscience Reports 35(5):e00260). Связывание ANP индуцирует димеризацию и изгибание рецептора, что индуцирует активацию гуанилатциклазного домена и превращение GTP в cGMP (Misono et al., 2011, The FEBS journal 278(11):1818-1829). ANP выводится с помощью NPR3, рецептора натрийуретического пептида, у которого отсутствует гуанилатциклазный домен, и разрушается под действием нейтральной эндопептидазы (NEP) (Chen & Burnett 2006, выше; Schmitt et al., 2003, Clin Sci (Lond). 105(2):141-160). Были описаны некоторые антитела против NPR1, например, в WO2010/065293 (в том числе антитело 5591-IgG). Однако оказалось, что данные антитела не обладают функциональной активностью в отсутствие ANP *in vitro* и функциональной активностью *in vivo*.

[0002] Было показано, что увеличение уровня ANP может оказывать благоприятное воздействие на пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (выкачивание крови сердцем). См. McMurray et al., N. Engl. J. Med.; Vol. 371, No. 11, pp 993-1004 (2014); и Nougue et al., Eur J Heart Fail. 2019 May; 21(5):598-605. Однако существует потребность в дополнительных средствах длительного действия, характеризующихся альтернативным механизмом действия для дополнения или замещения существующих видов терапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данном документе продемонстрировано, существует возможность активировать NPR1 за счет применения агонистических антител к NPR1 или их антигенсвязывающих фрагментов. Кроме того, в настоящем изобретении продемонстрировано, что имеются два типа таких антител. В то время как один тип связывается с NPR1 и конкурирует за связывание с ANP (при этом все еще активирует NPR1; далее в данном документе обозначаются как "конкурирующие с ANP" антитела к NPR1), второй тип способен связываться и активировать NPR1, при этом не конкурирует с ANP (далее в данном документе обозначаются как "не конкурирующие с ANP" антитела к NPR1). Такие антитела (например, не конкурирующие с ANP антитела к NPR1) можно

применять для стимулирования природной системы организма и/или существующих принципов лечения. Кроме того, было обнаружено, что некоторые агонистические антитела к NPR1, которые способны активировать NPR1 в отсутствие ANP, являются функционально эквивалентными ANP.

[0004] Антитела по настоящему изобретению демонстрируют активность *in vivo* активность как у мыши, так и у крысы. Кроме того, связывание уникального эпитопа для описанных в данном документе антител было продемонстрировано с применением данных кристаллической структуры.

[0005] Таким образом, в настоящем изобретении представлены антитела к NPR1 (например, человеческие моноклональные антитела) или их антигенсвязывающие фрагменты, которые (i) связываются с рецептором-1 натрийуретического пептида (NPR1) и (ii) способный активировать NPR1 в отсутствие ANP. Такие антитела представляют собой агонистические антитела к NPR1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении также представлены антитела к NPR1 или их антигенсвязывающие фрагменты, которые (i) связываются с рецептором-1 натрийуретического пептида (NPR1) и (ii) активируют NPR1 в отсутствие ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении также представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые (i) связываются с рецептором-1 натрийуретического пептида (NPR1) и (ii) активируют NPR1 как в присутствии, так и в отсутствие ANP. Также представлены нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные антитела, векторы, содержащие указанные нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева, содержащие указанные нуклеиновые кислоты и/или векторы, и способы изготовления указанных антител с применением указанных нуклеиновых кислот, векторов и/или клеток-хозяев. Также представлены фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные антитела, нуклеиновые кислоты, векторы или клетки-хозяева, а также способы лечения с применением указанных антител, нуклеиновых кислот, векторов, клеток-хозяев или фармацевтических композиций. Применение указанных антител, нуклеиновых кислот, векторов, клеток-хозяев или фармацевтических композиций или комбинаций в лечении заболевания также раскрыто в данном документе.

[0006] Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые (i) связываются с рецептором-1 натрийуретического пептида (NPR1) и (ii) способны активировать NPR1 в отсутствие предсердного натрийуретического пептида (ANP). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент не связываются с рецептором-2 натрийуретического пептида (NPR2) и/или рецептором-3 натрийуретического пептида (NPR3) и/или не активируют их. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с (a) NPR1 человека и (b) NPR1 мыши и/или NPR1 крысы.

[0007] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело

или антигенсвязывающий фрагмент связываются с (a) NPR1 человека и (b) NPR1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются не конкурирующими с ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются конкурирующими с ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент способны стабилизировать комплекс ANP-NPR1.

[0008] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1, например, в пределах области NPR1 человека, охватываемой аминокислотами 99-133 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере два аминокислотных остатка в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7 или 8 аминокислотных остатков в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1.

[0009] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-103 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 105-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 2, 3 или 4 аминокислотных остатка в пределах аминокислот 105-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с конформационным эпитопом NPR1 человека, и при этом конформационный эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 99-103 из SEQ ID NO: 1, (ii) 105-111 из SEQ ID NO: 1, (iii) 131-134 из SEQ ID NO: 1, и дополнительно связываются с аминокислотой 375 и/или 378 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эпитоп представляет собой конформационный эпитоп, и конформационный эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из аминокислот 33, 34, 76, 82 и 104 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения конформационный эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из аминокислот 33, 34, 76, 82, 104, 374 и 375 из SEQ ID NO: 1.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело

или антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132 и 375 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 34, 82, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 132, 133, 375 и 378 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 79, 82, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 131, 132 и 375 из SEQ ID NO: 1.

[0011] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 188-219 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 аминокислот в пределах аминокислот 188-219 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с конформационным эпитопом в пределах NPR1, и конформационный эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1, (ii) 201-208 из SEQ ID NO: 1, (iii) 215-238 из SEQ ID NO: 1 и (iv) 294-297 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 188, 192, 194, 197, 201, 208 и 219 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 188, 192, 194, 197, 201, 208, 219 и 295 из SEQ ID NO: 1.

[0012] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где: (a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28; HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой S или E, X_3 представляет собой D или K, X_4 представляет собой S или N, X_5 представляет собой I или T, и X_6 представляет собой Y или F; HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30; LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41; LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42; и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); где Y_1 представляет собой M или Q, Y_2 представляет собой S, E, T или I, Y_3 представляет собой Y или W, Y_4 представляет собой E, V, R, A, T или M, и Y_5 представляет собой K, V, R или A; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 31; HCDR2 содержит

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

или А, Y₅ представляет собой S, Н или L, Y₆ представляет собой Т или К, и Y₇ представляет собой Y, К или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде X₁YX₂X₃X₄ (SEQ ID NO: 447), где X₁ представляет собой S, К или R, X₂ представляет собой W или Y, X₃ представляет собой I или L, и X₄ представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁IY₂QY₃Y₄Y₅EY₆Y₇YVESVKG (SEQ ID NO: 446), где Y₁ представляет собой S или N, Y₂ представляет собой К или Н, Y₃ представляет собой S, Q или Н, Y₄ представляет собой G или А, Y₅ представляет собой S, Н или L, Y₆ представляет собой Т или К, и Y₇ представляет собой Y, К или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFX₁FSX₂Y (SEQ ID NO: 448), где X₁ представляет собой S или Т, и X₂ представляет собой S, К или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁QY₂Y₃Y₄E (SEQ ID NO: 449), где Y₁ представляет собой К или Н, Y₂ представляет собой S, Q или Н, Y₃ представляет собой G или А, и Y₄ представляет собой S, Н или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFX₁FSX₂YX₃ (SEQ ID NO: 450), где X₁ представляет собой S или Т, X₂ представляет собой S, К или R, и X₃ представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде IY₁QY₂Y₃Y₄EY₅ (SEQ ID NO: 451), где Y₁ представляет собой К или Н, Y₂ представляет собой S, Q или Н, Y₃ представляет собой G или А, Y₄ представляет собой S, Н или L, и Y₅ представляет собой Т или К, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242.

[illegible]

содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁YX₂ (SEQ ID NO: 457), где X₁ представляет собой S или R, и X₂ представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде IHQY₁Y₂Y₃EY₄ (SEQ ID NO: 458), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, Y₃ представляет собой H или L, и Y₄ представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239.

[0013] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где: (a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 310, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GX₁X₂X₃GX₄LGFDH (SEQ ID NO: 459), где X₁ представляет собой A или S, X₂ представляет собой V или L, X₃ представляет собой A или P, и X₄ представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GNSNRPY₁ (SEQ ID NO: 460), где Y₁ представляет собой S или N, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде QSYZ₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇V (SEQ ID NO: 461), где Z₁ представляет собой Y, D или G, Z₂ представляет собой T, S или A, Z₃ представляет собой S, P или F, Z₄ представляет собой S, T или P, Z₅ представляет собой H, S или R, Z₆ представляет собой G, S или F, и Z₇ представляет собой P, S или V; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 229, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GX₁X₂X₃GX₄LGFDH (SEQ ID NO: 459), где X₁ представляет собой A или S, X₂ представляет собой V или L, X₃ представляет собой A или P, и X₄ представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GNSNRPY₁ (SEQ ID NO: 460), где Y₁ представляет собой S или N, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде QSYZ₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇V (SEQ ID NO: 461), где Z₁ представляет собой Y, D или G, Z₂ представляет собой T, S или A, Z₃ представляет собой

S, P или F, Z₄ представляет собой S, T или P, Z₅ представляет собой H, S или R, Z₆ представляет собой G, S или F, и Z₇ представляет собой P, S или V; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 80, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 313, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GX₁X₂X₃GX₄LGFDH (SEQ ID NO: 459), где X₁ представляет собой A или S, X₂ представляет собой V или L, X₃ представляет собой A или P, и X₄ представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 323, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 324, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде YZ₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇ (SEQ ID NO: 462), где Z₁ представляет собой Y, D или G, Z₂ представляет собой T, S или A, Z₃ представляет собой S, P или F, Z₄ представляет собой S, T или P, Z₅ представляет собой H, S или R, Z₆ представляет собой G, S или F, и Z₇ представляет собой P, S или V; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 82, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 314, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ARGX₁X₂X₃GX₄LGFDH (SEQ ID NO: 463), где X₁ представляет собой A или S, X₂ представляет собой V или L, X₃ представляет собой A или P, и X₄ представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 326, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 324, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде QSYZ₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇V (SEQ ID NO: 461), где Z₁ представляет собой Y, D или G, Z₂ представляет собой T, S или A, Z₃ представляет собой S, P или F, Z₄ представляет собой S, T или P, Z₅ представляет собой H, S или R, Z₆ представляет собой G, S или F, и Z₇ представляет собой P, S или V; (b) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂YAX₃X₄ (SEQ ID NO: 464), где X₁ представляет собой S или G, X₂ представляет собой S или T, X₃ представляет собой I или M, и X₄ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁ISY₂Y₃GY₄Y₅Y₆Y₇YAY₈SVKG (SEQ ID NO: 465), где Y₁ представляет собой A или S, Y₂ представляет собой A, S или G, Y₃ представляет собой S или H, Y₄ представляет собой G или Y, Y₅ представляет собой S или Y, Y₆ представляет собой T или A, Y₇ представляет собой Y, R или N, и Y₈ представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

изложенной в виде $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой I или M, и X_3 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1ISY_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7YAY_8SVKG$ (SEQ ID NO: 465), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой A, S или G, Y_3 представляет собой S или H, Y_4 представляет собой G или Y, Y_5 представляет собой S или Y, Y_6 представляет собой T или A, Y_7 представляет собой Y, R или N, и Y_8 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2Y$ (SEQ ID NO: 467), где X_1 представляет собой S или G, и X_2 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SY_1Y_2GY_3Y_4$ (SEQ ID NO: 468), где Y_1 представляет собой A, S или G, Y_2 представляет собой S или H, Y_3 представляет собой G или Y, и Y_4 представляет собой S или Y, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2YA$ (SEQ ID NO: 469), где X_1 представляет собой S или G, и X_2 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $ISY_1Y_2GY_3Y_4T$ (SEQ ID NO: 470), где Y_1 представляет собой S или G, Y_2 представляет собой S или H, Y_3 представляет собой G или Y, и Y_4 представляет собой S или Y, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; или (с) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2YAX_3X_4$ (SEQ ID NO: 464), где X_1 представляет собой S или G, X_2 представляет собой S или T, X_3 представляет собой I или M, и X_4 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SISY_1Y_2GY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой S или H, Y_3 представляет собой T или A, Y_4 представляет собой R или N, и Y_5 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из

аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой I или M, и X_3 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой S или H, Y_3 представляет собой T или A, Y_4 представляет собой R или N, и Y_5 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2Y$ (SEQ ID NO: 467), где X_1 представляет собой S или G, и X_2 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SY_1Y_2GYY (SEQ ID NO: 472), где Y_1 представляет собой A или S, и Y_2 представляет собой S или H, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2YA$ (SEQ ID NO: 469), где X_1 представляет собой S или G, и X_2 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ISY_1Y_2G (SEQ ID NO: 473), где Y_1 представляет собой A, S или G, и Y_2 представляет собой S или H, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339.

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где: (a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

[illegible]

SEQ ID NO: 230, 371 и 382, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 34, 372 и 383, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 231, 373 и 384, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239.

[0015] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где: (a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 310, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 312 и 348, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 321 и 354, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 322, 355 и 361; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 229, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 312 и 348, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 321 и 354, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 322, 355 и 361; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 80, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 313, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 312 и 348, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 323, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под

[illegible]

LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339.

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (a) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (b) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (c) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (d) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (e) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30

(HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (f) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (g) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (h) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (i) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (j) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (k) (I) SEQ ID NO: 28

[illegible]

23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (v) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (w) (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (x) (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (y) (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (z) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 285 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283

(LCDR3); или (aa) (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 305 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3).

[0017] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (a) (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 70 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (b) (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 94 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (c) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 362 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (d) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331

(HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (e) (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (f) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 325 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (g) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); или (h) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 356 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3).

[0018] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (а) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:

[illegible]

[illegible]

[0021] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74; (b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98; (c) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365; (d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 394, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346; (e) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346; (f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329; (g) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346; или

(h) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359.

[0022] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, однодоменного антитела (dAb) и одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab', Fv, однодоменного антитела (dAb) и одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv).

[0023] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональными. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются полностью человеческими. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой IgG-антитело. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой IgG1-антитело. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой IgG1-антитело, содержащее легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полностью человеческое антитело изотипа IgG1 и содержат легкую каппа-цепь.

[0024] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат мутации в Fc-области, обозначаемые в соответствии с EU-индексом по Kabat, при этом мутации предусматривают по меньшей мере D265A и P329A.

[0025] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат мутации в Fc-области, обозначаемые в соответствии с EU-индексом по Kabat, при этом мутации предусматривают по меньшей мере L234A и L235A.

[0026] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются терапевтическими.

[0027] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с тем же эпитопом на NPR1 человека, что и любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов или их групп, определенных в данном документе (например, XX16). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент конкурируют за связывание с NPR1 человека с любым из антител или антигенсвязывающих фрагментов или их групп, определенных в данном документе (например, XX16).

[0028] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлена выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, кодирующие аминокислотную последовательность любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов или их групп, определенных в данном документе. В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен вектор, содержащий выделенную(-ые) нуклеиновую(-ые) кислоту(-ы). В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлена клетка-хозяин, содержащая выделенную(-ые) нуклеиновую(-ые) кислоту(-ы) или вектор.

[0029] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ получения любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, предусматривающий культивирование клетки-хозяина, описанной в данном документе, в условиях, подходящих для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно предусматривает очистку антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

[0030] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая очищенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, полученные с помощью способа, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0031] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0032] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: а) средство для связывания рецептора-1 натрийуретического пептида (NPR1) и активации NPR1 в отсутствие ANP; и б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное средство для связывания и активации являются не конкурирующими с ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное средство для связывания и активации является конкурирующим с ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное средство для связывания и активации дополнительно способно стабилизировать комплекс ANP-NPR1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция дополнительно содержит дополнительное терапевтическое средство.

[0033] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ACE (ангиотензинпревращающий фермент), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, бета-блокатора, диуретика, блокатора кальциевых каналов, сердечного гликозида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из эналаприла, беназеприла,

каптоприла, фозиноприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла, трандолаприла, валсартана, азилсартана, кандесартана, эпросартана, ирбесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, сакубитрила, бисопролола, карведилола, пропанолаола, метопролола, метопролола тартрата, метопролола сукцината, тиазидных диуретиков, петлевых диуретиков, калийсберегающих диуретиков, амлодипина, клевидипина, дилтиазема, фелодипина, исрадипина, никардипина, нифедипина, нисолдипина, верапамила, гликозида наперстянки, канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из хлортиазида, хлорталидона, гидрохлортиазида, индапамида, метолазона, буметанида, этакриновой кислоты, фуросемида, торасемида, амилорида, эплеренона, спиронолактона, триамтерена, дигоксина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNi).

[0034] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из кортикостероида, модификатора лейкотриенов, бронходилататора и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, циклесонида, флутиказона фуората, преднизона, метилпреднизолона, монтелукаста, зафирлукаста, zileutона, бета-агониста длительного действия, бета-агониста короткого действия, теофиллина и ипратропия, а также их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из сальметерола, формотерола, альбутерола и левальбутерола, а также их комбинаций.

[0035] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из антагониста бета-адренорецепторов, ингибитора угольной ангидразы, агониста альфа-2-адренорецепторов, парасимпатомиметика, аналога простагландинов, ингибитора rho-киназы и их комбинаций, и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из тимолола, левобунолола, метипранолола, картеолола, бетаксолола, ацетазоламида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, бримонидина, апраклонидина, холиномиметика, латанопроста, латанопростина, бунода, травопроста, биматопроста, талфупроста, нетарсудила и рипасудила, а также их комбинаций.

[0036] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения нарушения или заболевания, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или

фармацевтической композиции или комбинации, описанных в данном документе.

[0037] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе.

[0038] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

[0039] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе.

[0040] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется сердечная недостаточность, где сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертрофическая кардиомиопатия, где гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии или гипертензивной болезни сердца.

[0041] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения нарушения со стороны почек у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества

любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нарушение со стороны почек выбрано из диабетической почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD).

[0042] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено применение любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения нарушения или заболевания, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0043] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено применение любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

[0045] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено применение любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы, и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0046] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется сердечная недостаточность, и сердечная недостаточность выбрана из сердечной

недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертрофическая кардиомиопатия, где гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии или гипертензивной болезни сердца.

[0047] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено применение любого из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, или любой из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны почек у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нарушение со стороны почек выбрано из диабетической почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD).

[0048] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, или любая из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для применения в лечении нарушения или заболевания, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0049] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, или любая из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для применения в лечении сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0050] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии,

гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

[0051] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, или любая из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для применения в лечении сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется сердечная недостаточность, и сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертрофическая кардиомиопатия, где гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии или гипертензивной болезни сердца.

[0053] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, или любая из фармацевтических композиций или комбинаций, описанных в данном документе, для применения в лечении нарушения со стороны почек у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нарушение со стороны почек выбрано из диабетической почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD).

[0054] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения нарушения или заболевания, ассоциированных с активностью рецептора

натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение фармацевтической композиции, содержащей средство для связывания рецептора-1 натрийуретического пептида (NPR1) и активации NPR1 в отсутствие ANP и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0055] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение фармацевтической композиции, содержащей средство для связывания рецептора-1 натрийуретического пептида (NPR1) и активации NPR1 в отсутствие ANP и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

[0056] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен способ лечения сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение фармацевтической композиции, содержащей средство для связывания рецептора-1 натрийуретического пептида (NPR1) и активации NPR1 в отсутствие ANP и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется сердечная недостаточность, где сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертрофическая кардиомиопатия, где гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта имеется гипертензия, где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии или гипертензивной болезни сердца.

[0057] В одном аспекте настоящего изобретения в данном документе представлен

способ лечения нарушения со стороны почек у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение фармацевтической композиции, содержащей средство для связывания рецептора-1 натрийуретического пептида (NPR1) и активации NPR1 в отсутствие ANP и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нарушение со стороны почек выбрано из диабетической почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное средство для связывания и активации являются не конкурирующими с ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное средство для связывания и активации является конкурирующим с ANP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное средство для связывания и активации дополнительно способно стабилизировать комплекс ANP-NPR1.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0058] На фиг. 1 представлен комплект графиков, отображающих результаты связывания антител-кандидатов WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06 со следующими антигенами (анализ ELISA): NPR1 человека, конститутивно активная мутантная форма NPR1 человека (W74R), NPR1 крысы и NPR3 человека (противомишень), как в отсутствие, так и в присутствии 250-кратного молярного избытка ANP.

[0059] На фиг. 2 представлен комплект графиков, отображающих результаты анализа на основе проточной цитометрии антител-кандидатов WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06 в отношении связывания с клетками CHO-K1, экспрессирующими NPR1 человека, в отсутствие и в присутствии насыщающей концентрации ANP и связывания с исходными клетками CHO-K1.

[0060] На фиг. 3 изображено графическое представление анализа на основе резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET), в котором NPR1-специфические антитела конкурировали с ANP за связывание с NPR1. В данном анализе на основе FRET в качестве донора энергии применяли стрептавидин, меченный Eu (для измерения IgG), или антитело к hFc, меченное Eu (для измерения FabCys), при этом в качестве акцептора применяли ANP, меченный Cy5.

[0061] На фиг. 4 представлен комплект графиков, отображающих результаты анализов конкуренции с ANP для кандидатов WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06 с применением анализа на основе FRET, изображенного на фиг. 3.

[0062] На фиг. 5 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидатов WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06

в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP.

[0063] На фиг. 6 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидата WW06 в формате IgG или FabCys в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP.

[0064] На фиг. 7 продемонстрированы результаты SET-скрининга (аффинность к hNPR1) у 82 улучшенных производных HuCAL[®] с уникальными HCDR2 или LCDR3 на основе исходного антитела.

[0065] На фиг. 8 продемонстрированы результаты SET-скрининга (аффинность к комплексу hNPR1-ANP) у 82 улучшенных производных HuCAL[®] с уникальными HCDR2 или LCDR3 на основе исходного антитела.

[0066] На фиг. 9 представлен комплект графиков, отображающих результаты связывания антител-кандидатов XX01-XX08, XX10 и XX12 со следующими антигенами (анализ ELISA): NPR1 человека, конститутивно активная мутантная форма NPR1 человека (W74R), NPR1 крысы и NPR3 человека (противомишень) в отсутствие или в присутствии 250-кратного молярного избытка ANP.

[0067] На фиг. 10 представлен комплект графиков, отображающих результаты анализа на основе проточной цитометрии антител-кандидатов XX01-XX08, XX10 и XX12 в отношении связывания с клетками CHO-K1, экспрессирующими NPR1 человека, в отсутствие или в присутствии насыщающей концентрации ANP и связывания с исходными клетками CHO-K1.

[0068] На фиг. 11 представлен комплект графиков, отображающих результаты анализов конкуренции с ANP для кандидатов XX01-XX07, XX10 и XX12 с применением анализа на основе FRET, изображенного на фиг. 3.

[0069] На фиг. 12 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидатов XX01-XX08, XX10 и XX12 в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP.

[0070] На фиг. 13 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидатов XX06 и XX16 параллельно с природным лигандом ANP в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP.

[0071] На фиг. 14 представлен график, изображающий результаты анализов функциональной активности кандидата XX16 параллельно с природным лигандом ANP в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих

NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в зависимости от присутствия ANP или XX16.

[0072] На фиг. 15 изображено графическое представление кристаллической структуры Fab06 (антитело WW06 в формате Fab) в комплексе с внеклеточным доменом hNPR1.

[0073] На фиг. 16 изображено графическое представление конформации внеклеточного домена hNPR1, как он будет выглядеть в комплексе с Fab06. Fab06 удалили из данного представления, чтобы более четко раскрыть конформацию hNPR1, индуцированную связыванием с Fab. W74R показана в виде пространственной структуры.

[0074] На фиг. 17 изображено графическое представление кристаллической структуры внеклеточного домена hNPR1 в комплексе с ANP (слева) и кристаллическая структура Fab16 (антитело XX16 в формате Fab) в комплексе с внеклеточным доменом hNPR1 (справа), при этом W74 показана в виде пространственной структуры.

[0075] На фиг. 18 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидата WW06 в анализе продукции клеточного cGMP при тестировании на клетках CHO-K1, экспрессирующих hNPR1 W74R/C232T (конститутивно активная мутантная форма; панель A) в сопоставлении с hNPR1 WT (панель B).

[0076] На фиг. 19 представлен комплект графиков, отображающих результаты связывания антител-кандидатов YY01-YY07 со следующими антигенами (анализ ELISA): NPR1 человека, конститутивно активная мутантная форма NPR1 человека (W74R), NPR1 крысы и NPR3 человека (противомишень) в отсутствие или в присутствии 250-кратного молярного избытка ANP.

[0077] На фиг. 20 представлен комплект графиков, отображающих результаты анализа на основе проточной цитометрии антител-кандидатов YY01-YY07 в отношении связывания с клетками CHO-K1, экспрессирующими NPR1 человека, в отсутствие или в присутствии насыщающей концентрации ANP и связывания с исходными клетками CHO-K1.

[0078] На фиг. 21 представлен комплект графиков, отображающих результаты анализов конкуренции с ANP для кандидатов YY01-YY07 с применением анализа на основе FRET, изображенного на фиг. 3.

[0079] На фиг. 22 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидатов YY01-YY07 в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP.

[0080] На фиг. 23 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидатов YY05 и YY07 в формате IgG или FabCys в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в

клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP.

[0081] На фиг. 24 продемонстрированы результаты SET-скрининга (аффинность к hNPR1) у 112 улучшенных производных Ylanthia[®] с уникальными HCDR1/2 или LCDR3 на основе исходного антитела.

[0082] На фиг. 25 продемонстрированы результаты SET-скрининга (аффинность к комплексу hNPR1-ANP) у 112 улучшенных производных Ylanthia[®] с уникальными HCDR1/2 или LCDR3 на основе исходного антитела.

[0083] На фигуре 26 представлен набор графиков, представляющих концентрацию cGMP (нМ) в плазме крови с течением времени у Tg-мышей с hNPR1, которым внутривенно вводили 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг WW06 Fab.

[0084] На фиг. 27 представлен график, представляющий концентрацию антитела с течением времени у Tg-мышей с hNPR1, которым внутривенно ввели 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг WW06 Fab.

[0085] На фиг. 28 представлен набор графиков, демонстрирующих результаты влияния подкожного введения носителя, 0,3 мг/кг XX16 или 3 мг/кг XX16 через каждые две недели у мышей дикого типа или мышей с нокаутом по ANP (ANP KO) на соотношение масса сердца/масса тела (слева) и уровни NT-proBNP в плазме крови (пг/мл; справа). Измерения производили через две недели после второго введения.

[0086] На фиг. 29 представлен комплект графиков, демонстрирующих результаты влияния однократного внутривенного введения носителя, 0,3 мг/кг XX16 или 1 мг/кг XX16 на кровяное давление (среднее артериальное давление; слева) и скорость потока мочи (справа) у крыс с гипертензией (предрасположенные к развитию инсульта крысы со спонтанной гипертензией, SHRsp). Измерения производили через три часа после внутривенного введения.

[0087] На фиг. 30 представлен набор графиков, демонстрирующих результаты влияния однократного подкожного введения 0,1, 0,3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг XX16 нормальным крысам с имплантированным телеметрическим устройством на среднее артериальное давление (MAP;верху) и содержание cGMP в плазме крови (внизу) с течением времени.

[0088] На фигуре 31 представлен комплект графиков, изображающих результаты анализов функциональной активности кандидата WW03 и антитела сравнения (антитело 5591-IgG из заявки согласно РСТ № WO2010/065293A1) в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека, или клеток крысы, экспрессирующих NPR1 крысы. Результаты представляют продукцию cGMP [нМ] в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP (человека или крысы).

ОБЩИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0089] Для более легкого понимания настоящего изобретения сначала приведены определения некоторых терминов. При необходимости, дополнительные определения изложены на всем протяжении подробного описания.

[0090] На всем протяжении описания и формулы изобретения настоящей заявки

слова "содержать" и "вмещать" и варианты данных слов, например "содержащий" и "содержит", означают "включающий без ограничения", и они не исключают другие компоненты, целые числа или стадии. Более того, термины в единственном числе охватывают термины во множественном числе, если контекстом не требуется иное: в частности, если используется единственное число, определение следует понимать как предусматривающее несколько объектов, а также один объект, если контекстом не требуется иное.

[0091] Используемые в данном документе "NPR1" и "белок NPR1" относятся к рецептору-1 натрийуретического пептида. Данный белок также известен как рецептор типа А предсердного натрийуретического пептида (ANP-A, ANPR-A или NPR-A) и гуанилатциклаза А (GC-A). В некоторых вариантах осуществления NPR1 относится к NPR1 человека. В некоторых вариантах осуществления NPR1 человека характеризуется номером доступа в UniProt P16066 или номером доступа в GenBank EAW53284.1 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления NPR1 относится к NPR1 мыши (*Mus musculus*). В некоторых вариантах осуществления NPR1 мыши характеризуется номером эталонной последовательности в NCBI NP_032753.5 (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах осуществления NPR1 относится к NPR1 крысы (*Rattus norvegicus*). В некоторых вариантах осуществления NPR1 крысы характеризуется номером эталонной последовательности в NCBI NP_036745.1 (SEQ ID NO: 3). Иллюстративные белки NPR1 показаны в таблице 1. Когда в данном документе обсуждается конститутивно активный мутант или W74R, данный мутант относится к Trp в положении аминокислоты 74 зрелого белка NPR1 человека, который также может относиться к Trp в положении аминокислоты 106 белка hNPR1, показанного под SEQ ID NO: 1.

Таблица 1. Белковые последовательности NPR1

SEQ ID NO:	Животное	Последовательность (аминокислотная)
1	Человек	MPGPRRPAGSRLRLLLLLLPPLLLLRGSHAGNLTAVV LPLANTSYPSWARVGPVELALAQVKARPDLLPGWTV RTVLGSSNALGVCSDTAAPLAAVDLKWEHNPAVFLGPG CVYAAAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGFGVKDEYALT TRAGPSYAKLGDFVAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDE EHCFFLVEGLFMRVRDRLNITVDHLEFAEDDLSHYTRLLR TMPRKGRVIYICSSPDAFRTLMLLALEAGLCGEDYVFFHL DIFGQSLQGGQGPAPRRPWERGQDQVSARQAFQAAKIIT YKDPDNPEYLEFLKQLKHLAYEQFNFTMEDGLVNTIPASF HDGLLLYIQAVTETLAHGGTVTDGENITQRMWNRSFQGV TGYLKIDSSGDRETDFSLWMDPENGAFRVVLNNGTSQ ELVAVSGRKLNWPLGYPPDIPKCGFDNEDPACNQDHLST LEVLALVGSLSLLGILIVSFFIYRKMQLEKELASELWVR WEDVEPSSLERHLRSAGSRLTSLGRGSNYGSLLTTEGQFQ VFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVL FELKHM RD VQNEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILENESITL DWMFRYSLTNDIVKGMFLHNGAICSHGNL KSSNCVVDG RFVLKITDYGLESFRDLDP EQGHTVYAKKLWTAPELLRM ASPPVRGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFHVEGLDLSPKEI IERVTRGEQPPFRPSLALQSHLEELGLLMQRCWAEDPQER

		PPFQQIRLTLRKFNRENSNILDNLLSRMEQYANNLEELVE ERTQAYLEEKRAEALLYQILPHSVAEQLKRGETVQAEAF DSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLYTCFDAVID NFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGRLHACEVARMALA LLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPR YCLFGDTVNTASRMESNGEALKIHLSSSETKAVLEEFGGFE LELRGDVEMKGKGKGVRTYWLLGERGSSTRG
2	Мышь	MPGSRRVRPRLRALLLLPPLLLLRSGHASDLTVAVVLPLT NTSYPSWARVGPAVELALGRVKARPDLLPGWTVRMVL GSSENAAGVCSDTAAPLAAVDLKWEHSPAVFLGPGCVYS AAPVGRFTAHRVPLLTAGAPALGIGVKDEYALTTRTGP SHVKLGDFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFI VEGLYMRVRERLNITVNHQEFVEGDPDHYTKLLRTVQRK GRVIYICSSPDAFRNLMLLALDAGLTGEDYVFFHLDVFGQ SLQGAQGPVPRKPWERDDGQDRRARQAFQAAKIITYKEP DNPEYLEFLKQLKLLADKKFNFTMEDGLKNIIPASFHDGL LLYVQAVTETLAQGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVGTGY LKIDRNGDRDRTDFSLWDMDPETGAFRVVLNFNNGTSQELM AVSEHRLYWPLGYPPPDIPKCGFDNEDPACNQDHFSTLEV LALVGSLSLVSFLIVSFFIYRKMQLEKELVSELWRVRWED LQPSSLERHLRSAGSRLTSLGRGSNYGSLLTTEGQFQVFA KTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVL FELKHM RDVQN EHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILENESITLDW MFRYSLTNDIVKGMLFLHNGAIGSHGNLKSSNCVVDGRF VLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKLWTAPELLRMASP PARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVEGLDLSPKEIIE VTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCWAEDPQERPP FQQIRLALRKFNKENSSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEE RTQAYLEEKRAEALLYQILPHSVAEQLKRGETVQAEAF DSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLNDLYTCFDAVID NFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVARMALA LLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPR YCLFGDTVNTASRMESNGEALRIHLSSSETKAVLEEFDGFE LELRGDVEMKGKGKGVRTYWLLGERGCSTRG
3	Крыса	MPGSRRVRPRLRALLLLPPLLLLRGGHASDLTVAVVLPLT NTSYPSWARVGPAVELALARVKARPDLLPGWTVRMVL GSSENAAGVCSDTAAPLAAVDLKWEHSPAVFLGPGCVYS AAPVGRFTAHRVPLLTAGAPALGIGVKDEYALTTRTGP SHVKLGDFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFI VEGLYMRVRERLNITVNHQEFVEGDPDHYPKLLRAVRRK GRVIYICSSPDAFRNLMLLALNAGLTGEDYVFFHLDVFGQ SLKSAQGLVPQKPWERGDGQDRSARQAFQAAKIITYKEP DNPEYLEFLKQLKLLADKKFNFTVEDGLKNIIPASFHDGL LLYVQAVTETLAQGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVGTGY LKIDRNGDRDRTDFSLWDMDPETGAFRVVLNNGTSQEL MAVSEHKLYWPLGYPPPDVPKCGFDNEDPACNQDHFSTL EVLALVGSLSLISFLIVSFFIYRKMQLEKELVSELWRVRWE DLQPSSLERHLRSAGSRLTSLGRGSNYGSLLTTEGQFQVF AKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVL FELKHM RDVQ NEHLTRFVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILENESITLDW MFRYSLTNDIVKGMLFLHNGAICSHGNLKSSNCVVDGRF VLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKLWTAPELLRMASP

		PARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVEGLDLSPKEIIE VTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCWAEDPQERPP FQQIRLALRKFNKENSSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEE RTQAYLEEKRKAEALLYQILPHSVAEQLKRGETVQAEAF DSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTTLLNDLYTCFDAVID NFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVARMALA LLDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPR YCLFGDTVNTASRMESNGEALKIHLSSSETKAVLEEFDFGE LELRGDVEMKGKGKVRTYWLLGERGCSTRG
--	--	--

[0092] В различных вариантах осуществления антитела к NPR1 и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в данном документе, способны связываться с NPR1 и активировать NPR1 в отсутствие ANP. За счет данной активности раскрытые антитела к NPR1 и антигенсвязывающие фрагменты могут быть применимы в лечении нежелательных состояний, заболеваний и нарушений, включая сердечно-сосудистые нарушения (например, гипертензию, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность (включая без ограничения сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF_rEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF_pEF), сердечную недостаточность после острого инфаркта миокарда или острую декомпенсированную сердечную недостаточность), заболевание коронарных артерий (CAD), ишемическую болезнь сердца (IHD), митральный стеноз и регургитацию, стенокардию, гипертрофическую кардиомиопатию (например, гипертрофию желудочка), диабетическую кардиомиопатию, наджелудочковые и желудочковые аритмии, сердечную аритмию, фибрилляцию предсердий (AF), выявленную впервые фибрилляцию предсердий, рецидивирующую фибрилляцию предсердий, фиброз миокарда, трепетание предсердий, неблагоприятное ремоделирование сосудов, стабилизацию бляшек или инфаркт миокарда (MI)), гипертензию (например, резистентную гипертензию, гипертензивную болезнь сердца, легочную гипертензию, гипертензию легочных артерий, изолированную систолическую гипертензию, резистентную гипертензию или гипертензию легочных артерий), преэклампсию, астму, глаукому, синдром высвобождения цитокинов и/или нарушение со стороны почек (например, диабетическую почечную недостаточность, недиабетическую почечную недостаточность, почечную недостаточность, диабетическую нефропатию, недиабетическую нефропатию, острое повреждение почек, контраст-индуцированную нефропатию, нефротический синдром, гломерулонефрит, склеродермию, гломерулосклероз, протеинурию при первичном заболевании почек, реноваскулярную гипертензию, диабетическую ретинопатию и терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальную дисфункцию, диастолическую дисфункцию, фиброз почек и поликистозную болезнь почек (PKD)).

[0093] Используемый в данном документе термин "антитело" относится к полному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту. Полное антитело представляет собой гликопротеин, содержащий по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой посредством дисульфидных связей. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно обозначаемой в данном

документе как VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов - CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи (сокращенно обозначаемой в данном документе как VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена - CL. VH- и VL-области могут быть дополнительно подразделены на области гиперпеременности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классического пути активации системы комплемента. Термин "антитело" включает без ограничения моноклональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, антитела верблюдовых и химерные антитела. Антитела могут относиться к любому изотипу/классу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY) или подклассу (например, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ и IgA₂).

[0094] Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к фрагменту интактного антитела, который сохраняет способность специфически связываться с указанным антигеном (например, NPR1) и/или обеспечивать функцию интактного антитела. Такие фрагменты включают Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, моновалентные фрагменты, состоящие из доменов VL, VH, CL и CH1; F(ab')₂-фрагменты, бивалентные фрагменты, содержащие два Fab-фрагмента, связанные посредством дисульфидного мостика в шарнирной области; Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH, одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv), состоящий из доменов VL и VH, соединенных посредством линкерной последовательности; и фрагмент, представляющий собой однодоменное антитело (dAb) (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546), которое состоит из домена VH или домена VL.

[0095] Термин "одноцепочечное антитело", "одноцепочечный Fv" или "scFv" относится к молекуле, содержащей переменный домен тяжелой цепи (или область; VH) антитела и переменный домен легкой цепи (или область; VL) антитела, соединенные посредством линкера. Такие молекулы scFv могут характеризоваться общей структурой: NH₂-VL-линкер-VH-COOH или NH₂-VH-линкер-VL-COOH. Может применяться любой подходящий линкер. Неограничивающий набор линкеров, которые можно применять в таких одноцепочечных антителах, описан в Holliger et al. (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448, Alftan et al. (1995), Protein Eng. 8:725-731, Choi et al. (2001), Eur. J. Immunol. 31:94-106, Hu et al. (1996), Cancer Res. 56:3055-3061, Kipriyanov et al. (1999), J. Mol. Biol. 293:41-56 и Roovers et al. (2001), Cancer Immunol.; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

Подразумевается, что такие одноцепочечные антитела также охватываются термином "антигенсвязывающий фрагмент" антитела. Такие фрагменты антитела получают с применением методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты подвергают скринингу на пригодность таким же способом, что и интактные антитела. Антигенсвязывающий фрагмент может быть получен без ограничения посредством любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, различные антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, могут быть получены посредством ферментативной или химической модификации интактных антител, синтезированы *de novo* с применением метода рекомбинантной ДНК (например, одноцепочечный Fv) или идентифицированы с применением библиотек фагового дисплея (см., например, Pini and Bracci, *Curr Protein Pept Sci* 2000;1(2):155-69, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Антигенсвязывающие фрагменты подвергают скринингу на пригодность (например, связывание аффинность, активность) таким же способом, что и интактные антитела.

[0096] Антигенсвязывающие фрагменты также могут быть включены в однодоменные антитела, макситела, минитела, интратела, диатела, тритела, тетратела, v-NAR и бис-scFv (см., например, Holliger and Hudson, 2005, *Nature Biotechnology*, 23, 9, 1126-1136, содержание которого включено в данном документе посредством ссылки с данной целью). Антигенсвязывающие части антител могут быть привиты на остовы на основе полипептидов, таких как фибронектин III типа (Fn3) (см. например, патент США № 6703199, в котором описаны монотела на основе полипептида фибронектина, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0097] Антигенсвязывающие фрагменты могут быть включены в одноцепочечные молекулы, содержащие пару tandemных Fv-сегментов (VH-CH1-VH-CH1), которые вместе с комплементарными полипептидами легкой цепи образуют пару антигенсвязывающих областей (см. Zapata et al., 1995 *Protein Eng.* 8(10):1057-1062; и патент США № 5641870; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0098] На всем протяжении настоящей заявки термин "выделенный" означает, что иммуноглобулин, антитело или полинуклеотид, в зависимости от конкретного случая, существуют в физическом окружении, отличающемся от такового, в котором они могут встречаться в природе. Например, встречающиеся в природе полинуклеотид или полипептид, присутствующие в живом организме, не являются выделенными, а тот же полинуклеотид или полипептид, отделенные от некоторых или всех совместно существующих материалов в живом организме, являются выделенными.

[0099] Используемый в данном документе термин "выделенное антитело" относится к антителу, которое было идентифицировано и отделено от одного или нескольких (например, большинства) компонентов (по весу) из его исходной среды, например, от компонентов из культуры гибридомных клеток или культуры других клеток, которую применяли для его получения (например, клеток-продуцентов, включая без

ограничения иллюстративные клеток-хозяев, описанных в данном документе, которые рекомбинантным образом экспрессируют антитело). Отделение проводят так, чтобы в достаточной степени удалить компонентов, которые иначе могут препятствовать применимости антитела для требуемых применений (например, для терапевтического применения антитела к NPR1). Способы получения выделенных антител известны в данной области техники и включают хроматографию с белком А, анионообменную хроматографию, катионообменную хроматографию, фильтрацию с удержанием вируса и ультрафильтрацию.

[0100] На всем протяжении настоящей заявки определяющие комплементарность области ("CDR") определены в соответствии с системой определения по Kabat, если не указано, что CDR определены в соответствии с другой системой определения. Точные границы аминокислотной последовательности указанной CDR могут быть определены с применением любой из целого ряда общеизвестных схем, включая описанные в Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации по "Kabat"), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (схема нумерации по "Chothia") и нумерацию по ImMunoGenTics (IMGT) (Lefranc, M.-P., The Immunologist, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.-P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) (схема нумерации по "IMGT")); содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Например, в случае классических форматов, согласно Kabat аминокислотные остатки CDR в переменном домене тяжелой цепи (VH) имеют нумерацию 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3); а аминокислотные остатки CDR в переменном домене легкой цепи (VL) имеют нумерацию 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3). Согласно Chothia аминокислоты CDR в VH имеют нумерацию 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3); а аминокислотные остатки в VL имеют нумерацию 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) и 91-96 (LCDR3). При объединении определений CDR по Kabat и по Chothia, CDR состоят из аминокислотных остатков 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3) в VH человека и аминокислотных остатков 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3) в VL человека. Согласно IMGT аминокислотные остатки CDR в VH имеют нумерацию примерно 26-35 (CDR1), 51-57 (CDR2) и 93-102 (CDR3), а аминокислотные остатки CDR в VL имеют нумерацию примерно 27-32 (CDR1), 50-52 (CDR2) и 89-97 (CDR3) (нумерация в соответствии с "Kabat"). Согласно IMGT, области CDR антитела можно определять с применением программы IMGT/DomainGap Align.

[0101] Согласно договоренности области CDR в тяжелой цепи, как правило, называются HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а в легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3. Они пронумерованы последовательно в направлении от аминоконца к карбоксиконцу.

[0102] Используемый в данном документе термин "каркасные области антитела" относится к части переменного домена, либо VL, либо VH, которая служит в качестве остова для антигенсвязывающих петель (CDR) данного переменного домена. По существу он представляет собой переменный домен без CDR.

[0103] Термины "константная область" или "константный домен" относятся к карбоксиконцевой части легкой и тяжелой цепи, которая не вовлечена непосредственно в связывание антитела с антигеном, но проявляет различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Термины относятся к части молекулы иммуноглобулина, имеющим более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, переменным доменом, который содержит антигенсвязывающий сайт. Константный домен содержит домены CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и домен CHL легкой цепи.

[0104] Термин "эпитоп" или "антигенная детерминанта" относится к сайту на антигене, с которым специфически связывается иммуноглобулин или антитело (например, специфический сайт на молекуле-мишени). Эпитоп, как правило, включает по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 смежных или несмежных аминокислот в уникальной пространственной конформации. См., например, *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Кроме того, используемый в данном документе эпитоп может содержать один или несколько моносахаридных звеньев из полисахарида, с которым специфически связывается антитело. В конкретных аспектах эпитоп может представлять собой конформационный эпитоп. См., например, Thompson et al., 2009, *J. of Biol. Chem.* 51: 35621-35631, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0105] Используемые в данном документе термины "моноклональное антитело" или "композиция на основе моноклонального антитела" относятся к антителу, полученному из практически однородной популяции антител, продуцируемых конкретной клеткой или линией клеток, где отдельные антитела, составляющие популяцию, фактически идентичны по последовательности, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Препарат на основе моноклональных антител проявляет один тип специфичности и аффинности связывания с конкретным эпитопом. В отличие от этого, препараты на основе традиционных (поликлональных) антител, как правило, включают множество антител, направленных против или специфических в отношении разных эпитопов. Модификатор "моноклональный" указывает на природу антитела как полученного из практически однородной популяции антител, и его не следует толковать как требующий получения антитела с помощью любого конкретного способа. Моноклональные антитела (mAb) могут быть получены с помощью разнообразных методик, включая общепринятые методы, например, стандартную методику гибридизации соматических клеток из Kohler и Milstein (*Nature* 1975;256(5517):495-7), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Моноклональное антитело также может быть получено за счет других подходящих способов, включая методики фагового дисплея, такие как описанные в Clackson et al. (*Nature* 1991;352(6336):624-8) или Marks et al. (*J Mol Biol* 1991;222(3):581-97), содержание

каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Термин "моноклональное антитело" также не ограничивается последовательностями антитела от конкретного вида-источника или от одного единственного вида-источника. Таким образом, значение термина "моноклональное антитело" охватывает химерные моноклональные антитела, такие как гуманизированные моноклональные антитела.

[0106] Используемый в данном документе термин "химерное антитело" относится к антителам, в которых (а) константная область изменена, заменена или обменена так, что антигенсвязывающий сайт (вариабельная область) связан с константной областью, соответствующей другому или измененному классу, эффекторной функция и/или виду; или (b) вариабельная область или ее часть изменены, заменены или обменены на вариабельную область или ее часть, характеризующиеся другой или измененной антигенной специфичностью. Для создания химерного антитела последовательности вариабельной области из донорного антитела, отличного от человеческого (например, донорного антитела мыши, кролика или крысы) могут быть связаны с человеческими константными областями с применением способов, известный в данной области техники (см., например, патент США № 4816567 (Cabilly et al.), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Например, мышинное антитело к NPR1 можно модифицировать посредством замены его константной области на константную область из иммуноглобулина человека. Вследствие замены на человеческую константную область химерное антитело может сохранять свою специфичность в распознавании NPR1 человека и при этом характеризоваться сниженной иммуногенностью у человека по сравнению с исходным мышинным антителом.

[0107] Используемый в данном документе термин "гуманизированное антитело" относится к формам антител, которые содержат по меньшей мере некоторую часть последовательности человеческого антитела и по меньшей мере некоторую часть последовательности антитела, отличного от человеческого. Как правило, антитело содержит последовательности человеческого антитела и небольшую часть последовательностей антитела, отличного от человеческого, которая обеспечивает специфичность связывания с антигеном-мишенью. Такие антитела представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина, отличного от человеческого, и сохраняют реакционную способность антитела, отличного от человеческого, при этом являются менее иммуногенными у человека. Как правило, гуманизированные антитела создают посредством замены последовательностей гипервариабельной области от человеческого акцепторного антитела на последовательности гипервариабельной области от донорного антитела, отличного от человеческого (например, антитела мыши, кролика или крысы), которые связываются с представляющим интерес антигеном (например, NPR1). В некоторых случаях, последовательности каркасных областей акцепторного антитела также могут быть заменены на соответствующие последовательности из донорного антитела (например, путем созревания аффинности). В дополнение к последовательностям, полученным из

донорного и акцепторного антител, гуманизированное антитело может быть дополнительно модифицировано посредством замещения остатков, как в каркасной области, так и/или в пределах замещенных остатков антитела, отличного от человеческого, для улучшения и оптимизации специфичности, аффинности и/или активности антитела, как рассмотрено в данном документе. Способы создания гуманизированных антител известны в данной области техники. См., например, Riechmann et al. (Nature 1988;332(6162):323-7); Jones et al. (Nature 1986;321(6069):522-5); патент США № 5225539 (Winter) и патенты США №№ 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370 (Queen et al.), содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0108] Подразумевается, что используемый в данном документе термин "человеческое антитело" включает антитела, имеющие переменные области, в которых как каркасные области, так и области CDR получены из последовательностей, происходящих из человеческих антител. Кроме того, если антитело содержит константную область, то константная область также получена из таких последовательностей человеческого антитела, например, последовательностей человеческого антитела зародышевого типа, или мутантных вариантов последовательностей человеческого антитела зародышевого типа, или антитела, содержащего консенсусные последовательности каркасных областей, полученные на основе анализа последовательностей человеческого антитела зародышевого типа, например, как описано в Knappik, et al., (2000) J Mol Biol; 296:57-86, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Человеческие антитела могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями человеческого антитела (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*).

[0109] Антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями человеческого антитела (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*). Однако предусматривается что используемый в данном документе термин "человеческое антитело" не включает антитела, в которых последовательности CDR получены из антитела зародышевого типа другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на последовательности человеческих каркасных областей.

[0110] Термины "пептид", "полипептид" и "белок" используются взаимозаменяемо в данном документе для обозначения полимера из аминокислотных остатков. Термины охватывают полимеры из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также полимеры из встречающихся в природе аминокислот и полимеры из не встречающихся в природе аминокислот. Если не указано иное, конкретная полипептидная последовательность также в неявной форме охватывает

ее варианты с консервативными модификациями.

[0111] Термин "вариант с консервативными модификациями" применим как к аминокислотным последовательностям, так и к последовательностям нуклеиновой кислоты. Применительно к последовательностям нуклеиновой кислоты варианты с консервативными модификациями относятся к тем нуклеиновым кислотам, которые кодируют идентичные или практически идентичные аминокислотные последовательности, или, если нуклеиновая кислота не кодирует аминокислотную последовательность, к практически идентичным последовательностям. Вследствие вырожденности генетического кода любой указанный белок кодируется большим количеством функционально идентичных нуклеиновых кислот. Например, все из кодонов GCA, GCC, GCG и GCU кодируют аминокислоту аланин. Таким образом, в каждом положении, в котором кодоном задан аланин, кодон может быть изменен на любой из соответствующих описанных кодонов без изменения кодируемого полипептида. Такие варианты нуклеиновой кислоты представляют собой "молчащие варианты", являющиеся одной из разновидностей вариантов с консервативными модификациями. В данном документе каждая последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, также описывает каждый возможный молчащий вариант нуклеиновой кислоты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что каждый кодон в нуклеиновой кислоте (за исключением AUG, который обычно является единственным кодоном для метионина, и TGG, который обычно является единственным кодоном для триптофана) может быть модифицирован с получением функционально идентичной молекулы. Соответственно, каждый молчащий вариант нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, неявным образом подразумевается в каждой описанной последовательности. Применительно к полипептидным последовательностям варианты с консервативными модификациями включают отдельные замены, делеции или добавления в полипептидную последовательность, которые приводят к замене аминокислоты химически подобной аминокислотой. Таблицы консервативных замен, в которых приведены функционально сходные аминокислоты, хорошо известны в данной области техники. Следующие восемь групп содержат аминокислоты, которые являются консервативными заменами друг для друга:

- 1) аланин (A), глицин (G);
- 2) аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E);
- 3) аспарагин (N), глутамин (Q);
- 4) аргинин (R), лизин (K);
- 5) изолейцин (I), лейцин (L), метионин (M), валин (V);
- 6) фенилаланин (F), тирозин (Y), триптофан (W);
- 7) серин (S), треонин (T) и
- 8) цистеин (C), метионин (M).

[0112] Термин "идентичность" или "гомология" относится к взаимосвязи между последовательностями двух или более полипептидов, определенной посредством

сравнения последовательностей. "Идентичность" также означает степень родства последовательностей у разных полипептидов, как определено по количеству совпадений между отрезками из двух или более аминокислотных остатков. Процент "идентичности" между двумя последовательностями зависит от числа идентичных положений, общих для последовательностей (т. е. процент идентичности равен числу идентичных положений/общее число положений $\times 100$), при этом учитывается число гэпов и длина каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности двух последовательностей можно осуществлять с применением математического алгоритма. При сравнении последовательностей в типичном случае одна последовательность выступает в качестве эталонной последовательности, с которой сравнивают тестируемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестируемую и эталонную последовательности вводят в компьютер, при необходимости устанавливают координаты подпоследовательностей и устанавливают программные параметры алгоритма для анализа последовательностей. Могут применяться программные параметры по умолчанию или можно устанавливать альтернативные параметры. На основании программных параметров алгоритм сравнения последовательностей затем рассчитывает значения процента идентичности последовательностей для тестируемых последовательностей относительно эталонной последовательности. В качестве дополнения или альтернативы белковые последовательности по настоящему изобретению также можно применять в качестве "запрашиваемой последовательности" для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации родственных последовательностей. Например, такие поиски могут быть выполнены с применением программы BLAST из Altschul et al. (J Mol Biol 1990;215(3):403-10), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0113] Две последовательности являются "практически идентичными", если две последовательности имеют указанную процентную долю аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми (например, 60% идентичность, 65% идентичность, 70% идентичность, 75% идентичность, 80% идентичность, 85% идентичность, 90% идентичность, 95% идентичность или 99% идентичность на протяжении указанной области или, если не указано, на протяжении всей последовательности), при сравнении и выравнивании для обеспечения максимально соответствия на протяжении окна сравнения или обозначенной области, измеренную с применением одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей или посредством выравнивания вручную и визуального просмотра. Идентичность необязательно существует на протяжении области, длину которой составляет по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов (или 10 аминокислот), или существует на протяжении области, длина которой составляет 100-500 или 1000 или более нуклеотидов (или 20, 50, 200 или более аминокислот).

[0114] "Аффинность" связывания относится к силе взаимодействия между антителом и антигеном в отдельных антигенных сайтах. В пределах каждого антигенного сайта вариабельная область "плеча" антитела взаимодействует с антигеном во многих сайтах за счет слабых нековалентных сил. В целом, чем больше взаимодействий, тем сильнее аффинность. В большинстве случаев такие определения можно делать с применением клеточного анализа.

[0115] Предусматривается, что используемый в данном документе термин "Кассоц" или "Ка" относится к скорости ассоциации конкретного взаимодействия связывающая молекула-антиген, при этом предусматривается, что используемый в данном документе термин "Кдис" или "Kd" относится к скорости диссоциации конкретного взаимодействия связывающая молекула-антиген. Предусматривается, что используемый в данном документе термин " K_D " относится к равновесной константе диссоциации, которую получают из соотношения Kd и Ка (т. е. K_d/K_a), и ее выражают в виде молярной концентрации (М). Значения K_D для антител можно определить с помощью способов, общеизвестных в данной области техники. Имеется способ определения K_D антитела с применением поверхностного плазмонного резонанса, такой как система Biacore[®], или титрования при равновесии в растворе (SET) (см. Friguet et al., (1985) J. Immunol. Methods, 77(2):305-319 и Hanel et al., (2005) Anal. Biochem., 339(1):182-184), содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0116] Используемый в данном документе, термин "специфический", "специфически связывает" или "связывает специфически" относится к реакции связывания между антителом или антигенсвязывающим фрагментом (например, антителом к NPR1) и антигеном-мишенью (например, NPR1) в неоднородной популяции белков и других биологических молекул. Антитела можно тестировать в отношении специфичности связывания путем сравнения связывания с соответствующим антигеном со связыванием с несоответствующим антигеном или смесью антигенов при указанном наборе условий. Если антитело связывается с соответствующим антигеном с аффинностью, которая в по меньшей мере 2, 5, 7 и предпочтительно 10 или более раз превышает таковую для несоответствующего антигена или смеси антигенов, то оно считается специфическим. "Специфическое антитело" или "специфическое в отношении мишени антитело" представляет собой антитело, которое связывается только с антигеном-мишенью (например, NPR1), но не связывается (или проявляет минимальное связывание) с другими антигенами. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают антиген-мишень (например, NPR1), характеризуются K_D , составляющей менее 1×10^{-6} М, менее 1×10^{-7} М, менее 1×10^{-8} М, менее 1×10^{-9} М, менее 1×10^{-10} М, менее 1×10^{-11} М, менее 1×10^{-12} М или менее 1×10^{-13} М. В некоторых вариантах осуществления K_D составляет от приблизительно 1 пМ до приблизительно 600 пМ. В некоторых вариантах осуществления K_D составляет от 600 пМ до 1 мкМ, от 1 мкМ до 100 нМ или от 100 мМ до 10 нМ (включительно).

[0117] В некоторых вариантах осуществления антитела или их

антигенсвязывающие фрагменты действуют как неконкурентные агонисты. "Неконкурентный агонист" относится к молекуле, которая связывается с ферментом или рецептором в сайте, отдаленном от сайтов связывания его природных лигандов. Неконкурентный или аллостерический агонизм в общем случае независим от ассоциации или концентрации природных лигандов для фермента или рецептора. Например, такие неконкурентные агонисты могут обеспечивать уровень активации, который может быть практически независимым от природных лигандов. В конкретном варианте осуществления антитела к NPR1 или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, являются не конкурирующими с ANP, это означает, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент выполняют функцию агониста, который связывается в сайте NPR1 за пределами сайта связывания ANP и осуществляет агонистическую активность, независимо от того связан ли NPR1 с ANP или нет.

[0118] В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты действуют как конкурентные агонисты. "Конкурентный агонист" относится к агонисту, который препятствует или конкурирует с природным лигандом за его сайт связывания на ферменте или рецепторе. В конкретном варианте осуществления антитела к NPR1 или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, являются конкурирующими с ANP, это означает, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент выполняют функцию агониста, который конкурирует с ANP в сайте связывания ANP в NPR1.

[0119] В некоторых вариантах осуществления активацию NPR1 под действием антитела или антигенсвязывающего фрагмента можно определять с помощью любого подходящего анализа. Иллюстративным анализом для определения активации NPR1 является оценка продуцирования cGMP в клетках млекопитающих (например, клетках СНО или линии клеток человека), экспрессирующих hNPR1.

[0120] В некоторых вариантах осуществления стабилизацию комплекса ANP-NPR1 можно определять с помощью любого подходящего анализа. Иллюстративный анализ для определения стабильности комплекса ANP-NPR1 представляет собой FRET-анализ, описанный в данном документе (см., например, фигуру 3).

[0121] Термин "приблизительно" по отношению к числовому значению x означает, например, $x \pm 10\%$.

Антитела по настоящему изобретению

[0122] Ниже раскрыты определенные последовательности антитела к NPR1 по настоящему изобретению. Используемый в данном документе термин "антитело к NPR1" или "антитело, которое связывается с NPR1" относится к любой форме антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которая специфически связывается с NPR1, например тем, которые связываются с K_D , составляющей менее 1×10^{-8} М, как определено, например, с помощью спектроскопии на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (с применением Biacore™) или титрования при равновесии в растворе (SET). Термин охватывает моноклональные антитела (включая интактные моноклональные антитела),

поликлональные антитела и биологически функциональные антигенсвязывающие фрагменты, при условии, что они специфически связываются с NPR1.

[0123] Аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновой кислоты иллюстративных антител к NPR1 по настоящему изобретению представлены в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет последовательность CDR тяжелой и легкой цепей, VH и VL и/или последовательность тяжелой и легкой цепей любого из антител, описанных в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления антитело к NPR1 представляет собой четырехцепочечное антитело (также называемое интактным антителом), содержащее две тяжелые цепи и две легкие цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к NPR1 представляет собой антигенсвязывающий фрагмент интактного антитела, например функциональный фрагмент интактного антитела, выбранного из любого из представленных в таблице 2, которое сохраняет способность связывать NPR1 и/или обеспечивает функцию интактного антитела (например, активирует NPR1 в отсутствие ANP). В некоторых вариантах осуществления антитело к NPR1 представляет собой антитело, имеющее CDR из любой пары варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи, показанной в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления антитело к NPR1 представляет собой антитело, имеющее CDR из любой пары тяжелой и легкой цепей, показанной в таблице 2.

Таблица 2. Иллюстративные последовательности антител к NPR1

WW01_LALA		
SEQ ID NO: 4	HCDR1 (комбинированная)	GFTFNTHYIH
SEQ ID NO: 5	HCDR2 (комбинированная)	SISGSGSNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 5	HCDR2 (Kabat)	SISGSGSNTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
SEQ ID NO: 9	HCDR2 (Chothia)	SGSGSN
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
SEQ ID NO: 11	HCDR2 (IMGT)	ISGSGSNT
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 13	VH	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSNTYYA

		DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGVVYYHMFDPWGQGLVTVS S
SEQ ID NO: 14	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccgattcaccttaacactc attacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggctcgcagtgg gtttcctctatctctggttctggttctaacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcgatccgtggggcc aaggcacctggtgactgtagctca
SEQ ID NO: 15	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSNTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGVVYYHMFDPWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 16	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattgctggaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccgattcaccttaacactc attacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggctcgcagtgg gtttcctctatctctggttctggttctaacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatatgttcgatccgtggggcc aaggcacctggtgactgtagctcagcctcccaagggtccatcg gtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggcacagc

		ggccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacctccc ggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgac cgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaa atcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaag cagcgggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggac accctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagt acaacagcacgtaccgggtggtcagcgtctcaccgtctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaag ccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca gccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccgggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttct atcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgg agaacaactacaagaccacgcctcccgctggtgactccgacggctc cttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc aggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS

SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ДНК, кодирующая VL	gatacgtgctgaccagagcccgccgaccctgagcctgagcccg gtgaacgtgccaccctgagctgcagagcgagccagtctatcactcgt aactacctggcttggtaccagcagaaaccgggcccaggccccgcgtc tattaatctacgggtgcttctctcgtgcgaccggcattccggcgcggttta gcggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagcagcctg gaaccggaagactttgcgggtgtattattgccagcagcattctatgtacc cgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatacgtgctgaccagagcccgccgaccctgagcctgagcccg gtgaacgtgccaccctgagctgcagagcgagccagtctatcactcgt aactacctggcttggtaccagcagaaaccgggcccaggccccgcgtc tattaatctacgggtgcttctctcgtgcgaccggcattccggcgcggttta gcggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagcagcctg gaaccggaagactttgcgggtgtattattgccagcagcattctatgtacc cgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtg gccgtcccagcgtgttcattctccccccagcgacgagcagctgaa gagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaactctaccccc gggaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgcctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg
WW03_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1	GFTFSSYWMN

	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcgcagtgg gtttccgctatctctctgacgggtcttacctactatgcggatagcgtg aaagcccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcctgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgcttcgat tactggggccaaggcacctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

		KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	cagggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctggtcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcgcagtggtg gtttccgctatcttctgacgggttcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgctttcgat tactggggccaaggcacctgggtgactgttagctcagcctccaccaa ggggtccatcggtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgg gggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa ccggtgacgggtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgc acaccttcccggtgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagag ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccag cacctgaagcagcggggggaccgtcagttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggaccttgaggtcacatgcgt ggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttaactggt acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtct ccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctggta aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag

		gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 43	LCDR3 (комбинированная)	MQSYEKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 43	LCDR3 (Kabat)	MQSYEKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 46	LCDR3 (Chothia)	SYEKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 43	LCDR3 (IMGT)	MQSYEKPRT
SEQ ID NO: 48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCMQSYEK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 49	ДНК, кодирующая VL	gatatccagatgaccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtg ggcgcgcgcgtgaccattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaacggggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggcggtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaa
SEQ ID NO: 50	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCMQSYEK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY

		EKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 51	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatccagatgacccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagtgaataaacgtacggtggcc gctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccaggggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
WW05_LALA		
SEQ ID NO: 52	HCDR1 (комбинированная)	GYSFSNYWIG
SEQ ID NO: 53	HCDR2 (комбинированная)	IIYPDVSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 54	HCDR3 (комбинированная)	YWSEAYTFDY
SEQ ID NO: 55	HCDR1 (Kabat)	NYWIG
SEQ ID NO: 53	HCDR2 (Kabat)	IIYPDVSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 54	HCDR3 (Kabat)	YWSEAYTFDY
SEQ ID NO: 56	HCDR1 (Chothia)	GYSFSNY
SEQ ID NO: 57	HCDR2 (Chothia)	YPDVS
SEQ ID NO: 54	HCDR3 (Chothia)	YWSEAYTFDY
SEQ ID NO: 58	HCDR1 (IMGT)	GYSFSNYW
SEQ ID NO: 59	HCDR2 (IMGT)	IYPDVSYT
SEQ ID NO: 60	HCDR3 (IMGT)	ARYWSEAYTFDY
SEQ ID NO: 61	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSN YWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDVSYTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTA

		MYYCARYWSEAYTFDYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 62	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattggtgcagagcgggtgcggaagtgaaaaaccgggc gaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccgatatagcttcttaact actggatcggttggtgcgccagatgccgggcaaaggctcgcagtg gatgggcatcatctaccggacgtagctacaccggtatagcccag cttcagggccaggtagaccattagcgcggataaaagcatcagaccg cgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgtat tattgcgcgcgttactggtctgaagcttacactttcgattactggggcca aggcacctggtgactgtagctca
SEQ ID NO: 63	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSN YWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDVSYTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARYWSEAYTFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 64	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattggtgcagagcgggtgcggaagtgaaaaaccgggc gaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccgatatagcttcttaact actggatcggttggtgcgccagatgccgggcaaaggctcgcagtg gatgggcatcatctaccggacgtagctacaccggtatagcccag cttcagggccaggtagaccattagcgcggataaaagcatcagaccg cgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgtat tattgcgcgcgttactggtctgaagcttacactttcgattactggggcca aggcacctggtgactgtagctcagcctccaccaagggtccatcggt cttccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactactccccgaaccggtgacggtg tcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacctccccgg

		ctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt gccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatc ttgtgacaaaactcacacatgccacccgtgccagcacctgaagcag cgggggggaccgtcagtccttcttcccccaaaacccaaggacacc ctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcataatccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa cagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccct cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatga ccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcca gcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctcc tctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacac gcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 65	LCDR1 (комбинированная)	SGDNIRKKYVF
SEQ ID NO: 66	LCDR2 (комбинированная)	GDNDRPS
SEQ ID NO: 67	LCDR3 (комбинированная)	GTYTLLFTSKV
SEQ ID NO: 65	LCDR1 (Kabat)	SGDNIRKKYVF
SEQ ID NO: 66	LCDR2 (Kabat)	GDNDRPS
SEQ ID NO: 67	LCDR3 (Kabat)	GTYTLLFTSKV
SEQ ID NO: 68	LCDR1 (Chothia)	DNIRKKY
SEQ ID NO: 69	LCDR2 (Chothia)	GDN
SEQ ID NO: 70	LCDR3 (Chothia)	YTLLFTSK
SEQ ID NO: 71	LCDR1 (IMGT)	NIRKKY
SEQ ID NO: 69	LCDR2 (IMGT)	GDN
SEQ ID NO: 67	LCDR3 (IMGT)	GTYTLLFTSKV
SEQ ID NO: 72	VL	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIRKKYV

		FWYQQKPGQAPVLVIYGDNDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYTLF TSKVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 73	ДНК, кодирующая VL	gatacgaactgaccagccgccgagcgtgagcgtgagtcggggcc agaccgcgagcattacctgtagcggcgataacatccgtaaaaaatac gtttctggtaccagcagaaaccgggccaggcgccggtgctggtgat ctacggtgacaacgaccgtccgagcggcatcccggaacgttttagcg gatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcaccca ggcgggaagacgaagcggattattactgcggtacttacactctgctgttc acttctaaagtgttggcggcgccacgaagttaaccgtccta
SEQ ID NO: 74	Легкая цепь	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIRKKYV FWYQQKPGQAPVLVIYGDNDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYTLF TSKVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 75	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatacgaactgaccagccgccgagcgtgagcgtgagtcggggcc agaccgcgagcattacctgtagcggcgataacatccgtaaaaaatac gtttctggtaccagcagaaaccgggccaggcgccggtgctggtgat ctacggtgacaacgaccgtccgagcggcatcccggaacgttttagcg gatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcaccca ggcgggaagacgaagcggattattactgcggtacttacactctgctgttc acttctaaagtgttggcggcgccacgaagttaaccgtcctaggtcag cccaaggctgccccctcggtcactctgtcccgcctcctctgaggag cttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtacttacc cgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtca aggcgggagtgagaccaccacacctccaacaaagcaacaaca agtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtgga gtccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggagcacc gtggagaagacagtggccccctacagaatgttca
WW06_LALA		
SEQ ID NO: 76	HCDR1 (комбинированная)	GYSFTSYWIA
SEQ ID NO: 77	HCDR2	RIDPDNSYTRYSPSFQG

	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 78	HCDR3 (комбинированная)	WLSPGYALGEQPAGMDH
SEQ ID NO: 79	HCDR1 (Kabat)	SYWIA
SEQ ID NO: 77	HCDR2 (Kabat)	RIDPDNSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 78	HCDR3 (Kabat)	WLSPGYALGEQPAGMDH
SEQ ID NO: 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
SEQ ID NO: 81	HCDR2 (Chothia)	DPDNSY
SEQ ID NO: 78	HCDR3 (Chothia)	WLSPGYALGEQPAGMDH
SEQ ID NO: 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
SEQ ID NO: 83	HCDR2 (IMGT)	IDPDNSYT
SEQ ID NO: 84	HCDR3 (IMGT)	ARWLSPGYALGEQPAGMDH
SEQ ID NO: 85	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWIAWVRQMPGKGLEWMGRIDPDNSYTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARWLSPGYALGEQPAGMDHWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 86	ДНК, кодирующая VH	cagggtgcaattggtgcagagcgggtgcggaagtgaaaaaccgggc gaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccggatagcttcactctt actggatcgcttgggtgcgccagatgccgggcaaaggctcgcagtg gatgggccgtatcgacccggacaacagctacaccggtatagcccg gcttcagggccaggtgaccattagcgcggataaaagcatcagcacc gcgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgta ttattgcgcggttggtgtctccgggttacgctctgggtgaacagccg gctggtatggatcattggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 87	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWIAWVRQMPGKGLEWMGRIDPDNSYTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARWLSPGYALGEQPAGMDHWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 88	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattggtgcagagcggcggaagtgaaaaaccgggc gaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccgatatagcttcacttctt actggatcgcttgggtgcgccagatgccgggcaaaggctcgcagtg gatggggcctatcgacccggacaacagctacaccgttatagcccg gctttcagggccaggtgaccattagcgcggataaaagcatcagcacc gcgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgta ttattgcgcgcgttggctgtctccgggttacgctctgggtgaacagccg gctggtatggatcattggggccaaggcacccctggtagctgttagctca gcctccaccaagggtccatcggtcttccccctggcaccctcctcaaag agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtaaggact acttccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctac tcctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacca gacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtg gacaagagagttgagcccaaatcttgtacaaaactcacatgccc accgtgcccagcacctgaagcagcggggggaccgtcagtttctctt tcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggacccctgag gtcacatgcgtggtgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtca agttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccgcccaggaggcagtagacaacagcacgtaccgggtggtcagc gtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa gtgcaaggctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctcaaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacc tgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgac ctgcctgggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccg tgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtgga caagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc

		cgggtaaa
SEQ ID NO: 89	LCDR1 (комбинированная)	TGSSSNIGAGYAVH
SEQ ID NO: 90	LCDR2 (комбинированная)	SNNKRPS
SEQ ID NO: 91	LCDR3 (комбинированная)	QSYDLQKSSRV
SEQ ID NO: 89	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYAVH
SEQ ID NO: 90	LCDR2 (Kabat)	SNNKRPS
SEQ ID NO: 91	LCDR3 (Kabat)	QSYDLQKSSRV
SEQ ID NO: 92	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYA
SEQ ID NO: 93	LCDR2 (Chothia)	SNN
SEQ ID NO: 94	LCDR3 (Chothia)	YDLQKSSR
SEQ ID NO: 95	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYA
SEQ ID NO: 93	LCDR2 (IMGT)	SNN
SEQ ID NO: 91	LCDR3 (IMGT)	QSYDLQKSSRV
SEQ ID NO: 96	VL	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YAVHWYQQLPGTAPKLLIYSNNKRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DLQKSSRVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 97	ДНК, кодирующая VL	gatatcgtgctgaccagccgccgagcgtgagcgggtgcaccgggcc agcgcgtgaccattagctgtaccggcagcagcagcaacattggtgct ggttacgctgtgcattggtaccagcagctgccgggcacggcgccga aactgctgatctactctaacaacaacgcccagcggcggtgccggat cgcttttagcggatccaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgccagtcttac gacctgcagaaatcttctcgtgtgtttggcggcgccacgaagttaacc gtccta
SEQ ID NO: 98	Легкая цепь	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YAVHWYQQLPGTAPKLLIYSNNKRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DLQKSSRVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSL

		TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 99	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatcgtgctgaccagccgccgagcgtgagcgggtgcaccggggc agcgcgtgaccattagctgtaccggcagcagcagcaacattggtgct ggttacgctgtgcattggtaccagcagctgccgggcacggcgccga aactgctgatctactctaacaacaaacgcccagcggcggtgccggat cgctttagcggatccaaaagcggcaccagcggcagcctggcgatta ccggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgccagtcttac gacctgcagaaatcttctcgtgtgtttggcggcgccacgaagttaacc gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgcc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcata agtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagata gcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccacacctccaaac aaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcc tgagcagtggaagtcacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaaggggagcacctggagaagacagtggcccctacagaatgttca
XX01_LALA		
SEQ ID NO: 4	HCDR1 (комбинированная)	GFTFNTHYIH
SEQ ID NO: 100	HCDR2 (комбинированная)	SISSSGQSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 100	HCDR2 (Kabat)	SISSSGQSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
SEQ ID NO: 101	HCDR2 (Chothia)	SSSGQS
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
SEQ ID NO: 102	HCDR2 (IMGT)	ISSSGQST

SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 103	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISSSGQSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGTLVTVS S
SEQ ID NO: 104	ДНК, кодирующая VH	gaggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttaacactc attacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggctcgcagtgg gtttcctctatctcttcttctggccagtctactactatgcggatagcgtga aaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtatct gcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg cgcgtgaacgtgggttacgtttactaccatattgtc gatccgtggggcca aggcacctggtagctgtagctca
SEQ ID NO: 105	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISSSGQSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 106	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttaacactc attacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggctcgcagtgg gtttcctctatctcttcttctggccagtctactactatgcggatagcgtga aaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtatct gcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcg

		cgcgtgaacgtgggtacgtttactaccatatttcgatccgtggggcca aggcacctgtgtgactgttagctcagcctccaccaaggggccatcggt ctccccctggcacccctcctccaagagcacctctggggggcacagcgg ccctggggtgcctggtaaggactacttccccgaaccgggtgacggtg tcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttccggg ctgtctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgt gccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatc acaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaatc ttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaagcag cggggggaccgtcagtcttcttccccccaaaaccaaggacacc ctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtg agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa cagcacgtaccgggtgtcagcgtcctcacctgctgcaccaggact ggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccct cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgaggagatga ccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcca gcgacatgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctcc tctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacac gcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS

SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPR
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ДНК, кодирующая VL	gatacgtgctgacccagagcccgccgacccctgagcctgagcccg gtgaacgtgccaccctgagctgcagagcgagccagtctatcactcgt aactacctggcttggtagcagcagaaaccgggcccaggccccgcgtc tattaatctacgggtgcttctctcgtgcgaccggcattccggcgctttta gcggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagcagcctg gaaccggaagactttgcgggtgattattgccagcagcattctatgtacc cgcgtagctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatacgtgctgacccagagcccgccgacccctgagcctgagcccg gtgaacgtgccaccctgagctgcagagcgagccagtctatcactcgt aactacctggcttggtagcagcagaaaccgggcccaggccccgcgtc tattaatctacgggtgcttctctcgtgcgaccggcattccggcgctttta gcggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagcagcctg gaaccggaagactttgcgggtgattattgccagcagcattctatgtacc cgcgtagctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtg gccgctcccagcgtgttcattctccccccagcgagcagcagctgaa gagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccc gggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacgcctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactac

		gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccaggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX01_DAPA		
SEQ ID NO: 4	HCDR1 (комбинированная)	GFTFNTHYIH
SEQ ID NO: 100	HCDR2 (комбинированная)	SISSSGQSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 100	HCDR2 (Kabat)	SISSSGQSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
SEQ ID NO: 101	HCDR2 (Chothia)	SSSGQS
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
SEQ ID NO: 102	HCDR2 (IMGT)	ISSSGQST
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 103	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISSSGQSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGTLVTVS S
SEQ ID NO: 107	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggtgcagcccgag gatccctgcgcctgagctgcgctgcacccggttcacctcaacacgc actacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg gggtgtcctcatctcctcgtcggggcagtcacctactacgcggactc cgtcaaggggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaataccc tgtacctccaaatgaactcgtgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccacatgttcgacccgt ggggacagggtactctcgtgactgtgtcttct

SEQ ID NO: 108	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISSSGQSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALA APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 109	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgcttgagtcgggggtggactggtgcagcccgag gatccctgcgcctgagctgcgctgcatccggctcacctcaacacgc actacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg ggtgtcctccatctcctcgtcggggcagtcacactactacgggactc cgtcaaggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaataccc tgtacctccaaatgaactcgtgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccacatgttcgacctg ggggacagggtactctcgtgactgtgtcttctcgcgagcactaagggc ccgtcagtgttcccgtggctccatcgtcgaagtccacctccggagga accgcagcactcgggtgcctggtaaggactacttcctgagccagtg accgtgtcgtggaacagcggagccctgactccggcgtgcacatttt cccgcgggtgctgcagtcctccgggtgtactcccttctcgtcgtggtca ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgaacgtg aaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccg aagtcctgcgataagacacacacgtgcccccatgtccagcgcctga attgcttggcggaccttcctgttcctgttcccgccctaagcccaaggac accttgatgattagccggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggca gtgtccacagaggaccccgaggtaagtttaattggtacgtggacgg cgtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagta caacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgacctgctgcaccagg

		actggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggc cttggccgctcctatcgaaaaactatcagcaaggctaagggacagc cgaggggaacccaagtctacacctgcccccttcacgcgaagagat gaccaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtaagggattctacc ctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcccgagaac aactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttctc ctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaa cgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtcctgtccttgagccggggaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 110	ДНК, кодирующая VL	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgacttgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgctccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacagggccctaggttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgtctct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aaccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc

		cccggacctttgggcagggaaaccaaagtcgagatcaag
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 111	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatcgtgctgactcagtcacctgagcctgtcacccgga gaacggggccacctctcttggcgcgctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacaggcccttaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aaccgaggatttcgctgtactactgccaacagcactccatgtacc cccggacctttgggcagggaaaccaaagtcgagatcaagcgtacggt ggccgctccagcgtgtcatcttccccccagcgacgagcagctga agagcggcaccgccagcgtggtgtgctgctgaacaactctacccc cgggaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgactac gagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccaggggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaacagggggcgagtgc
XX01_N30S_D APA		
SEQ ID NO: 112	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSTHYIH
SEQ ID NO: 100	HCDR2 (комбинированная)	SISSSGQSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 100	HCDR2 (Kabat)	SISSSGQSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP

SEQ ID NO: 113	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTH
SEQ ID NO: 101	HCDR2 (Chothia)	SSSGQS
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 114	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTHY
SEQ ID NO: 102	HCDR2 (IMGT)	ISSSGQST
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 115	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISSSGQSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGT LVTVS S
SEQ ID NO: 116	ДНК, кодирующая VH	gaagtcagctgcttgagtcgggggtggactggtgcagcccgag gatecctgcgcctgagctgcgtgcacccggtcacctcagcacgc actacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg ggtgtcctccatctcctcgtcgggcagtcacactactacgggactc cgtcaagggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaataccc tgtacctcaaatgaactcgtgaggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccacatgttcgacctg ggggacagggtactctcgtgactgtgtcttct
SEQ ID NO: 117	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST HYIHWVRQAPGKGLEWVSSISSSGQSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGT LVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALA

		APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 118	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggtgcagcccggag gatccctgcgcctgagctgcgctgcatccggcttcacctcagcacgc actacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatg gggtgcctccatctcctcgtcggggcagtcacactactacgggactc cgtcaaggggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaataccc tgtacctccaaatgaactcgtgagggccgaagataccgccgtgtatt actgtgcccgcgagagaggctacgtgtactaccacatgttcgacctgt ggggacagggtactctcgtgactgtgtcttctgcgagcactaagggc ccgtcagtggtcccgctggctccatcgtcgaagtcacctccggagga accgcagcactcgggtgcctgggtcaaggactacttcctgagccagtg accgtgtcgtggaacagcggagccctgactccggcgtgcacactttt cccgcgggtgctgcagtcctccgggtgtactcccttcgtccgtggta ccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgaacgtg aaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccg aagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccagcgcctga attgcttggcggaccttcgtgttcctgttcccgctaagcccaaggac accttgatgattagccggactcccgaagtcacctgtgtggtggtggca gtgtcccacgaggaccccgaggtaagttaattggtacgtggacgg cgtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagta caacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgacctgctgcaccagg actggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggc cttggccgctcctatcggaaaaactatcagcaaggctaaggagacgc cgagggaaccccaagtctacacctgcccccttcacgcgaagagat gaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtcaagggaattctacc ctccgacattgcggtggagtgggagtcacacggccagccccgagaac aactacaagactactccggcgtgctggactccgacggcagcttcttc ctgtattccaagctgacctggacaagtcccgggtggcagcaaggaaa cgtgttctcctgctcgggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtcctgtccttgagcccggggaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA

SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 110	ДНК, кодирующая VL	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgtctct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aaccggaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgaccttgggcagggaaccaaagtcgagatcaag
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 111	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttct

		gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aaccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgacctttgggcaggaaccaaagtcgagatcaagcgtacggt ggccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctga agagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcacccctgacctgagcaaggccgactac gagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaacagggggcgagtgc
XX03_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AED TAVYYCARDYSMIYSYGAGAFDYWGQGT

		LTVSS
SEQ ID NO: 123	ДНК, кодирующая VH	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcggtccggttcacctttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcagatgg gtttccgttatcgaatctaaaggcaactacatcttctatgcggatagcgt gaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgta tctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattg cgcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgctggtgctttcg attactggggccaaggcacctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 124	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AED TAVYYCARD RYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 125	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcggtccggttcacctttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcagatgg gtttccgttatcgaatctaaaggcaactacatcttctatgcggatagcgt gaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgta tctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattg cgcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgctggtgctttcg attactggggccaaggcacctggtgactgttagctcagcctccacca aggggtccatcgggtttccccctggcacctcctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccga accggtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcggcggtg

		cacaccttcccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagca gcgtggtagaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatc tgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaga gttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgcccc gcacctgaagcagcgggggggaccgtcagttctcttccccccaaa accaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcg tggtggtagacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgg gaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtagcgtctctaccg tctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtc tccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctct gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 43	LCDR3 (комбинированная)	MQSYEKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 43	LCDR3 (Kabat)	MQSYEKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 46	LCDR3 (Chothia)	SYEKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 43	LCDR3 (IMGT)	MQSYEKPRT
SEQ ID NO: 48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSY

		LAWYQQKPGKAPKLLIYTA SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCMQ SYEK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 49	ДНК, кодирующая VL	gataatccagatgacccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttcttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggcgtagccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgcatgcagctttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaa
SEQ ID NO: 50	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASV GDRVITTCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTA SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCMQ SYEK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 51	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataatccagatgacccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttcttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggcgtagccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgcatgcagctttacgaaaaaccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacggtggcc gctcccagcgtgttcacttccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX04_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2	AISSDGSYTYADSVKG

	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VH	cagggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcggtccggaattcacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgg gtttccgctatctctctgacggttcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgctggtgctttcgat tactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSFGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctgggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgg gtttccgctatctctctgacgggtcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcctgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctgggtcttcgat tactggggccaaggcacctgggtgactgttagctcagcctccaccaa ggggtccatcggtcttccccctggcacctctccaagagcacctctgg gggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaa ccggtgacgggtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgc acaccttcccgggtgtctacagtcctcaggactctactccctcagcag cgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagag ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccag cacctgaagcagcggggggaccgtcagcttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggacctgaggtcacatgcgt ggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggt acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctct ccaaaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgttctctcatgctccgtgatgatgaggctct gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (комбинированная)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (Kabat)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 127	LCDR3 (Chothia)	EWVKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (IMGT)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 128	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 129	ДНК, кодирующая VL	gataccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttactctgcaaagcgcggtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggttaaaccg cgtacctttggccagggcacgaaagtgaataaaa
SEQ ID NO: 130	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
SEQ ID NO: 131	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatccagatgacccagagcccagcagcctgagcgcgcagcgtg ggcgatcgctgaccattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaccgggcaaaagcgcgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggcgtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggttaaaccg cgtacctttggccagggcacgaaagttaaattaaacgtacgggtggc cgctcccagcgtgttcattctccccccagcgacgagcagctgaaga gcggcaccgccagcgtggtgtgctgtgaacaactctacccccgg gaggccaaggtgcagtggagggtgacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX06_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY

		ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 132	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaagcggcgggtggcctgggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccaggcaaaaggctcgcagtgg gtttccgctatcttctgacgggtcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgctttcgat tactggggccaaggcacctggtagctgtagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 133	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattgctggaagcggcgggtggcctgggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcacctttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccaggcaaaaggctcgcagtgg gtttccgctatcttctgacgggtcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgctttcgat tactggggccaaggcacctggtagctgtagctcagcctccaccaa gggtccatcggtcttccccctggcacctctccaagagcacctctgg

		gggcacageggcctgggctgcctggtaaggactacttccccgaa ccggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccageggcgtgc acaccttcccgggtgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaaccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagag ttgagcccaaattctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccag cacctgaagcageggggggaccgtcagttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgt ggtggaggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggt acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtct ccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccgggagaaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctct gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (комбинированная)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR

SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 137	ДНК, кодирующая VL	gataccagatgacccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcgcgtagccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgatttcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagacttggcgtaaaccg cgtagctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa
SEQ ID NO: 138	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 139	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataccagatgacccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcgcgtagccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgatttcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagacttggcgtaaaccg cgtagctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtggc cgctcccagcgtgttcattctccccccagcgagcagcagctgaaga gcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgg gaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgcctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtagccagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag

		ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX06_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 140	ДНК, кодирующая VH	caagtgcagctgctgagagcgggtggcggactggtgcagccaggg ggatccttgcgctgtcatgcgctgcgtcggttcacctctcgtcct actggatgaactgggtcagacaggctccggggaagggaactcgaatg ggtgtccgccatttctccgacggctcctacacttactacgccgtagc gtcaaggggccggttcaccatctccgggacaattcgaagaacacct gtacctccaaatgaactcactgcgcgccgaggacactgcggtgtatta ctgtccccgggataggtacagcatgatctactcctacggtgccggag ccttgactactggggacaggggaaccttgtagccgtgtctagc
SEQ ID NO: 141	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT

		LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 142	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagtgcagctgctgagagcgggtggcggactggcagccaggg ggatccttgccctgtcatgcgctgcgcggggtcacctctcgtcct actggatgaactgggtcagacaggctccggggaagggactcgaatg ggtgtccgccatttcccgacggctcctacacttactacgccgatagc gtcaagggccggtcaccatctccgggacaattcgaagaacacct gtacctccaaatgaactcactgcgcgccgaggacactgcggtgtatta ctgtccccgggataggtacagcatgatctactcctacgggtgccggag cctttgactactggggacagggaaaccttgtgaccgtgtctagcgcgt ccactaagggcccgctcagtggtcccgctggctccatcgtcgaagtcca cctccggaggaaccgcagcactcgggtgcctgggtcaaggactacttc cctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccg gcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctt tcgtccgtgggtaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagc gggtggagccgaagtctgcgataagacacacagtgcccgccatg tccagcgctgaattgcttggcggacattccgtgttctgttcccgcta agcccaaggacaccttgatgattagccggactcccgaagtcacctgt gtggtgggtggcagtgctccacgaggaccccgaggtaagtttaattg gtacgtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaaagactaagccccg ggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgtgacc gtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaag tgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaagg ctaaggacagccgaggggaacccaagtctacacctgcccccttc acgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtca

		agggattctaccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggc cagcccgagaacaactacaagactactccgccgtgctggactccg acggcagcttctcctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccgt ggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcagaagccctg cacaaccactatacgcagaagtcctgtccttgagccccgggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (комбинированная)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 143	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtggg gacagagtgaccatcacttgctgggcctcccaaggcatctcgtcat ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttccgg atccggctcggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagccca ggacatttgccagggcactaaggctcagattaag

SEQ ID NO: 138	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTA STLQSGVPSRFS GSGSGTDFLT TISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 144	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcaattgtcggggcctcccaaggcatctcgtcatac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagccca ggacatttggccagggcactaaggctcagattaagcgtacgggtggcc gctcccagcgtgttcattctccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaagggtgcagtggagggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcataagggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacaggggagtgctgc
XX07_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY

SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcggtccgattcacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcagatgg gtttccgctatctctctgacgggtcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgcttccgat tactggggccaaggcacctgggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattgctggaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcggtccgattcacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcagatgg gtttccgctatctctctgacgggtcttacacctactatgcggatagcgtg

		aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattatgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgcttfcgat tactggggccaaggcacccctggtgactgttagctcagcctccacca gggtccatcggtcttccccctggcacccctcctccaagagcacctctgg gggcacagcggccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaa ccggtgacgggtgctggtgaactcaggcgcctgaccagcggcgtgc acaccttccccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcag cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagag ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccag cacctgaagcagcggggggaccgtcagttctcttccccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgt ggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggt acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctct ccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtca aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccgggagaacaactacaagaccacgcctcccgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtct gcacaaccaactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (комбинированная)	QQIWTVPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (Kabat)	QQIWTVPRT

SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 146	LCDR3 (Chothia)	IWTVPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (IMGT)	QQIWTVPR
SEQ ID NO: 147	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPR RTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 148	ДНК, кодирующая VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagaccattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcgcgtagccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgatttcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggactgtccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa
SEQ ID NO: 149	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPR RTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 150	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagaccattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcgcgtagccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgatttcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggactgtccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtggcc gctcccagcgtgttcatcttccccccagcgagcagcagctgaagag

		cggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccact acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccaggggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX08_LALA		
SEQ ID NO: 4	HCDR1 (комбинированная)	GFTFNTHYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (комбинированная)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
SEQ ID NO: 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
SEQ ID NO: 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 154	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGT LVTV SS
SEQ ID NO: 155	ДНК, кодирующая VH	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcggtccggaattcaccttaacactc attacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgg gtttcctctatcggtggtcaggcggtatgactctgtatgcggatagcg

		tgaagggcgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacacctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattatt gcgcgcgtgaacgtgggttacgtttactaccatatgttcgatccgtgggg ccaaggcacctgggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 156	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGVVYYHMFDPWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 157	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggcgagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgctccgattcaccttaacactc attacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggctcgcagtgg gtttctctatcggtggtcaggcggtatgactctgtatgcggatagcg tgaagggcgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacacctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattatt gcgcgcgtgaacgtgggttacgtttactaccatatgttcgatccgtgggg ccaaggcacctgggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccat cggctctccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggcaca gcggccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaaccgggtgac ggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcc cggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtga ccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgaacgtg aatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagagttgagccca aatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaa gcagcgggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaaccaagga

		caccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg acgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctaccgtcctgcacca ggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaa gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc agccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggagg agatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggct ccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ДНК, кодирующая VL	gatatcgtgctgaccagagcccgccgaccctgagcctgagccggg gtgaacgtgccaccctgagctgcagagcgagccagtcctatcactcgt

		aactacctggcttggtagcagcagaaaccggggccaggccccgcgtc tattaatctacgggtgcttcttctcgtgcgaccggcattccggcgcggttta gcggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagcagcctg gaaccggaagactttgcgggtgtattattgccagcagcattctatgtacc cgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataatcgtgctgaccagagccccggcgaccctgagcctgagccccg gtgaacgtgccaccctgagctgcagagcgagccagtctatcactcgt aactacctggcttggtagcagcagaaaccggggccaggccccgcgtc tattaatctacgggtgcttcttctcgtgcgaccggcattccggcgcggttta gcggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagcagcctg gaaccggaagactttgcgggtgtattattgccagcagcattctatgtacc cgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtg gccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaa gagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccc gggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacgcctgcagagc ggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg
XX08_DAPA		
SEQ ID NO: 4	HCDR1 (комбинированная)	GFTFNTHYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (комбинированная)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH

SEQ ID NO: 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
SEQ ID NO: 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
SEQ ID NO: 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 154	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGLTVTV SS
SEQ ID NO: 158	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcg gatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgggttactttcaacaccc actacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatg gggtgtcctccattgggtggacagggcgggcatgacctttacgcggata gcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgta ctattgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccacatgttcgaccc atggggacagggaaacgctggtcaccgtgtcctcc
SEQ ID NO: 159	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST

		YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 160	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcg gatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgggtttactttcaacacc actacatccactgggtccgcaagctcccgaaagggactcgaatg ggtgtcctccattggtggacagggcggcatgacctttacgcggata gcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgttcgggccgaggacactgccgtgta ctattgcgaagagagcggggctacgtgtactaccacatgttcgaccc atggggacagggaaacgtggtcacctgtcctccgcctccactaagg gcccgtcagtggtcccgtggctccatcgtcgaagtcacctccggag gaaccgcagcactcgggtgcctgggtcaaggactacttccctgagcca gtgacctgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcaca ctttcccgcgggtgtcagtcctccggtctgtactcccttcgtccgtg gtcacctgtccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggag ccgaagtcctgcgataagacacacagtgcccgccatgtccagcgc ctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttcccgcctaagcccaa ggacaccttgatgattagccggactcccgaagtcacctgtgtggtggt ggcagtggtccacgaggaccccgaggtaagtttaattggtacgtgg acggcgtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaac agtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgacctgctgcac caggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaaca aggccttggccgtcctatcgaaaaactatcagcaaggctaaggga cagccgagggaaccccaagtctacacctgcccccttcacgcgaag agatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgctcgtcaagggattct acccctccgacattgcgggtggagtgggagccaacggccagcccga gaacaactacaagactactccgcccgtgtggactccgacggcagct tcttctgtattccaagctgacctggacaagtcccgtggcagcaag gaaacgtgttctcgtcgtcatgcacgaagccctgcacaaccact atacgcagaagtcctgtccttgagccccggggaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1	RASQSITRNYLA

	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 110	ДНК, кодирующая VL	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacagggccctaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgttct ccgggtcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aaccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgacaccttgggcagggaaccaaaagtcgagatcaag
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 111	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac

		tacctggcctggatcagcagaagccaggacagggccctaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccggacctttgggcaggggaaccaaagtcgagatcaagcgtacggt ggccgctcccagcgtgtcatcttccccccagcgacgagcagctga agagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacgccctgcagagc ggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgactac gagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaacagggggcgagtgc
XX08_N30S_D APA		
SEQ ID NO: 112	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSTHYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (комбинированная)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 113	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTH
SEQ ID NO: 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 114	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTHY
SEQ ID NO: 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP

SEQ ID NO: 161	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGVVYYHMFDPWGQGLVTV SS
SEQ ID NO: 162	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcg gatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgggtttactttctccacca ctacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgg gtgtcctccattggtggacagggcggcgatgacctttacgcggatagc gtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacaccc tgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccacatgttcgacctat ggggacagggaaacgctggtcacctgtcctcc
SEQ ID NO: 163	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFST HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGVVYYHMFDPWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 164	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcg gatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgggtttactttctccacca ctacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgg gtgtcctccattggtggacagggcggcgatgacctttacgcggatagc gtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacaccc tgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtact attgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccacatgttcgacctat

		ggggacaggggaacgctggtcaccgtgtcctccgcctccactaaggg cccgtcagtggtcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggagg aaccgcagcactcgggtgcctggtaaggactacttcctgagccagt gaccgtgtcgtggaacagcggagccctgactccggcgtgcacactt ttcccgcgggtgctgcagtcctccggctgtactcccttcgtccgtggtc accgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgt gaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagcc gaagtctgcgataagacacacagtgcccgccatgtccagcgcctg aattgcttggcggaccttcctgttcctgttcccgcctaagcccaagga caccttgatgattagccggactcccgaagtcacctgtgtggtggggc agtgtccacagaggaccccgaggtaagttaattggtacgtggacg gcgtcgaagtgcacaacccaagactaagccccgggaggaacagt acaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgtgacctgtgcaccag gactggctgaatgggaaagagtacaagtgc aaagtgtccaacaagg ccttggccgctcctatc gaaaaactatcagcaaggctaagggacag ccgaggggaacccaagtctacacctgcccccttcacgcgaagaga tgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtcaagggtattctacc cctccgacattgcgggtggagtgggagtgcaacggccagcccgagaa caactacaagactactccgccgtgtgactccgacggcagcttctt cctgtattccaagctgacctgggacaagtcccggtggcagcaaggaa acgtgttctcctgtcgggtcatgcacgaagccctgcacaaccactata cgcagaagtcctgtccttgagccccggggaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR

SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 110	ДНК, кодирующая VL	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggctcgcttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgacctcg aaccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgacctttgggcagggaaccaaagtcgagatcaag
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 111	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggctcgcttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgacctcg aaccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgacctttgggcagggaaccaaagtcgagatcaagcgtagcgt ggccgctcccagcgtgtcatcttccccccagcgacgagcagctga agagcggcaccgcccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttacc cgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgcctgcagagc ggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactac gagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccaggggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaacagggggcagtgctgc

XX08_N30Q_D APA		
SEQ ID NO: 165	HCDR1 (комбинированная)	GFTFQTHYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (комбинированная)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (комбинированная)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
SEQ ID NO: 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 166	HCDR1 (Chothia)	GFTFQTH
SEQ ID NO: 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
SEQ ID NO: 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 167	HCDR1 (IMGT)	GFTFQTHY
SEQ ID NO: 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
SEQ ID NO: 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
SEQ ID NO: 168	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGYVYYHMFDPWGQGT LVTV SS
SEQ ID NO: 169	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcg gatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgggtttactttccagacc actacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatg ggtgtcctccattggtggacagggcggcatgacctttacgcggata gcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgta ctattgcgcaagagagcggggctacgtgtactaccacatgttcgaccc

		atggggacagggaaacgctgggtcacgtgtcctcc
SEQ ID NO: 170	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQT HYIHWVRQAPGKGLEWVSSIGGQGGMTLY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARERGVVYYHMFDPWGQGT LVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKAL AAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 171	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactgggtgcagcctggcg gatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgggtttactttccagacc actacatccactgggtccgcaagctcccgaaagggactcgaatg ggtgtcctccattggtggacagggcggcatgacctttacgcggata gcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgttcgggcccaggacactgccgtgta ctattgcgaagagagcggggctacgtgtactaccacatgttcgaccc atggggacagggaaacgctgggtcacgtgtcctccgcctccactaagg gcccgtcagtggtcccgtggtccatcgtcgaagtccacctccggag gaaccgcagcactcgggtgcctgggtcaaggactacttccctgagcca gtgacctgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcaca ctttcccgcgggtgtgcagtcctccggtctgtactcccttcgtccgtg gtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaa cgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtgataagcgggtggag ccgaagtccctgcgataagacacacagtgcccgccatgtccagcgc ctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttcccgcctaagcccaa ggacaccttgatgattagccggactcccgaagtcacctgtgtggtgtg ggcagtgccccacgaggaccccagggtcaagttaattggtacgtgg acggcgtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaac

		agtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaaca aggccttggccgctcctatcgaaaaactatcagcaaggctaaggga cagccgaggggaaccccaagtctacacctgcccccttcacggaag agatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtcaagggttct acccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcccga gaacaactacaagactactccgcccgtgtggactccgacggcagct tcttctgtattccaagtgtaccgtggacaagtcgggtggcagcaag gaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccact atacgcagaagtcctgtccttgagcccggggaaa
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (комбинированная)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (комбинированная)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (комбинированная)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
SEQ ID NO: 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
SEQ ID NO: 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
SEQ ID NO: 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
SEQ ID NO: 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
SEQ ID NO: 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
SEQ ID NO: 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 110	ДНК, кодирующая VL	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctccaatccattactcggaac tacctggcctggtatcagcagaagccaggacagggccctaggcttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg

		aacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgacctttgggcaggggaaccaaagtcgagatcaag
SEQ ID NO: 26	Легкая цепь	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSM YPRTFGQGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 111	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatcgtgctgactcagtcacctgcgactctgagcctgtcaccggga gaacggggccacctctcttgcgcgcctcccaatccattactcggaac tacctggcctggatcagcagaagccaggacagggccctaggttct gatctacggggccagctcaagagcaactggcatcccggtcgttct ccggttcgggaagcggcaccgacttcacctgacaatttcgtccctcg aacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacc cccgacctttgggcaggggaaccaaagtcgagatcaagcgtacggt ggccgctcccagcgtgtcatcttccccccagcgacgagcagctga agagcggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccc cgggaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgccttcgagagc ggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgactac gagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccaggggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaacagggggcgagtgc
XX09_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY

SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggtacacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcgcagtg gtttccgctatctctctgacggttcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcgtgtattatgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggtgctggtgctttcgat tactggggccaaggcacctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg

	тяжелую цепь	gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcaccttttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcgcagtgg gtttccgctatcttctgacgggttcttacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaacacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattatgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctgggtcttcgat tactggggccaaggcacctgggtgactgttagctcagcctccacca gggtccatcggtcttccccctggcacctctccaagacacctctgg gggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaa ccggtgacgggtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgc acaccttcccggtgtcctacagtctcaggactctactccctcagcag cgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagag ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccag cacctgaagcagcggggggaccgtcagtcttcttcccccaaaa ccaaggacacctcatgatctccggaccttgaggcacatgcgt gggtgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtaagttaactgg acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtct ccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggta aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgatgatgaggctct gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (комбинированная)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA

SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 175	ДНК, кодирующая VL	gatatccagatgaccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggcggtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggctaaaccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaa
SEQ ID NO: 176	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 177	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatccagatgaccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggcggtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgattcacctgaccattagctctctgcaa

		ccggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggctaaaccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtggc cgctcccagcgtgttcatttccccccagcgacgagcagctgaaga gcggcaccgccagcgtgggtgtgctgctgaacaacttctacccccgg gaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccaggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX11_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcaccttttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgg gtttccgctatcttctgacgggtcttacctactatgcggatagcgtg

		aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggctgctggtgctttcgat tactggggccaaggcacccctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARD RYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	cagggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccgattcaccttttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggctcgcagtggtg gtttccgctatcttctgacgggttcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacggctgctggtgctttcgat tactggggccaaggcacccctggtgactgttagctcagcctccaccaa gggtccatcggtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgg gggcacagcggccctgggtgcctggtcaaggactacttccccgaa ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgc acaccttcccggtgtcctacagtctcaggactctactccctcagcag cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag ttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccag cacctgaagcagcggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaa

		cccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgt ggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggt acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtct ccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgta aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatgg gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc gacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtct gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (комбинированная)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (Kabat)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 179	LCDR3 (Chothia)	SWTRPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (IMGT)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSWTR

		PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 181	ДНК, кодирующая VL	gatatccagatgaccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcgcgtagccgagccgcttagc ggcagcggtaccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagcttggactcgccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaa
SEQ ID NO: 182	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTA STLQSGVPSRFS GSGSGTDFLT TISSLQPEDFATYYCQQSWTR PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYP PREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 183	ДНК, кодирующая легкую цепь	Gatatccagatgaccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcgcgtagccgagccgcttagc ggcagcggtaccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagcttggactcgccgc gtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacggtggcc gctccagcgtgttcattctccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgctgctgaacaactctacccccggg aggccaaggtgcagtggaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggaaagcgtagcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagctcaaccggggcgagtgt
XX12_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (комбинированная)	AISSDGSYTYADSVKG

SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодирующая VH	caggtgcaattgctggaagcggcggtggcctggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgctcggattcacctttctctta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgg gtttccgctatctctctgacgggtcttacacctactatcgcgatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggcgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgcttctgat tactggggccaaggcacctggtgactgttagctca
SEQ ID NO: 39	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSDGSYTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

		YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctgggtgcagccgggtg gcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccggattcaccttttcttcta ctggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgg gtttccgctatcttctgacgggtcttacacctactatgcggatagcgtg aaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacacctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc gcgcgtgaccgttactctatgatctactcttacgggtgctggtgcttccgat tactggggccaaggcacctgggtgactgttagctcagcctccaccaa gggtccatcggtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgg gggcacagcggccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaa ccggtgacgggtgctgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgc acacctccccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcag cgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagag ttgagcccaaattctgtgacaaaactcacatgccaccgtgccag cacctgaagcagcggggggaccgtcagttctcttcccccaaaa ccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgt gggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactgggt acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagaaagccgcggg aggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctt ccaacaaagccctccagccccatcgagaaaacctctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtca aaggcttctatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg gcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgctgtggactcc gacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctct gcacaacctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1	RASQGISSYLA

	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (комбинированная)	QQIWMA PRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (Kabat)	QQIWMA PRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 185	LCDR3 (Chothia)	IWMA PR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (IMGT)	QQIWMA PRT
SEQ ID NO: 186	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQIWMA PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 187	ДНК, кодирующая VL	gatatccagatgaccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccagggtatttcttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggtgccgagccgcttagc ggcagcggtaccggcaccgatttcacctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggatggctccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaa
SEQ ID NO: 188	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQIWMA PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADY

		EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 189	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatccagatgacccagagcccagcagcctgagcgccagcgtg ggcgatcgcgtagcattacctgcagagccagccaggggtatttctt acctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactatta atctacactgcttctactctgcaaagcggtgccgagccgcttagc ggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgcaa ccggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggatggctccg cgtacctttggccagggcacgaaagttgaaattaaacgtacgggtggc cgctcccagcgtgttcattctccccccagcgacgagcagctgaaga gcggcaccgccagcgtgggtgtgcctgtgaacaacttctacccccgg gaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgccctgcagagcggc aacagccaggaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
XX13_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 190	HCDR2 (комбинированная)	AISSKGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 190	HCDR2 (Kabat)	AISSKGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 191	HCDR2 (Chothia)	SSKGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 192	HCDR2 (IMGT)	ISSKGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY

SEQ ID NO: 193	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSKGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 194	ДНК, кодирующая VH	caagttcagctccttgagtctggggggggcctggtgcaacctggggg ctctctgcggcttcatgtgcggcctcagggttcactttcagctcatact ggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaaggactcgaatgggt aagcgctatatccagcaaaaggagctatactattacgcggattccgtt aagggcagggttcactatatcccgcgacaactccaaaatactttgtatc tgcaaatgaattccctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc gagggacagggtactccatgatttacagctacggtgccggtgctttcga ttattggggacaggggacacttgtagccgtcagttct
SEQ ID NO: 195	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSKGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 196	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcagctccttgagtctggggggggcctggtgcaacctggggg ctctctgcggcttcatgtgcggcctcagggttcactttcagctcatact ggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaaggactcgaatgggt aagcgctatatccagcaaaaggagctatactattacgcggattccgtt aagggcagggttcactatatcccgcgacaactccaaaatactttgtatc tgcaaatgaattccctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc gagggacagggtactccatgatttacagctacggtgccggtgctttcga

		ttattggggacaggggacacttgtagccgtcagttctgcaagtaccaa agggccgtctgtttccattggctccctcatccaagagcacgagtg aggcaccgccgcgtgggatgccttgtaaagactatttccggagc ccgtgaccgttagctggaacagcggcgtcttaccagtggcggtcac acattcccagctgtttgcagtcacccggctctactctctcatccgtg gtcaccgtgccgtctagtctttgggcacccagacctacatctgtaacg taaatacacaacctagtaataactaaggtaggacaagcgagttgaaccga agagctgtgataagacacatactgtccaccatgtccggcaccgag gcagcggggggggccagtggtttctcttcccaccaagcccaaaga cacattgatgatctcacgaacccagaggtaacttggtcgtgtagat gtaagccatgaggacccgaagttaagtcaattggtagttgacggt gtagagggtcacaaatgccaaaactaaacccgggaggagcaataca actcaactacagagtcgtatccgtgtagccgtttgcaccaggattg gttgaatggaaggaatacaaatgtaaagtgaataaagctctccc agcggccatcgagaagaccattagcaaagccaagggtcaaccag ggaacccaggtatatacgtgccaccctcaagggaagagatgaca aagaatcaagtgtcactgacgtgtcttgcaagggttctatcctagcga cattgcgggtggaatgggagtc aaatgggcaacccgagaacaactac aagactactcctcccgctctggacagcgacggctccttctctgtata gtaaactgaccgtcgataaaagtaggtggcagcaggggaatgtcttta gttgctctgtcatgcatgaggcgctccataaccactacacccaaaaatc tttgagcttgagccctgggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (комбинированная)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS

SEQ ID NO: 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 197	ДНК, кодирующая VL	gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagtgcttctgtggcg atagggtcaccatcactgtcggggtctcaggggatcagctcttactt ggcatggtatcaacaaaagccaggaagcacctaaattgcttattat acagcgtccacctccagtcaggagtgcttagtaggttctcaggctct gggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgaacccgaa gattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaact ttcggtcagggaaacgaaagttgagataaag
SEQ ID NO: 138	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 198	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagtgcttctgtggcg atagggtcaccatcactgtcggggtctcaggggatcagctcttactt ggcatggtatcaacaaaagccaggaagcacctaaattgcttattat acagcgtccacctccagtcaggagtgcttagtaggttctcaggctct gggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgaacccgaa gattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaact ttcggtcagggaaacgaaagttgagataaagcgactgtcgcagcacc ttcgtgttcattttccgccttccgacgagcagcttaaatcagggacc gcgagtgtgtttgcttgaataactttaccacgggaagccaaagt tcagtggaggtggacaatgcactccaaagcgggaatagtcaggag

		tcagttactgagcaagatagtaaagactctacttactctttgagttcaac cttgaccctctcaaaagcggactacgagaagcataaagtgtacgcct gcgaggtgacgcataaggtttgtcttccccggttacgaagtcctftaa taggggggaatgt
XX14_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 190	HCDR2 (комбинированная)	AISSKGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 190	HCDR2 (Kabat)	AISSKGSYTTYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 191	HCDR2 (Chothia)	SSKGSY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 192	HCDR2 (IMGT)	ISSKGSYT
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 193	VH	QVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSKGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 194	ДНК, кодирующая VH	caagttcagctccttgagtcctggggggggcctggtgcaacctggggg ctctctgcggccttcatgtcggcctcagggttcacttcagctcact ggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggt aagcgctatatccagcaaaggagctatactattacgcggattccgtt aagggcagggtcactatatcccgcgacaactccaaaatactttgtatc tgcaaatgaattccctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc

		gagggacaggtactccatgattacagctacgggtgccgggtgctttcga ttattggggacaggggacacttgtgaccgtcagttct
SEQ ID NO: 195	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSAISSKGSYTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 196	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcagctccttgagctctggggggggcctgggtgcaacctggggg ctctctgcggctttcatgtgcggcctcagggttcactttcagctcatact ggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggt aagcgctatatccagcaaaggagctatactattacgcggattccgtt aagggcaggttcactatatcccgcgacaactccaaaaatactttgtatc tgcaaatgaattccctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgc gagggacaggtactccatgattacagctacgggtgccgggtgctttcga ttattggggacaggggacacttgtgaccgtcagttctgcaagtaccaa agggccgtctgttttccattggctccctcatccaagagcacgagtg aggcaccgcccgcgtgggatgccttgtgaaagactatttcccgagc ccgtgaccgttagctggaacagcggcgtcttaccagtggcggtcac acattccagctgttttgagtcacccgggtctactctctcatccgtg gtcaccgtgccgttagttctttgggcacccagacctacatctgtaacg taaatcacaacctagtaataactaaggtggacaagcgagtgaaccga agagctgtgataagacacatacttgtccaccatgtccggcaccgag gcagcggggggggccagtgttttctcttccaccaagcccaaaga cacattgatgatctcacgaacccagaggtaacttgtgtcgtgtagat gtaagccatgaggaccccgaagttaagtcaattggtagttgacggt

		gtagaggtgcacaatgccaaaactaaacccccgggaggagcaataca actcaacttacagagtcgtatccgtgctgaccgttttgaccaggattg gttgaatggtgaaggaatacaaatgtaaagtgagcaataaagctctccc agcgcccatcgagaagaccattagcaaagccaagggtcaaccag ggaaccccagggtatatacgctgccaccctcaagggaagagatgaca aagaatcaagtgtcactgacgtgtcttgtcaagggtttctatcctagcga cattgcggtggaatgggagtgcaaatgggcaacccgagaacaactac aagactactcctcccgctctggacagcgacggctccttctctgtata gtaaactgaccgtcgataaaagtaggtggcagcaggggaatgtcttta gttgctctgtcatgcatgaggcgctccataaccactacacccaaaaatc tttgagcttgagccctgggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (комбинированная)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:	ДНК, кодирующая	gataacagatgacgcaaaagtcctctagtcttctgcaagtgtcgggg

199	VL	acagagttaccattacctgcagagcgtcacaaaggcatctctagttatct cgcggtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattta cacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctcccgaatttagtggcag tggtagcggtagacagattttactcttaccatttcacatctcttcagccagaaga tttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacctttg gacaggggtacgaagggtcgaaataaaa
SEQ ID NO: 176	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 200	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatafacagatgacgcaaagtcctctagctttctgcaagtgctgggg acagagttaccattacctgcagagcgtcacaaaggcatctctagttatct cgcggtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattta cacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctcccgaatttagtggcag tggtagcggtagacagattttactcttaccatttcacatctcttcagccagaaga tttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacctttg gacaggggtacgaagggtcgaaataaaacggaccgttgcgccccctc cgtcttcacatctccccctgtctgacgagcagctcaaatccggcacagc ttctgtagtctgcttctgaataactctacccaagagaagccaaagttc agtggaagggtcgataatgcattgcaatctggaatagtcaggaatctgt gactgagcaggatagcaaagactcaacttacgcctctcttcaacctt gacgttgtccaaagcggattatgagaaacacaagggtgtacgcttgcg aggtgacgcatcaagggttagttccccggtaaccaaactttcaacc gaggtgaatgc
XX15_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY

SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGN
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGN
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 201	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая VH	caagttcaattgctgaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggcaactacatctttatgctgattctgtaa gggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatacttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcgatcgatacagcatgatatactctacggcgcaggagctttgac tactggggtcaaggcacactgttactgtcagtagc
SEQ ID NO: 203	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 204	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcacctttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggcaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcacatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgcaggagctttgac tactgggggtcaaggcacactgttactgtcagtagcgcctcaacgaaa ggaccgtccgtgtttcctcttgccttagctccaaatccacctcagggtg gaacggccgccctgggggtgcctggtaaaggactatttcccagagcca gttactgtgtcttgaattctgggtgcattgacaagtggcgtacacactttt cccgcggctcctccaatctagtgggtctgtactcactgtcctcgttgtagc tgtccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaattgtaatc ataagccgtcaaacacgaagggtggataagagggtagaacctaagtc atgtgacaaaacgcatacttgcctccctgcgcccgaagccg ctggcggacctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactct gatgattagccggacaccggaggtcacttgtgttagttgacgtcag ccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtagctggacgggggtga agtccacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaatataatgtac atacagggttgtagtgcgtgaccttctccatcaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggtcagcaacaaggccttgccggccc ccatcgagaagacgatctccaaagccaaggggcaaccccgagaac cgcaggtatacacgtccccctagtagagaagagatgacaaagaat caagttccttgacgtgccttgtaaaaggcttctacctaagtacatcgc agtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactataaaaca acccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaatt gactgttgataaatcacggtggcaacaaggaaacgtgttagttgcag cgtaatgcacgaagctctccacaatcactataactcaaaagtcactgtca ctctcccctggcaag

SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (комбинированная)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (Kabat)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 127	LCDR3 (Chothia)	EWVKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (IMGT)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 128	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 205	ДНК, кодирующая VL	gacatacaaatgacgcaatctccgagtagcttgtcagcgtaggc gaccgagtaacgattacgtgtagagcgagccagggaatttcattt tggttggtatcagcaaaagccgggaaaagcacccaaactcctcatt atactgccagcacgttgcaaagcggcggtccgagtcggttcttgat cagggtccgggacggacttcacctgacgattcatcttgcaacctga agatttgcaacatactactgtcaacaggagtgggtgaagccaaggac cttcggacaaggcacgaaggcgaaatcaag
SEQ ID NO: 130	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 206	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatacaaatgacgcaatctccgagtagcttgtcagcgtaggc gaccgagtaacgattacgtgtagagcgagccaggggaatttcattt tggcttggtatcagcaaaagccgggaaaagcacccaaactcctcattt atactgccagcacgttgcaaagcggcggtccgagtcggttctctggat caggggtccgggacggacttcaccttgacgatttcatttgcacctga agattttgcaacatactactgtcaacaggagtggtgaagccaaggac cttcggacaaggcacgaaggctgaaatcaagcgaaccgtggcagct ccgtccgtgtttattttccgcttcgacgaacaacttaaaagtgaac agcctctgtcgtctgtctccttaacaacttctaccccagggaagctaaa gtacagtgaaggtagataacgctctgcaaagtggtaattctcaggag agcgtcacggaacaggactccaagactccactattctctgagctct acactgacgctcagcaaggcagactacgaaaagcacaagtatatg cgtgtgaggtgacgcatcaaggccttagcagtcagttacaaaaagtt ttaacaggggagaatgc
XX15_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGN
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGN

SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 207	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtctac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaagggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccgggtcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcgatcgtactcgtatgtactacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc
SEQ ID NO: 208	Тяжелая цепь	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 209	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtctac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaagggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccgggtcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac

		tgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctatgggtccggagcg ttcgattactggggacagggaaacctcgtgaccgtcagctccgcctca accaagggccccgtcagtggtcccgctggctccatcgctgaagtcac ctccggaggaaccgcagcactcgggtgctggtcaaggactactcc ctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccgg cgtgcacactttccccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctt cgtccgtgggtaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagc ggggtggagccgaagtctcgataagacacacagtgcccgccatg tccagcgctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttcccgcta agcccaaggacacctgatgattagccggactcccgaagtcacctgt gtggtggtggcagtgctccacgaggaccccgaggtcaagttaattg gtacgtggacggcgctgaagtgcacaacgccaaactaagccccg ggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgtgacc gtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgc aaag tgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaactatcagcaagg ctaaggacagccgaggggaaccccaagtctacacctgcccccttc acgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtca agggattctaccctccgacattgcggtggagtgggagtgcaacggc cagcccgagaacaactacaagactactccgccgtgtggactccg acggcagcttctcctgtattccaagtgaccgtggacaagtccegggt ggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctg cacaaccactatacgcagaagtcctgtccttgagccccggggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (комбинированная)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (Kabat)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY

SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 127	LCDR3 (Chothia)	EWVKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 126	LCDR3 (IMGT)	QQEWVKPRT
SEQ ID NO: 128	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 210	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctccctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcactgtcgggctcccaaggcatctcgtcatc ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggtgaagccca ggacatttggccagggcactaaggctcgagattaag
SEQ ID NO: 130	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 211	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagtcctccctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcactgtcgggctcccaaggcatctcgtcatc ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggtgaagccca ggacatttggccagggcactaaggctcgagattaagcgtacgggtggcc gctcccagcgtgttcacttccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtgggtgtcctgctgaacaacttctacccccggg

		aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacaggggagtg
XX16_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 201	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggttgagtgggt aagtgatcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcaccatctccagggaattcaaaaaatacttgtatctg

		cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcatcgatacagcatgatatactcctacggcgaggagcttttgac tactgggggtcaaggcacacttggtactgtcagtagc
SEQ ID NO: 203	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARD RYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 204	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcaattgctggaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggtgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcacatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcatcgatacagcatgatatactcctacggcgaggagcttttgac tactgggggtcaaggcacacttggtactgtcagtagcgctcaacgaaa ggaccgtccgtgttctcttctgctcctagctccaaatccacctcagggtg gaacggccgccctgggggtgcctggtaaaggactatttccagagcca gttactgtgtcttgaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttt cccgcggtcctccaatctagtggctgtactcactgtctccgttgtagc tgtccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaattgtaatc ataagccgtcaaacacgaagggtgataagagggtagaacctaaagtc atgtgacaaaacgcatacttgcctccctgcctgcgcgggaagccg ctggcgaccctccgtattcttgttccctcaaagccaaaggacactct gatgattagccggacaccggaggtcacttggtgtgtagttgacgtcag

		ccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggtga agtccacaatgctaaaactaaacctaggggaagagcaatataatgtac atacaggggtgtcagtggtgacggttctccatcaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggtcagcaacaaggccttgccggccc ccatcgagaagacgatctccaaagccaaggggcaaccccgagaac cgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaat caagtttccttgacgtgccttgtaaaggcttctaccctagtacatcgc agtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactataaaaca acccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaatt gactgttgataaatcacggtggcaacaaggaaacgtgttagttgcag cgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtca ctctccccggcaag
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (комбинированная)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 197	ДНК, кодирующая VL	gacattcaaatgacacaaagtcctccagtccttagtgcttctgtggcg atagggtcaccatcactgtcgggcgtctcaggggatcagctcttactt ggcatgggtatcaacaaaagccaggaaaagcacctaaattgctatttat acagcgtccaccctccagtcaggagtgcttagtaggttctcaggctct gggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgcaacccgaa gattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaact ttcggtcagggaaacgaaagttgagataaag
SEQ ID NO: 138	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTA STLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 198	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacattcaaatgacacaaagtcctccagtccttagtgcttctgtggcg atagggtcaccatcactgtcgggcgtctcaggggatcagctcttactt ggcatgggtatcaacaaaagccaggaaaagcacctaaattgctatttat acagcgtccaccctccagtcaggagtgcttagtaggttctcaggctct gggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgcaacccgaa gattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaact ttcggtcagggaaacgaaagttgagataaagcgactgtcgcagcacc ttccgtgttcattttcccgcttccgacgagcagcttaaatcagggacc gcgagtgtgttgcttgaataactttaccacgggaagccaaagt tcagtgaaggtggacaatgcactccaaagcgggaatagtcaggag tcagttactgagcaagatagtaaagactctacttctttaggttaac cttgaccctctcaaaagcggactacgagaagcataaagtgtacgct gcgaggtgacgcatcaagggttgtcttccccggttacgaagtcctttaa taggggggaatgt
XX16_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY

SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGN
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGN
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLES GGGLVQP GGLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 207	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctgtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccgattcacctttcgtcgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaagggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccggtcactatcagcagagacaacagcaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacagggaacctcgtgaccgtcagctcc
SEQ ID NO: 208	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQP GGLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAV

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 209	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtcgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccggttcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcatcgtactcgtatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacagggaaacctcgtgaccgtcagctccgcctca accaagggccccgtcagtggtcccgctggctccatcgtcgaagtcac ctccggagggaaccgcagcactcgggtgcctggtaaggactacttcc ctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccgg cgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctt cgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagc ggggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatg tccagcgctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttcccgcta agcccaaggacacctgatgattagccggactcccgaagtcacctgt gtggtggtggcagtgctccacgaggaccccgaggtcaagttaattg gtacgtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaaagactaagccccg ggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgtgacc gtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaag tgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaagg ctaagggaacagccgaggggaacccaagtctacacctgcccccttc acgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtca agggattctaccttccgacattgcggtggagtgggagtccaacggc cageccgagaacaactacaagactactccgccgtgctggactccg acggcagcttcttctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctg cacaaccactatacgcagaagtcctgtccttgagccccgggaaa

SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (комбинированная)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
SEQ ID NO: 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 143	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcactgtcgggcctccaaggcatctcgtcat ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgttctcgg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagccca ggacatttgccagggcactaaggctcgagattaag
SEQ ID NO: 138	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
SEQ ID NO: 144	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagctctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcaactgtcgaggcctcccaaggcatctcgatcac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccgggttcgggaaccgacttcacctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagccca ggacatttggccagggcactaaggctcgagattaagcgtacggtgagg gtccccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtgggtgtgcctgctgaacaactctacccccggg aggccaagggtgcagtggaagggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgactacgaga agcataagggtgtacgcctgcgaggtgaccaccaggggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacagggggcgagtgc
XX17_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY

SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggtgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcaccatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcatcgatacagcatgatatactctacggcgaggagctttgac tactgggggtcaaggcacactgttactgtcagtagc
SEQ ID NO: 203	Тяжелая цепь	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 204	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcaattgctggaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggtgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcaccatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc

		cgcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgcaggagcttttgac tactggggtcaaggcacacttggtactgtcagtagcgccctcaacgaaa ggaccgtccgtgtttcctcttgtcctagctccaaatccacctcaggtg gaacggccgccctggggtgcctggtaaaggactatttccagagcca gttactgtgtcttggaaattctggtgcattgacaagtggcggtacacactttt cccgcggctcctccaatctagtggtctgtactcactgtcctccgttgtagc tgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaattgtaatc ataagccgtcaaacacgaaggtggataagagggtagaacctaatgctc atgtgacaaaacgcatacttgcctccctgcctgcgcgggaagccg ctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactct gatgattagccggacaccggaggtcacttgtgtttagttgacgtcag ccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggtga agtccacaatgctaaaactaaacctaggggaagagcaatataatgtac atacaggggtgtcagtggtgaccgttctccatcaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggtcagcaacaaggccttgcgggcc ccatcgagaagacgatctccaaagccaaggggcaaccccgagaac cgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaat caagtttcttgacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtacatcgc agtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactataaaaca accccccctgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaatt gactgttgataaatcacggtggcaacaaggaaacgtgttagttgcag cgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtca ctctcccctggcaag
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (комбинированная)	QQIWTVPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (Kabat)	QQIWTVPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY

SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 146	LCDR3 (Chothia)	IWTVPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (IMGT)	QQIWTVPR
SEQ ID NO: 147	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPR RTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 212	ДНК, кодирующая VL	gacatacagatgactcagagtccttcctccctcagtgcttcagtgaggatg atcgcgtagcagatcacgtgcagagcctcacaaggatctccagttac ctggcctggatcaacaaaaaccaggcaaggcgctaagctgtgat atatacggcatctacattgcagtcctgggtaccaagtcgattcagtggt tctggctcaggcactgactttacccttacaatatcaagtcctcagccgga ggatttcgcaacttactattgccagcagatttgacgggtgccgcgcact ttcggtcagggaacaaagggtggaataaaaa
SEQ ID NO: 149	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPR RTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 213	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatacagatgactcagagtccttcctccctcagtgcttcagtgaggatg atcgcgtagcagatcacgtgcagagcctcacaaggatctccagttac ctggcctggatcaacaaaaaccaggcaaggcgctaagctgtgat atatacggcatctacattgcagtcctgggtaccaagtcgattcagtggt tctggctcaggcactgactttacccttacaatatcaagtcctcagccgga ggatttcgcaacttactattgccagcagatttgacgggtgccgcgcact ttcggtcagggaacaaagggtggaataaaaaagaacggtcgcagcac cgagtggtttcatcttcctccctccgacgagcagcttaaaagcggtag agccagcgtagtgtgtgtgaataattttatccacgcgaagcaaaag

		ttcagtggaaggtagacaacgcattgcaaagcggaaattccaagaa agtgttacggagcaagacagtaaggactctacatattccttgatcaa cactcacccttagtaaagcagattacgagaaacacaaggctatgcat gtgaggtaacgcatcaggcctctccagtcctcgtaccaagtcctca acaggggtgagtgc
XX17_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 207	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcacttttcgtgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaagggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccgggtcactatcagcagagacaacagcaagaacaccctg

		tacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtccccgcgatcgctactcgatgatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacaggggaaccctcgtgaccgtcagctcc
SEQ ID NO: 208	Тяжелая цепь	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 209	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtcgtgccagcctggag gttcctcgccctgtcatgcgcagcctccggattcacttttcgtcgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccggttcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtccccgcgatcgctactcgatgatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacaggggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctca accaagggcccgctcagtggtcccgctgggtccatcgctgaagtcac ctccggagggaaccgcagcactcgggtgcctggtaaggactacttcc ctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccgg cgtgcacactttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctt cgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaagtggataagc gggtggagccgaagtctcgataagacacacgtccccgccatg tccagcgctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttccgccta agcccaaggacaccttgatgattagccggactcccgaagtcacctgt

		gtggtggtggcagtgccccagaggaccccgaggtaagtttaattg gtacgtggacggcgctgaagtgcacaacgccaaactaagccccg ggaggaacagtacaacagcacctaccgggctgtgtccgtgtgacc gtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgc aaag tgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaactatcagcaagg ctaagggaacagccgaggggaacccaagtctacacctgcccccttc acgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgta agggattctaccctccgacattgcgggtggagtgggagtccaacggc cageccgagaacaactacaagactactccgcccgctgtggactccg acggcagcttctcctgtattccaagctgacctggacaagtcccgt ggcaaggaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctg cacaaccactatacgcaagaagtcctgtccttgagccccggggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (комбинированная)	QQIWTVPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (Kabat)	QQIWTVPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 146	LCDR3 (Chothia)	IWTVPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 145	LCDR3 (IMGT)	QQIWTVPRT
SEQ ID NO: 147	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVP RTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 214	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcacttgctgggctcccaaggcatctcgtcatac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctcgg atccggctcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggaccgtgcca ggacatttgccaggggcactaaggctgagattaag
SEQ ID NO: 149	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTAFTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQIWTVP RTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 215	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcacttgctgggctcccaaggcatctcgtcatac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctcgg atccggctcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggaccgtgcca ggacatttgccaggggcactaaggctgagattaagcgtacgggtggcc gctcccagcgtgttcattctccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaagggtgcagtgggaagggtgacaacgccctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcataagggtgtacgcctgcgaggtgacccaccaggggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacaggggagtgctgc
XX18_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY

SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGN
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGN
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 201	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая VH	caagttcaattgctgaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgatgggt aagtgtcattgaatcaaagggcaactacatctttatgctgattctgtaa gggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatacttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcatcgatagcatgatatactctacggcgcaggagctttgac tactggggtcaaggcacactgttactgtcagtagc
SEQ ID NO: 203	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 204	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcaattgctggaaagcggagggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcacctttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggcaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcacatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgcaggagctttgac tactgggggtcaaggcacactgttactgtcagtagcgcccaacgaaa ggaccgtccgtgtttcctcttgccttagctccaaatccacctcagggtg gaacggccgccctgggggtgcctggtaaaggactatttcccagagcca gttactgtgtcttgaattctgggtgattgacaagtggcgtagcacactttt cccgcgggtcctccaatctagtgggtctgtactcactgtcctccgttgtagc tgtccaagttagctcacttggcacacagacttacatctgtaattgtaatc ataagccgtcaaacacgaagggtggataagagggtagaacctaaagtc atgtgacaaaacgcatacttgcctccctgcgccggaagccg ctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactct gatgattagccggacaccggagggtcacttgtgttagttgacgtcag ccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtagctggacgggggtga agtccacaatgctaaaactaaacctagggaagagcaatataatagtagc atacagggttgtagtgcgtgaccttctccatcaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggtcagcaacaaggccttgcgggcc ccatcgagaagacgatctccaaagccaaggggcaaccccgagaac cgcagggtatacacgtcccccctagtagagaagagatgacaaagaat caagttccttgacgtgccttgtaaaaggcttctacctaagtacatcgc agtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactataaaaca accccccctgtgtgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaatt gactgttgataaatcacgggtggcaacaaggaaacgtgttagttgcag cgtaatgcacgaagctctccacaatcactataactcaaaagtcactgtca ctctcccctggcaag

SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (комбинированная)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 199	ДНК, кодирующая VL	gataacagatgacgcaaagtcctctagtctttctgcaagtgtcgggg acagagttaccattacctgcagagcgtcacaaaggcatctctagtattct cgcgtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgattta cacggcatcaacattgcagtcaggtgtcccctcccgatttagtggcag tggtagcggtagacagattttactcttaccatttcattctctcagccagaaga ttttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaccacgaaccttg gacagggtacgaaggtcgaaataaaa
SEQ ID NO: 176	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
SEQ ID NO: 200	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataacagatgacgcaaagtcctctagctcttctgcaagtgtcgggg acagagttaccattacctgcagagcgtcacaaggcatctctagtattct cgcgtggtagcaacagaagccaggtaagcacctaaactgttgattta cacggcatcaacattgcagtcagggtgtccctcccgatttagtggcag tggtagcggtagacagatttactcttaccatttcattctctcagccagaaga ttttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacctttg gacagggtacgaagggtcgaaataaacggaccgttgcgccccctc cgtcttcattctcccccgctgacgagcagctcaaatccggcacagc ttctgtagtctgcttctgaataacttctacccaagagaagccaaagttc agtgggaagggtcgataatgcattgcaatctggaatagtcaggaatctgt gactgagcaggatagcaaagactcaacttacagcctctcttaacctt gacgttgtccaaagcggattatgagaacacaagggtgtacgcttgcg aggtgacgcatcaagggttagttccccgtaaccaaatctttcaacc gaggtgaatgc
XX18_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY

SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 207	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtctac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccgggtcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcgatcgtactcgtatctacagctatgggtccggagcg ttcgattactggggacaggggaaccctcgtgaccgtcagctcc
SEQ ID NO: 208	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 209	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtctac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccgggtcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac

		tgtgccccgcatcgctactcgatgatctacagctatgggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaacctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggccccgtcagtggtcccgctggctccatcgctgaagtcacctccggaggaaccgcagcactcgggtgctggtcaaggactacttccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacactttccccgcgggtgtgcagtcctccgggtgtactcccttcgtccgtgggtaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagggtggagccgaagtctcgcgataagacacacagtgcccgccatgtccagcgctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttcccgctaagcccaaggacacctgatgattagccggactcccgaagtcacctgtgtggtgggtggcagtgccacgaggaccccgaggtcaagtttaattgtacgtggacggcgctgaagtgcacaacgccaaactaagccccggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgtgaccgtgtgcaccaggactgggtgaatgggaaagagtacaagtgc aaagtgtccaacaaggccttggccgtcctatcgaaaaactatcagcaaggctaaggacagccgagggaaacccaagtctacacctgcccccttcacgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtcaagggattctaccctccgacattgcgggtggagtgggagtgcaacggccagcccgagaacaactacaagactactccgccgtgtggactccgacggcagcttcttctgtattccaagtgaccgtggacaagtccegggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgtcggtcatgcacgaagccctgcacaacctatacgcagaagtcctgtccttgagccccggggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (комбинированная)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY

SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
SEQ ID NO: 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 216	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtaccatcactgtcgggctcccaaggcatctcgtcatc ctggcctggatcagcagaaaccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagcctcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggccaagccca ggacatttggccagggcactaaggctcgagattaag
SEQ ID NO: 176	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAK PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 217	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtaccatcactgtcgggctcccaaggcatctcgtcatc ctggcctggatcagcagaaaccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagcctcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggccaagccca ggacatttggccagggcactaaggctcgagattaagcgtacgggtggcc gctcccagcgtgttcacttccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgctgctgaacaacttctacccccggg

		aggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcataaggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacaggggcgagtgc
XX19_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 201	VH	QVQLLES GGGLVQP GGS LRLS CAAS GFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaaggccttgagtgggt aagtgatcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcaccatctccagggaattcaaaaaatacttgtatctg

		cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcatcgatacagcatgatatactcctacggcgaggagctttgac tactgggggtcaaggcacacttggtactgtcagtagc
SEQ ID NO: 203	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARD RYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVS NKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 204	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcaattgctggaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggtgagtgggt aagtgtcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcacatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcatcgatacagcatgatatactcctacggcgaggagctttgac tactgggggtcaaggcacacttggtactgtcagtagcgctcaacgaaa ggaccgtccgtgttctcttctgctcctagctccaaatccacctcagggtg gaacggccgccctgggggtgcctggtaaaggactatttccagagcca gttactgtgtcttgaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttt cccgcggtcctccaatctagtggctgtactcactgtctccgttgtagc tgtccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaattgtaatc ataagccgtcaaacacgaagggtgataagagggtagaacctaaagtc atgtgacaaaacgcatacttgcctccctgcctgcgcgggaagccg ctggcggaccctccgtattcttgttccctcaaagccaaaggacactct gatgattagccggacaccggaggtcacttggtgtgtagttgacgtcag

		ccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggtga agtccacaatgctaaaactaaacctaggggaagagcaatataatgtac atacaggggtgtcagtggtgacggttctccatcaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggtcagcaacaaggccttgccggccc ccatcgagaagacgatctccaaagccaaggggcaaccccgagaac cgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaat caagtttccttgacgtgccttgtaaaggcttctaccctagtacatcgc agtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactataaaaca acccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaatt gactgttgataaatcacggtggcaacaaggaaacgtgttagttgcag cgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtca ctctcccctggcaag
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (комбинированная)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (Kabat)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 179	LCDR3 (Chothia)	SWTRPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (IMGT)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTR PRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 218	ДНК, кодирующая VL	gatatcagatgacgcaatctccgtcttctgtcagctagtgtaggaga ccgcgtcacaattacctgtagagccagccaggggatttctcatacctt gcatggtaccagcaaaagccaggcaaaagcccccactgctgatct acaccgcgtctaccttgcaatctggtgtgccgtcacgctttccggctct ggctcaggtactgattcacattgacgatctcaagtctccagccggaa gacttcgcaacttactactgccaacaatcctggacgaggccgaggac ttcgggcagggaacaaaagggtgaaattaaa
SEQ ID NO: 182	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTA STLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTR PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 219	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatatcagatgacgcaatctccgtcttctgtcagctagtgtaggaga ccgcgtcacaattacctgtagagccagccaggggatttctcatacctt gcatggtaccagcaaaagccaggcaaaagcccccactgctgatct acaccgcgtctaccttgcaatctggtgtgccgtcacgctttccggctct ggctcaggtactgattcacattgacgatctcaagtctccagccggaa gacttcgcaacttactactgccaacaatcctggacgaggccgaggac ttcgggcagggaacaaaagggtgaaattaaaagaacagtcgcagcac caagtgtttttattttccaccctcagacgagcagctcaagtctggcacc gcgagcgtagtatgtttgtgaataattttaccctagggaagctaaggt acagtggaaagtggataatgctctcaaagtggcaactcccaggaat cagtgactgagcaagattcaaaggacagcacgtattctctttctctac gttactctcttaaggccgactacgaaaaacaaaagtttacgcttgc gaggttaccaccaggggctgtctcaccagtaacgaaaagtttaac cggggcgagtg
XX19_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY

SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGN
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGN
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLES GGGLVQP GGLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 207	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctgtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccgattcacctttcgtcgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaagggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccggtcactatcagcagagacaacagcaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacagggaacctcgtgaccgtcagctcc
SEQ ID NO: 208	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQP GGLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAV

		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 209	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtcgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccggttcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg tacctccaaatgaactcgtgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcatcgtactcgtatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacagggaaacctcgtgaccgtcagctccgcctca accaagggccccgtcagtggtcccgctggctccatcgtcgaagtcac ctccggagggaaccgcagcactcgggtgcctggtaaggactacttcc ctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccgg cgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctt cgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaaagtggataagc ggggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcctatg tccagcgctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttcccgcta agcccaaggacacctgatgattagccggactcccgaagtcacctgt gtggtggtggcagtgctccacgaggaccccgaggtcaagttaattg gtacgtggacggcgtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccg ggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgtgacc gtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaag tgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaactatcagcaagg ctaagggaacagccgaggggaacccaagtctacacctgcccccttc acgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgtgacctgcctcgtca agggattctaccttccgacattcggtggagtgggagtccaacggc cageccgagaacaactacaagactactcggccgtgctggactccg acggcagcttcttctgtattccaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctg cacaaccactatacgcagaagtcctgtccttgagccccgggaaa

SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (комбинированная)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (Kabat)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 179	LCDR3 (Chothia)	SWTRPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 178	LCDR3 (IMGT)	QQSWTRPRT
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTR PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 220	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctcgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcactgtcgggcctccaaggcatctcgtcat ctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccttcccgttctcgg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactgcccagcaaagctggaccaggccca ggacatttgccagggcactaaggctcgagattaag
SEQ ID NO: 182	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTR PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

		SGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
SEQ ID NO: 221	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagctctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcaactgtcgaggcctcccaaggcatctcgatcac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccctcccgcttctccgg atccgggttcgggaaccgacttcacctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaagctggaccaggccca ggacatttggccagggcactaaggctcgagattaagcgtacgggtggcc gtcccagcgtgttcatcttccccccagcgcagcagcagctgaagag cggcaccgccagcgtgggtgtgcctgctgaacaactctacccccggg aggccaagggtgcagtggaagggtggacaacgccctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcataagggtgtacgcctgcgaggtgaccaccaggggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacagggggcgagtgc
XX20_LALA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY

SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 201	VH	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaaggccttgatgggt aagtgtcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcaccatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc cgcgatcgatacagcatgatatactctacggcgcaggagctttgac tactgggggtcaaggcacactgttactgtcagtagc
SEQ ID NO: 203	Тяжелая цепь	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 204	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	caagttcaattgctggaaagcggaggtggactgtccaacctggagg gtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggattcaccttagtagctatt ggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaaggccttgatgggt aagtgtcattgaatcaaagggaactacatctttatgctgattctgtaa gggtagggtcaccatctccagggaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcc

		cgcgatcgatacagcatgatatactcctacggcgcaggagcttttgac tactgggggtcaaggcacacttggtactgtcagtagcgcccaacgaaa ggaccgtccgtgtttcctcttgccttagctccaaatccacctcaggtg gaacggccgccctgggggtgcctggtaaaggactatttccagagcca gttactgtgtcttggaaattctgggtgcatgacaagtggcggtacacacttt cccgcggctcctccaatctagtgggtctgtactcactgtcctccgttgac tgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaattgtaatc ataagccgtcaaacacgaaggtggataagagggtagaacctaatgctc atgtgacaaaacgcatacttgcctccctgcctgcgcgggaagccg ctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactct gatgattagccggacaccggaggtcacttgtgttagttgacgtcag ccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggtga agtccacaatgctaaaactaaacctaggggaagagcaatataatgtac atacaggggtgtcagtggtgaccgttctccatcaggactggctgaac ggcaaggaatacaagtgaaggtcagcaacaaggccttgcgggcc ccatcgagaagacgatctccaaagccaaggggcaaccccgagaac cgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaat caagtttcttgacgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtacatcgc agtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactataaaaca accccccctgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaatt gactgttgataaatcacggtggcaacaaggaaacgtgttagttgcag cgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtca ctctccccggcaag
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (комбинированная)	QQIWMAPRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (Kabat)	QQIWMAPRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY

SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 185	LCDR3 (Chothia)	IWMAPR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (IMGT)	QQIWMAPRT
SEQ ID NO: 186	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMA PRTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 222	ДНК, кодирующая VL	gacattcaaatgactcagtcctccctcatctttgtcagcatcagttgggga cagggtgacaatcacatgccgagcctcacaggggatttctagctatct tgcatggtaccaacagaagcccggaagcccccaagctttgatata tacggcatccactcttcagagcggagtaccagtaggtttagtggctc cgggagtggtacggactttactctgacgatttctccctcaacctgaa gactttgcaacgtattactgtcagcaaatatggatggctcccagaacgt ttggtcaagggtactaaagttgaaataaag
SEQ ID NO: 188	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMA PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 223	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacattcaaatgactcagtcctccctcatctttgtcagcatcagttgggga cagggtgacaatcacatgccgagcctcacaggggatttctagctatct tgcatggtaccaacagaagcccggaagcccccaagctttgatata tacggcatccactcttcagagcggagtaccagtaggtttagtggctc cgggagtggtacggactttactctgacgatttctccctcaacctgaa gactttgcaacgtattactgtcagcaaatatggatggctcccagaacgt ttggtcaagggtactaaagttgaaataaagcgaactgtagcagcaccta gtgtatttatcttcccccttctgatgaacagttgaagtcgggacggct tccgtcgtatgtctcctgaacaactttacccaaggaggcgaaggtg

		caatggaaggtggataatgcactccagagtggcaatagccaagaatc agtaaccgaacaggattccaaggattctacctacagcctttcctctacg cttacattgagcaaggcggactatgaaaagcataaggtgtatgcgtgc gaagtaacacaccagggtctcagcagtcagttacgaagtcttcaat cggggagaatgt
XX20_DAPA		
SEQ ID NO: 28	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (комбинированная)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (комбинированная)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
SEQ ID NO: 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNIFYADSVKG
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNFY
SEQ ID NO: 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNFY
SEQ ID NO: 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
SEQ ID NO: 122	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AED TAVYYCARDRYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO: 207	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttcctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattacctttcgtcgtac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccggttcactatcagcagagacaacagaagaacaccctg

		tacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacaggggaacctcgtgaccgtcagctcc
SEQ ID NO: 208	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMNWVRQAPGKGLEWVSVIESKGNIFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARD RYSMIYSYGAGAFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 209	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggag gttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccggattcaccttttcgtctac tggatgaactgggtcagacaggctcctggaaaggcctggaatggg tgtctgtgattgaatccaaggggaactacatcttctacgcggacagcgt gaagggccgggtcactatcagcagagacaacagaagaacacctg tacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactac tgtgcccgcgatcgctactcgatgatctacagctatggtgccggagcg ttcgattactggggacaggggaacctcgtgaccgtcagctccgcctca accaagggcccgctcagtggtcccgctgggtccatcgctgaagtcac ctccggaggaaccgcagcactcgggtgcctggtaaggactacttcc ctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccgg cgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgtactccctt cgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagccgtccaacaccaagtggataagc gggtggagccgaagtctcgataagacacacagtgcccgccatg tccagcgctgaattgcttggcggaccttccgtgttctgttccgccta agcccaaggacaccttgatgattagccggactcccgaagtcacctgt

		gtggtggtggcagtggtccacgaggaccccgagggtcaagtttaattg gtacgtggacggcgctgaagtgcacaacgccaaactaagcccccg ggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgc aaag tgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaactatcagcaagg ctaaggacagccgagggaacccaagtctacacctgcccccttc acgcgaagagatgaccaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgta agggattctaccctccgacattgcgggtggagtgggagtccaacggc cagcccgagaacaactacaagactactccgccgtgctggactccg acggcagcttctcctgtattccaagctgacctggacaagtcccgt ggcaaggaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctg cacaaccactatacgcaagaagtcctgtccttgagccccggggaaa
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (комбинированная)	TASTLQS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (комбинированная)	QQIWMA PRT
SEQ ID NO: 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
SEQ ID NO: 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (Kabat)	QQIWMA PRT
SEQ ID NO: 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
SEQ ID NO: 185	LCDR3 (Chothia)	IWMA PR
SEQ ID NO: 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
SEQ ID NO: 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
SEQ ID NO: 184	LCDR3 (IMGT)	QQIWMA PRT
SEQ ID NO: 186	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMA PRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 224	ДНК, кодирующая VL	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcacttgctggggcctcccaaggcatctcgtcatac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccttcccgttctcggg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggatggcccca ggacatttggccagggcactaagggtcagattaag
SEQ ID NO: 188	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYTA STLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQIWM A PRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 225	ДНК, кодирующая легкую цепь	gacatccagatgaccagtcctccgtcctccctgtccgcatcagtgagg gacagagtgaccatcacttgctggggcctcccaaggcatctcgtcatac ctggcctggatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcat ctacaccgcctcgactctgcaatccggagtgccttcccgttctcggg atccgggtcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagcc ggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggatggcccca ggacatttggccagggcactaagggtcagattaagcgtacgggtggcc gctcccagcgtgttcatttccccccagcgacgagcagctgaagag cggcaccgccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccggg aggccaagggtgcagtggaagggtggacaacgcctgcagagcggca acagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct acagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcataagggtgtacgcctgcgaggtgaccaccagggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaacaggggcgagtgc
YY01_LALA		
SEQ ID NO: 226	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYWIS
SEQ ID NO: 227	HCDR2 (комбинированная)	NIKQSGSETYYVESVKG
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (комбинированная)	SLRRRSTEHAGFDV

SEQ ID NO: 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
SEQ ID NO: 227	HCDR2 (Kabat)	NIKQSGSETYYVESVKG
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (Kabat)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 230	HCDR2 (Chothia)	KQSGSE
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (Chothia)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
SEQ ID NO: 231	HCDR2 (IMGT)	IKQSGSET
SEQ ID NO: 232	HCDR3 (IMGT)	ARSLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 233	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWISWVRQAPGKGLEWVANIKQSGSETYY VESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSLRRRSTEHAGFDVWGQGTLLV VSS
SEQ ID NO: 234	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctggtgaaagcggcggtggcctggtgcagccaggt ggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagcggctttacctttagcag ctattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaat gggtggcgaacatcaaacagagcggcagcgagacctactatgtgga gagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaaca gcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtg tattattgcgcgctgagcctgcgtcgtcgtagcactgagcacgcagga ttcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 235	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWISWVRQAPGKGLEWVANIKQSGSETYY VESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSLRRRSTEHAGFDVWGQGTLLV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL

		VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 236	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggaggaaagcggcggcctggcagccaggt ggtagcctgcgcctgagctgcgcgccagcggctttaccttagcag ctattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaggcctggaat gggtggcgaacatcaaacagagcggcagcgagacctactatgtgga gagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcaaaaaaca gcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtg tattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactgagcacgcagga ttcgacgtttggggccaggggcacctggttactgtctcagcgcgtcg accaaaggccccagcgtgtccctctggccccagcagcaagagca cctctggcggaacagccgccctgggctgcctggcaaggactacttc cccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgcctgaccagcg gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagc ctgagcagcgtcgtgaccgtgccagcagcagcctgggcaccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtgg acaagcgggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtc ccccctgccctgccctgaagcggcgggagggccctccgtgttccctg ttcccccaaaagcctaaggacacctgatgatcagccggacccccga agtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggacctgaagtga agtttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccg tgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaa gtgcaagggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacc atcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacaca ctgccccctagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga cctgcctcgtgaagggttctaccccagcgacattgccgtggaatgg

		gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct gtgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaagctgaccgtg gacaagagccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtga tgcacgagggcctgcacaaccactacaccagaagtcctgagcct gagccccggcaag
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (комбинированная)	AASTLQS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (комбинированная)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (Kabat)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 242	LCDR3 (Chothia)	ADKFPY
SEQ ID NO: 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (IMGT)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDVATYYCQQADKF PYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:	ДНК, кодирующая	gatattcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcaagcgtgg

245	VL	gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctgggtatcagcagaaaccggggcaaagtcccgaactgc tgatctatgccgccagcacctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgattcacctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggtgacaaatt cccgtaacacctcgccagggtagcaaaagtggaaatcaag
SEQ ID NO: 246	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKF PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 247	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctgggtatcagcagaaaccggggcaaagtcccgaactgc tgatctatgccgccagcacctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgattcacctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggtgacaaatt cccgtaacacctcgccagggtagcaaaagtggaaatcaagcggacc gtggcgcctccctccgtgttcattctccaccagcgacgagcagctg aagtcgggcacagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacc ccgcgaggccaaagtgcagtggaggtggacaacgccctccagag cggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgacta cgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccagggcct gtccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtg
YY02_LALA		
SEQ ID NO: 248	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYSMN
SEQ ID NO: 249	HCDR2 (комбинированная)	SISSSSSYIYYADSVKG
SEQ ID NO: 250	HCDR3 (комбинированная)	SGYRGVYGFY

SEQ ID NO: 251	HCDR1 (Kabat)	SYSMN
SEQ ID NO: 249	HCDR2 (Kabat)	SISSSSSYIYYADSVKG
SEQ ID NO: 250	HCDR3 (Kabat)	SGYRGVYGFYD
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 252	HCDR2 (Chothia)	SSSSSY
SEQ ID NO: 250	HCDR3 (Chothia)	SGYRGVYGFYD
SEQ ID NO: 253	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYS
SEQ ID NO: 254	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
SEQ ID NO: 255	HCDR3 (IMGT)	ARSGYRGVYGFYD
SEQ ID NO: 256	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSS YSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYA DSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARSGYRGVYGFYDWGQGTLTVSS
SEQ ID NO: 257	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctggtgaaagcggcgggtggcctggtgaaaccaggc ggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagcggctttaccttagcag ctatagcatgaactgggttcgccaggccccaggcaaaaggcctggaat gggttagcagcatcagcagcagtagcagctatatctattacgccgata gcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaacagc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtat tattgcgcgcgaagcggatcgtggagttacggattgattattggg gccagggcacctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 258	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSS YSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYA DSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARSGYRGVYGFYDWGQGTLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

		YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 259	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgggtgaaagcggcgggtggcctgggtgaaaccaggc ggtagcctgcgcctgagctgcgcgccagcggctttaccttagcag ctatagcatgaactgggttcgccaggccccaggcaaaaggcctggaat gggttagcagcatcagcagcagtagcagctatctattacgccgata gcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcaaaaacagc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgat tattgcgcgcgaagcggatactgtggagttacggatttgattattggg gccagggcaccctgggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccc cagcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcgga acagccgccctgggtgcctgggtcaaggactacttccccgagcccgt gaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacacct ttccagccgtgtccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtc gtgaccgtgccagcagcagcctgggcaccagacctacatctgca acgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggacaagcgggtgg aaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcctgc ccctgaagcggcgggaggccccctcgtgttctgttcccccaaagc ctaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtacctgcgt ggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttaattgta cgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagaga ggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtc caacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aaaggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgccccctagcc gggaagagatgaccaagaaccagggtgtcctgacctgcctcgtgaa gggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggc

		cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcg acggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccct gcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO: 260	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 261	LCDR2 (комбинированная)	AASSLQS
SEQ ID NO: 262	LCDR3 (комбинированная)	QQYYHSPLT
SEQ ID NO: 260	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 261	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
SEQ ID NO: 262	LCDR3 (Kabat)	QQYYHSPLT
SEQ ID NO: 263	LCDR1 (Chothia)	SQGISSW
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 264	LCDR3 (Chothia)	YYHSPL
SEQ ID NO: 265	LCDR1 (IMGT)	QGISSW
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 262	LCDR3 (IMGT)	QQYYHSPLT
SEQ ID NO: 266	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQYYHS PLTFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 267	ДНК, кодирующая VL	gatattcagatgaccagagcccgagcagcgtagcgccagcgtgg gcgatcgcgtagaccattacctgccgcgccagtcagggcattagcagc

		tggctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagccccgaaactgc tgatctatgccgccagcagcctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagctctg caaccggaagactttgccacctattattgccagcagctactaccattctc cgctgaccttcggccagggtaccaaaagtggaaatcaag
SEQ ID NO: 268	Легкая цепь	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQYYHS PLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 269	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatattcagatgaccagagcccagcagcgttagcggcagcgtgg gcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccagtcagggcattagcagc tggctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagccccgaaactgc tgatctatgccgccagcagcctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagctctg caaccggaagactttgccacctattattgccagcagctactaccattctc cgctgaccttcggccagggtaccaaaagtggaaatcaagcggaccgt ggccgctccctccgtgttcattctccaccagcagcagcagctga agtccggcacagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaactctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgcctccagagc ggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactac gagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
YY03_LALA		
SEQ ID NO: 270	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYAIS
SEQ ID NO: 271	HCDR2 (комбинированная)	AISGSGGSTYYAESVKG
SEQ ID NO: 272	HCDR3 (комбинированная)	ESGYVYYLKFDY
SEQ ID NO:	HCDR1 (Kabat)	SYAIS

273		
SEQ ID NO: 271	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYAESVKG
SEQ ID NO: 272	HCDR3 (Kabat)	ESGYVYYLKFDY
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 274	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
SEQ ID NO: 272	HCDR3 (Chothia)	ESGYVYYLKFDY
SEQ ID NO: 275	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 276	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
SEQ ID NO: 277	HCDR3 (IMGT)	ARESGYVYYLKFDY
SEQ ID NO: 278	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAIWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARESGYVYYLKFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 279	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcggctttaccttagcagct atgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaggcctggaatg gggtgagcgccattagcggcagcgggtggcagcacctattatgccgag agcgtgaaaggctgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttat tattgcgcgcgtgagagcggatacgtttactatctgaaattcgattattg gggccaggggcaccctgggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 280	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAIWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARESGYVYYLKFDYWGQGT LVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

		YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 281	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcggctttaccttagcagct atgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaggcctggaatg ggtgagcgccattagcggcagcgggtggcagcacctattatgccgag agcgtgaaaggctgcctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttat tattgcgcgctgagagcggatacgtttactatctgaaattcgattattg gggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggc cccagcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcg gaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagcc cgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcaca cctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagc gtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcaaccagacctacatct gcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaagggtggacaagcggg tggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcct gccccctgaagcggcgggaggccccctcctgttctgttcccccaaa gcctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgc gtggtggtggacgtgtccacgaggacctgaagtgaagttaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcccaga gaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacctg gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggtg tccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaaaggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgccccctag ccgggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgacctgcctcgtg aagggtcttaccacagcgacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacag

		cgacggctcattcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcc gggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgagge cctgcacaaccactacaccagaagtcctgagcctgagccccggc aag
SEQ ID NO: 282	LCDR1 (комбинированная)	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 261	LCDR2 (комбинированная)	AASSLQS
SEQ ID NO: 283	LCDR3 (комбинированная)	QQHVRVPIT
SEQ ID NO: 282	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 261	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
SEQ ID NO: 283	LCDR3 (Kabat)	QQHVRVPIT
SEQ ID NO: 284	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 285	LCDR3 (Chothia)	HVRVPI
SEQ ID NO: 286	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 283	LCDR3 (IMGT)	QQHVRVPIT
SEQ ID NO: 287	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQHVRV PITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 288	ДНК, кодирующая VL	gatattcagatgaccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgg gtgatcgcgtagaccattacctgtcgcgcaagccagagcattagcagct

		atctgaactggtatcagcagaaaccaggcaaaagcccaaaaactgctg atttatgccgcaagcagcctgcaaagcgggtgtgccgagccgcttag cggcagcggtagcggcaccgattttaccctgaccattagtagcctgca accggaagactttgccacctattattgccagcagcatgttcgtgttccg atcaccttcggccagggtaccaaagtggaaatcaag
SEQ ID NO: 289	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQHVRV PITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 290	ДНК, кодирующая легкую цепь	gatattcagatgaccagagcccagcagcctgagcggcagcgtgg gtgatcgcgtgaccattacctgtcgcgcaagccagagcattagcagct atctgaactggtatcagcagaaaccaggcaaaagcccaaaaactgctg atttatgccgcaagcagcctgcaaagcgggtgtgccgagccgcttag cggcagcggtagcggcaccgattttaccctgaccattagtagcctgca accggaagactttgccacctattattgccagcagcatgttcgtgttccg atcaccttcggccagggtaccaaagtggaaatcaagcggaccgtgg ccgctccctccgtgttcatttcccaccagcagcagcagctgaagt ccggcacagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgccctccagagcggc aacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacc tacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggcctgtccag ccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
YY04_LALA		
SEQ ID NO: 291	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSNYWIS
SEQ ID NO: 292	HCDR2 (комбинированная)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
SEQ ID NO: 293	HCDR3 (комбинированная)	EKYSIRARGHGDYGFVD
SEQ ID NO:	HCDR1 (Kabat)	NYWIS

294		
SEQ ID NO: 292	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
SEQ ID NO: 293	HCDR3 (Kabat)	EKYSIRARGHGDYGFVDV
SEQ ID NO: 295	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNY
SEQ ID NO: 296	HCDR2 (Chothia)	KSKTYGGT
SEQ ID NO: 293	HCDR3 (Chothia)	EKYSIRARGHGDYGFVDV
SEQ ID NO: 297	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNYW
SEQ ID NO: 298	HCDR2 (IMGT)	IKSKTYGGTT
SEQ ID NO: 299	HCDR3 (IMGT)	AREKYSIRARGHGDYGFVDV
SEQ ID NO: 300	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSN YWISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGTT DYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE DTAVYYCAREKYSIRARGHGDYGFVDVWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 301	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcgggtggcctggtgaaaccaggc ggtagcctgcgcctgagctgcgcgccagcggctttaccttagcaa ctattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaggcctggaat gggttgccgcacaaaagcaaacctatggcggcaccaccgattat gccgagccagtgaaggccgctttaccattagccgcgacgatagca aaaacaccctgtacctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaagatacc gccgtgtattattgcgcgctgagaaatattccatccgtgcacgtggc acggagactacggatttgatgtgtggggccagggcaccctgggtact gtctcgagc
SEQ ID NO: 302	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSN YWISWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTYGGTT DYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTE

		DTAVYYCAREKYSIRARGHGDYGFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV N HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
SEQ ID NO: 303	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggtggaaagcggcggctggtgaaaccaggc ggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagcggctttaccttagcaa ctattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaaaggcctggaat gggttggccgcatcaaaagcaaaacctatggcggcaccaccgattat gccgagccagtgaaggccgctttaccattagccgcgacgatagca aaaacacctgtacctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaagatacc gccgtgtattattgcgcgctgagaaatattccatccgtgcacgtggtc acggagactacggatttgatgtgtggggccagggcaccctggttact gtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttccctctggcccc cagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcct ggtcaaggactacttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctg gcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagag cagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgccagcagc agcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccca gcaacacaaagggtggacaagcgggtggaaccaagagctgcgaca agaccacacctgtccccctgccctgccctgaagcggcgggagg ccccctcggttctctgttcccccaagcctaaggacacctgatgatc agccggacccccgaagtgcctgcgtggtgggtggacgtgtccacg aggacctgaagtgaagttaattggtacgtggacggcgtggaagtg cacaacgccaagaccaagcccagaggaacagtacaacagcacc taccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaa cggcaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaaggccctgcctgcc

		cccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgag cccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgaccaaga accaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggttctacccagcgac attgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactaca agaccacccccctgtgctggacagcgacgggtcattcttctgtaca gcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgt tcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactaccccag aagtccttgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (комбинированная)	AASTLQS
SEQ ID NO: 304	LCDR3 (комбинированная)	QQGYHAPFT
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
SEQ ID NO: 304	LCDR3 (Kabat)	QQGYHAPFT
SEQ ID NO: 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 305	LCDR3 (Chothia)	GYHAPF
SEQ ID NO: 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 304	LCDR3 (IMGT)	QQGYHAPFT
SEQ ID NO: 306	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFS

		GS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYHA PFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 307	ДНК, кодирующая VL	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctggatcagcagaaaccgggcaaagtcccgaactgc tgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgattcacctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacattattgccagcagggtaccatgct ccgttcaccttcggccagggtaccaagtggaaatcaag
SEQ ID NO: 308	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTLSGVPSRFS GS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYHA PFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 309	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctggatcagcagaaaccgggcaaagtcccgaactgc tgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgattcacctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacattattgccagcagggtaccatgct ccgttcaccttcggccagggtaccaagtggaaatcaagcggaccgt ggccgctccctcgtgttcattctccaccagcagcagcagctga agtccggcacagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaactctacccc cgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgcctccagagc ggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactac gagaagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgt ccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
YY05_LALA		
SEQ ID NO: 310	HCDR1 (комбинированная)	GYSFTSYWIS
SEQ ID NO: 311	HCDR2 (комбинированная)	IIYPGTSYTRYSPSFQG

SEQ ID NO: 312	HCDR3 (комбинированная)	GAVAGQLGFDH
SEQ ID NO: 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
SEQ ID NO: 311	HCDR2 (Kabat)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 312	HCDR3 (Kabat)	GAVAGQLGFDH
SEQ ID NO: 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
SEQ ID NO: 313	HCDR2 (Chothia)	YPGTSY
SEQ ID NO: 312	HCDR3 (Chothia)	GAVAGQLGFDH
SEQ ID NO: 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
SEQ ID NO: 314	HCDR2 (IMGT)	IYPGTSYT
SEQ ID NO: 315	HCDR3 (IMGT)	ARGAVAGQLGFDH
SEQ ID NO: 316	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWISWVRQMPGKGLEWMGIIYPGTSYTRYSPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGAVAGQLGFDHWGQGTLTVSS
SEQ ID NO: 317	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgggtgcagagcgggtgccgaagtga aaaaaccgggc gaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagcggctatag ctttaccag ctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaagg cctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctatacccgct atagcccga gctttcaggggccaggttacaattagcgcgcgacaaaag catcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgatacc gccatgta ttattgcgcgcgtgggtgcagttgcaggacaactgggatt gatcactgg ggccaggggcaccctgggtactgtctcgagc
SEQ ID NO: 318	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWISWVRQMPGKGLEWMGIIYPGTSYTRYSPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGAVAGQLGFDHWGQGTLTVSSA

		STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 319	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggtgcagagcgggtgccgaagtgaacaaacggggc gaaagcctgaaatcagctgcaaaggcagcggctatagctttaccag ctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctatacccgctatagcccgga gctttcaggggcagggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgta ttattgcgcgcgtggtgcagttgcaggacaactgggatttgatcactgg ggccaggggcaccttggtactgtctcgagcgcgtcgacaaaggcc ccagcgtgttcctctggccccagcagcaagagcacctctggcgg aacagccgccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacac cttccagccgtgtccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcg tcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcaccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggacaagcgggtg gaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcctg cccctgaagcggcgggaggccccctccgtgttctgttcccccaag cctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgt ggtggtggacgtgtcccacgaggacctgaagtgaagttaattggtg cgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagaga ggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtc caacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aaaggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgccccctagcc gggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgacctgcctcgtgaa

		gggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcg acggctcattcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccct gcacaaccactacaccagaagtcctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO: 320	LCDR1 (комбинированная)	TGSSSNIGAGYDVH
SEQ ID NO: 321	LCDR2 (комбинированная)	GNSNRPS
SEQ ID NO: 322	LCDR3 (комбинированная)	QSYTSSHGPV
SEQ ID NO: 320	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYDVH
SEQ ID NO: 321	LCDR2 (Kabat)	GNSNRPS
SEQ ID NO: 322	LCDR3 (Kabat)	QSYTSSHGPV
SEQ ID NO: 323	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYD
SEQ ID NO: 324	LCDR2 (Chothia)	GNS
SEQ ID NO: 325	LCDR3 (Chothia)	YITSSHGP
SEQ ID NO: 326	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYD
SEQ ID NO: 324	LCDR2 (IMGT)	GNS
SEQ ID NO: 322	LCDR3 (IMGT)	QSYTSSHGPV
SEQ ID NO: 327	VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY YTSSHGPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:	ДНК, кодирующая	cagagcgtgctgaccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggt

328	VL	cagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagcaacattggcg caggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccg aaactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaagcgggtgtgccggat cgcttttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttact acacttcttctcatgggtccgggtgtttggcggcggtaccaagctgaccgt gctg
SEQ ID NO: 329	Легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY YTSSHGPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 330	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgtgctgaccagccaccaagcgtgagcggcgaccaggt cagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagcaacattggcg caggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccg aaactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaagcgggtgtgccggat cgcttttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttact acacttcttctcatgggtccgggtgtttggcggcggtaccaagctgaccgt gctgggccagcccaaagccgccctagcgtgaccctgttccccca agcagcgaggaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgat agcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgccgccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggaggtcccacagatcctacagctgccaggtcacaca cgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccccaccgagtgagc c
YY06_LALA		
SEQ ID NO: 270	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSSYAIS
SEQ ID NO: 271	HCDR2 (комбинированная)	AISGSGGSTYYAESVKG

SEQ ID NO: 331	HCDR3 (комбинированная)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 273	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
SEQ ID NO: 271	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYAESVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 274	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 275	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 276	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
SEQ ID NO: 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 333	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAIWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPYLGDRRSYGFDHWGQGLVTVS S
SEQ ID NO: 334	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcggctttaccttagcagct atgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcgaaggcctggaatg ggtgagcgccattagcggcagcgggtggcagcacctattatgccgag agcgtgaaaggctgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttat tattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgacc actggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 335	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAIWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA

		ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPYLGDRRSYGFHDHWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 336	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtacgctgcgcctgagctgtgccgaagcggctttaccttagcagct atgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatg gggtgagcgccattagcggcagcgggtggcagcacctattatgccgag agcgtgaaaggctgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttat tattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgacc actggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgacaaa ggccccagcgtgtccctctggccccagcagcaagagcacctctg gcggaacagccgacctgggctgcctggtaaggactacttccccga gcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtg cacacctttccagcgtgtccagagcagcggcctgtacagcctgag cagcgtcgtgaccgtgccagcagcagcctgggcaccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggacaagc gggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctg ccctgccccctgaagcggcgggaggccccctccgtgttctgttcccc caaagcctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgac ctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggacctgaagtgaagtta attggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtga aggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcag

		caaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcc ccctagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc ctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctg gacagcgacggctcattcttctgtacagcaagctgacctggacaa gagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgagcctgagcc ccggcaag
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (комбинированная)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (комбинированная)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (комбинированная)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
SEQ ID NO: 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
SEQ ID NO: 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSN

		RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 345	ДНК, кодирующая VL	cagagcgccctgaccagccagccagcgtagcggtagcccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcgtgtgtgtgtgtgtggcggggtaccaagctgaccgt gctg
SEQ ID NO: 346	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 347	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgccctgaccagccagccagcgtagcggtagcccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcgtgtgtgtgtgtgtggcggggtaccaagctgaccgt gctggggcagcccaaagccgcccctagcgtgaccctgtccccca agcagcgaggaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgat agcagccctgtgaaggccggcggtggaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgcgcccagcagctacctgagcctgacc ccgagcagtggaagtccacagatcctacagctgccaggtcacaca cgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccaccgagtgagc c
YY07_LALA		
SEQ ID NO:	HCDR1	GYSFTSYWIS

310	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 311	HCDR2 (комбинированная)	IYPGTSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 348	HCDR3 (комбинированная)	GSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
SEQ ID NO: 311	HCDR2 (Kabat)	IYPGTSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 348	HCDR3 (Kabat)	GSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
SEQ ID NO: 313	HCDR2 (Chothia)	YPGTSY
SEQ ID NO: 348	HCDR3 (Chothia)	GSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
SEQ ID NO: 314	HCDR2 (IMGT)	IYPGTSYT
SEQ ID NO: 349	HCDR3 (IMGT)	ARGSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 350	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWISWVRQMPGKGLEWMGIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGSLPGLLGFDHWGQGTLTVSS
SEQ ID NO: 351	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctggtgcagagcggcgccgaagtgaacccgggc gaaagcctgaaatcagctgcaaaggcagcggctatagctttaccag ctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctatacccgctatagcccga gctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgta ttattgcgcgctggaagcctgcctggtctgctgggtttgatcactgg ggccagggcaccctgggtactgtctcgagc
SEQ ID NO:	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS

352		YWISWVRQMPGKGLEWMGIIYPGTSYTRYSPSFQQQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSLPGLLGFDHWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 353	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggtgcagagcgggtgccgaagtgaaaaaaccgggc gaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagcggctatagctttaccag ctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctataccgctatagcccga gctttcaggggcagggttacaattagcggcgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgta ttattgcgcgcgtggaagcctgcctggctgctgggtttgatcactgg ggccaggggcaccctgggtactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggcc ccagcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcgg aacagccgcctgggctgctggtaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacac ctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcg tcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggacaagcgggtg gaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcctg cccctgaagcggcgggagggccctccgtgttctgttcccccaag cctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgcgt gggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttaattgta cgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagaga ggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtc

		caacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggcc aaagggcagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagcc gggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaa gggcttctacccacgcgacattgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcg acggctcattcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccct gcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO: 320	LCDR1 (комбинированная)	TGSSSNIGAGYDVH
SEQ ID NO: 354	LCDR2 (комбинированная)	GNSNRPN
SEQ ID NO: 355	LCDR3 (комбинированная)	QSYDSPTSSSV
SEQ ID NO: 320	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYDVH
SEQ ID NO: 354	LCDR2 (Kabat)	GNSNRPN
SEQ ID NO: 355	LCDR3 (Kabat)	QSYDSPTSSSV
SEQ ID NO: 323	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYD
SEQ ID NO: 324	LCDR2 (Chothia)	GNS
SEQ ID NO: 356	LCDR3 (Chothia)	YDSPTSSS
SEQ ID NO: 326	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYD
SEQ ID NO: 324	LCDR2 (IMGT)	GNS
SEQ ID NO: 355	LCDR3 (IMGT)	QSYDSPTSSSV
SEQ ID NO: 357	VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPNNGVPD

		RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DSPTSSSVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 358	ДНК, кодирующая VL	cagagcgtgctgaccagccaccaagcgtgagcggcgaccaggt cagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagaacattggcg caggctatgatgtgcattggatcagcagctgccaggcaccgcaccg aaactgctgatttatggcaacagcaatcgccaaacgggtgtgccgat cgcttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggctctgaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttacg actctccgacttcttctctgtgtttggcggcggtaccaagctgaccgtg ctg
SEQ ID NO: 359	Легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPNQVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DSPTSSSVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S
SEQ ID NO: 360	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgtgctgaccagccaccaagcgtgagcggcgaccaggt cagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagaacattggcg caggctatgatgtgcattggatcagcagctgccaggcaccgcaccg aaactgctgatttatggcaacagcaatcgccaaacgggtgtgccgat cgcttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggctctgaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttacg actctccgacttcttctctgtgtttggcggcggtaccaagctgaccgtg ctgggccagccaaagccgcccctagcgtgacctgttcccccaa gcagcgaggaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtgctgat cagcgacttctaccctggcggcgtgaccgtggcctggaaggccgata gcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagc agagcaacaacaatacggcccgagcagctacctgagcctgacccc cgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacac gagggcagcaccgtgaaaagaccgtggccccaccgagtgagc
ZZ05_LALA		
SEQ ID NO: 310	HCDR1 (комбинированная)	GYSFTSYWIS

SEQ ID NO: 311	HCDR2 (комбинированная)	IYPGTSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 348	HCDR3 (комбинированная)	GSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
SEQ ID NO: 311	HCDR2 (Kabat)	IYPGTSYTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 348	HCDR3 (Kabat)	GSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
SEQ ID NO: 313	HCDR2 (Chothia)	YPGTSY
SEQ ID NO: 348	HCDR3 (Chothia)	GSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
SEQ ID NO: 314	HCDR2 (IMGT)	IYPGTSYT
SEQ ID NO: 349	HCDR3 (IMGT)	ARGSLPGLLGFDH
SEQ ID NO: 350	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWISWVRQMPGKGLEWMGIIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGSLPGLLGFDHWGQGTLTVSS
SEQ ID NO: 351	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctggtgcagagcgggtgccgaagtgaaaaaccgggc gaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagcggctatagctttaccag ctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctatacccgctatagcccga gcttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgta ttattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgctgggtttgatcactgg ggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 352	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTS YWISWVRQMPGKGLEWMGIIYPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGSLPGLLGFDHWGQGTLTVSS

		PSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARGSLPGLLGFDHWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 353	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggtgcagagcggcgccgaagtgaaaaaccgggc gaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagcggctatagctttaccag ctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaaggcctggaat ggatgggcattatctatccgggcaccagctatacccgctatagcccga gctttcaggggccaggttacaattagcggcgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaaggcagcgataccgccatgta ttattgcgcgctggaagcctgcctggtctgctgggtttgatcactgg ggccaggggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggcc ccagcgtgttcctctggccccagcagcaagagcacctctggcgg aacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacac ctttcagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcg tcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcaccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggacaagcgggtg gaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcctg cccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttcccccaag cctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtacctgcgt ggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttaattggtg cgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagaga ggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgc tgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggtgc caacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggcc

		aaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagcc gggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaa gggcttctacccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcg acggctcatttctctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgtccgtgatgcacgaggccct gcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
SEQ ID NO: 320	LCDR1 (комбинированная)	TGSSSNIGAGYDVH
SEQ ID NO: 354	LCDR2 (комбинированная)	GNSNRPN
SEQ ID NO: 361	LCDR3 (комбинированная)	QSYGAFPRFVV
SEQ ID NO: 320	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYDVH
SEQ ID NO: 354	LCDR2 (Kabat)	GNSNRPN
SEQ ID NO: 361	LCDR3 (Kabat)	QSYGAFPRFVV
SEQ ID NO: 323	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYD
SEQ ID NO: 324	LCDR2 (Chothia)	GNS
SEQ ID NO: 362	LCDR3 (Chothia)	YGAFPRFV
SEQ ID NO: 326	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYD
SEQ ID NO: 324	LCDR2 (IMGT)	GNS
SEQ ID NO: 361	LCDR3 (IMGT)	QSYGAFPRFVV
SEQ ID NO: 363	VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPN GVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY

		GAFPRFVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 364	ДНК, кодирующая VL	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggcgaccaggt cagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagaacattggcg caggctatgatgtgcattgggtatcagcagctgccaggcaccgcaccg aaactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaaacgggtgtgccggat cgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggctctgaagccgaagacgaagccgattattactgccaatcctatg gtgccttccctcgtttcgtgttttggcggcggtaccaagctgaccgtg ctg
SEQ ID NO: 365	Легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAG YDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPNNGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY GAFPRFVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 366	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggcgaccaggt cagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagaacattggcg caggctatgatgtgcattgggtatcagcagctgccaggcaccgcaccg aaactgctgatttatggcaacagcaatcgcccaaacgggtgtgccggat cgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatta ccggctctgaagccgaagacgaagccgattattactgccaatcctatg gtgccttccctcgtttcgtgttttggcggcggtaccaagctgaccgtg ctgggccagcccaaagccgcccctagcgtgaccctgttcccccaa gcagcgagggaactccaggccaacaagccaccctcgtgtgcctgat cagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgata gcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagc agagcaacaacaatacgcgccagcagctacctgagcctgacccc cgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacac gagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccaccgagtgacgc
ZZ12_LALA		
SEQ ID NO: 367	HCDR1 (комбинированная)	GFSFSKYLYLN
SEQ ID NO:	HCDR2	SIHQQAHEKKYVESVKG

368	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (комбинированная)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 369	HCDR1 (Kabat)	KYYLN
SEQ ID NO: 368	HCDR2 (Kabat)	SIHQQAHEKKYVESVKG
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (Kabat)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 370	HCDR1 (Chothia)	GFSFSKY
SEQ ID NO: 371	HCDR2 (Chothia)	HQQAHE
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (Chothia)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 372	HCDR1 (IMGT)	GFSFSKYY
SEQ ID NO: 373	HCDR2 (IMGT)	IHQQAHEK
SEQ ID NO: 232	HCDR3 (IMGT)	ARSLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 374	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSK YYLNWVRQAPGKGLEWVASIHQQAHEKKY VESVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSLRRRSTEHAGFDVWGQGTLLV VSS
SEQ ID NO: 375	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgggtggaaagcggcgggtggcctgggtgcagccaggt ggtagcctgcgcctgagctgcgcgccagcggccttagcttcagcaa atattactgaactgggttcgccaggccccaggcaaaaggcctggaat gggtggccagcattcaccagcaagcacacgagaaaaaacgtgga gtccgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcaaaaaaca gcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtg tattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactgagcacgcagga ttcgacgtttggggccagggcaccctgggttactgtctcgagc

SEQ ID NO: 376	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSK YYLNWVRQAPGKGLEWVASIHQQAHEKKY VESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARSLRRRSTEHAGFDVWGQGT LT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 377	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggtggaagcggcggcctggtgcagccaggt ggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagcggccttagcttcagcaa atattacttgaactgggttcgccaggccccaggcaaggcctggaat gggtggccagcattcaccagcaagcacacgagaaaaatacgtgga gtccgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgcaaaaaaca gcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtg tattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactgagcacgcagga ttcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcg accaaaggccccagcgtgttcctctggccccagcagcaagagca cctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtaaggactacttc cccgagcccgtagaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcg gcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagc ctgagcagcgtcgtgaccgtgccagcagcagcctgggcacccag acctacatctgaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtg acaagcgggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtc cccctgccctgccctgaagcggcgggaggccctccgtgttctg ttcccccaaagcctaaggacacctgatgatcagccggacccccga agtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggacctgaagtga agtttaattgttacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagagggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccg

		tgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaa gtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacc atcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacaca ctgccccctagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctga cctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgg gagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccct gtgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaagctgaccgtg gacaagagccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtga tgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgagcct gagccccggcaag
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (комбинированная)	AASTLQS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (комбинированная)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (Kabat)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 242	LCDR3 (Chothia)	ADKFPY
SEQ ID NO: 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (IMGT)	QQADKFPYT

SEQ ID NO: 244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKF PYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	ДНК, кодирующая VL	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaagtgccgaaactgc tgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacattattgccagcaggtgacaaatt cccgtaacacctcgccaggggtaccaaagtggaaatcaag
SEQ ID NO: 246	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKF PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 247	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaagtgccgaaactgc tgatctatgccgccagcaccctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacattattgccagcaggtgacaaatt cccgtaacacctcgccaggggtaccaaagtggaaatcaagcggacc gtggcgctccctccgtgttcattctccaccagcgagcagcagctg aagtcggcacagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccc ccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgcctccagag cggcaacagccaggaaagcgtaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgacta cgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcct gtccagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt
ZZ13_LALA		
SEQ ID NO: 378	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSRYIYN

SEQ ID NO: 379	HCDR2 (комбинированная)	SIHQHGLETRYVESVKG
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (комбинированная)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 380	HCDR1 (Kabat)	RYYIN
SEQ ID NO: 379	HCDR2 (Kabat)	SIHQHGLETRYVESVKG
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (Kabat)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 381	HCDR1 (Chothia)	GFTFSRY
SEQ ID NO: 382	HCDR2 (Chothia)	HQHGLE
SEQ ID NO: 228	HCDR3 (Chothia)	SLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 383	HCDR1 (IMGT)	GFTFSRYY
SEQ ID NO: 384	HCDR2 (IMGT)	IHQHGLET
SEQ ID NO: 232	HCDR3 (IMGT)	ARSLRRRSTEHAGFDV
SEQ ID NO: 385	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSR YYINWVRQAPGKGLEWVASIQHGLETRYV ESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARSLRRRSTEHAGFDVWGQGTTLVT VSS
SEQ ID NO: 386	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggt ggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagcgggtttacttttccaga tattacattaattgggttcgccaggccccaggcaaggcctggaatgg gtggcgagcatccaccagcacggcctggagaccagatatgtggaat ctgtcaaagggcgctttaccattagccgcgataacgcaaaaacagc ctgtatctgcaaataaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtat tattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagcactgagcacgcaggattc

		gacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 387	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSR YYINWVRQAPGKGLEWVASIHQHGLETRYV ESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARSLRRRSTEHAGFDVWGQGTLLT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 388	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctggtgaaagcggcggtggcctggtgcagccaggt ggtagcctgcgcctgagctgcgcgccagcgggttacttttccaga tattacattaattgggttcgccaggccccaggcaaaaggcctggaatgg gtggcgagcatccaccagcacggcctggagaccagatatgtggaat ctgtcaaagggcgctttaccattagccgcgataacgccaaaaacagc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtat tattgcgcgctagcctgcgtcgtcgtagcactgagcacgcaggattc gacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgac caaaggccccagcgtgttcctctggccccagcagcaagagcacc tctggcggaacagccgccctgggctgctggtcaaggactacttccc cgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggc gtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcct gagcagcgtcgtgaccgtgccagcagcagcctgggcacccagac ctacatctgaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggac aagcgggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccc ccctgccctgccctgaagcggcgggaggccctccgtgttctgtt cccccaaaagcctaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaa gtgacctgcgtggtggtggacgtgtccacgaggacctgaagtga gtttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacca

		agcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgt gctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaag tgcaagggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacct cagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacact gccccctagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacc tgctcgtgaagggttctaccccagcgacattgccgtggaatggga gagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgt gctggacagcgacggctcattctctgtacagcaagctgaccgtgg acaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgtccgtgat gcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccttgagcctg agccccggcaag
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (комбинированная)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (комбинированная)	AASTLQS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (комбинированная)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
SEQ ID NO: 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
SEQ ID NO: 239	LCDR3 (Kabat)	QQADKFPYT
SEQ ID NO: 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 242	LCDR3 (Chothia)	ADKFPY
SEQ ID NO: 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
SEQ ID NO: 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO:	LCDR3 (IMGT)	QQADKFPYT

239		
SEQ ID NO: 244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKF PYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	ДНК, кодирующая VL	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctggatcagcagaaacggggcaaagtgccgaaactgc tgatctatgccgccagcacctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgattcacctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacctaattattgccagcaggctgacaaatt cccgtaacacctcgccagggtaccaaagtggaaatcaag
SEQ ID NO: 246	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNY LAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKF PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 247	ДНК, кодирующая легкую цепь	gataatcagatgaccagagcccagcagcctgagcgcaagcgtgg gcgatcgctgaccattacctgccgcgccagccagggcattagcaa ctatctggcctggatcagcagaaacggggcaaagtgccgaaactgc tgatctatgccgccagcacctgcaaagcggcgtgccaagtcgcttta gcggcagcggtagcggcaccgattcacctgaccattagcagcctg caaccggaagacgtggcgacctaattattgccagcaggctgacaaatt cccgtaacacctcgccagggtaccaaagtggaaatcaagcggacc gtggcgcgtccctccgtgttcattctccaccagcagcagcagctg aagtccggcacagccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccc ccgcgaggccaaagtgcagtggaaagtggaacacgccctccagag cggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcacctgacctgagcaaggccgacta cgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcct gtccagccccgtgaccaagagcttaaccggggcgagtggt
ZZ14_LALA		
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSYAIS

270	(комбинированная)	
SEQ ID NO: 389	HCDR2 (комбинированная)	SISSHGYYTRYAESVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (комбинированная)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 273	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
SEQ ID NO: 389	HCDR2 (Kabat)	SISSHGYYTRYAESVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
SEQ ID NO: 390	HCDR2 (Chothia)	SSHGYY
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 275	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
SEQ ID NO: 391	HCDR2 (IMGT)	ISSHGYYT
SEQ ID NO: 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 392	VH	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSS YAI SWVRQAPGKGLEWVSSIS SHGYYTRYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPYLGDRRSYGFDHWGQGLVTVS S
SEQ ID NO: 393	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcgggtttacattttccagcta tgctatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaggcctggaatgg gtgagcagcattagctcacatggatattacaccggatgccgagtc gtgaaaggctgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacctg tatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattatt gcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggtttcgaccact

		ggggccagggcacctgggtactgtctcgagc
SEQ ID NO: 394	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQP GGSRLS CAASGFT FSS Y AISWVRQAPGKGLEWVSSISSHGYYTRYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTA VYYCARPYLGDRRSYGF DHWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 395	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctgaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcgggtttacattttccagcta tgctatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatgg gtgagcagcattagctcacatggatattacacccggtagtgcgagtc gtgaaaggctgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacctg tatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattatt gcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgaccact ggggccagggcacctgggtactgtctcgagcgcgtcgaccaaagg ccccagcgtgttcctctggccccagcagcaagagcacctctggcg gaacagccgcctgggtgctggtcaaggactacttccccgagcc cgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcaca cctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagc gtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggacccagacctaact gcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaagggtggacaagcggg tggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcct gccccgaagcggcgggaggccccctccgtgttctgttcccccaaa gcctaaggacacccctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgc gtggtgggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccaga

		gaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgt gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggtg tccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctag ccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtg aagggtcttaccaccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacag cgacggctcattcttctgtacagcaagtgaccgtggacaagagcc ggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagccccggc aag
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (комбинированная)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (комбинированная)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (комбинированная)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
SEQ ID NO: 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
SEQ ID NO: 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
SEQ ID NO:	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV

339		
SEQ ID NO: 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 345	ДНК, кодирующая VL	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggtagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatatcggtgtgtgtgtgttggcggcggtaccaagctgaccgt gctg
SEQ ID NO: 346	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 347	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggtagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatatcggtgtgtgtgtgttggcggcggtaccaagctgaccgt gctgggccagcccaaagccgccctagcgtgaccctgtccccca agcagcgaggaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgat agcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgcgccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacaca cgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccaccagtgtagcag

		c
ZZ15_LALA		
SEQ ID NO: 396	HCDR1 (комбинированная)	GFTFASYAIT
SEQ ID NO: 397	HCDR2 (комбинированная)	TISGSGVYTYAESVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (комбинированная)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 398	HCDR1 (Kabat)	SYAIT
SEQ ID NO: 397	HCDR2 (Kabat)	TISGSGVYTYAESVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 399	HCDR1 (Chothia)	GFTFASY
SEQ ID NO: 400	HCDR2 (Chothia)	SGSGVY
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 401	HCDR1 (IMGT)	GFTFASYA
SEQ ID NO: 402	HCDR2 (IMGT)	ISGSGVYT
SEQ ID NO: 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 403	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAS YAITWVRQAPGKGLEWVSTISGSGVYTYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPYLGDRRSYGFDHWGQGLVTVS S
SEQ ID NO: 404	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcgggtcacattcgcatcct atgcaattacttgggtgcgccaagcaccaggcgaaggcctggaatgg

		gtgagcaccatttccgggtccgggtgtgtacacctattacgccgagtc gtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacctg tatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattatt gcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgaccact ggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 405	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAS YAITWVRQAPGKGLEWVSTISGSGVYTYA ESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTA VYYCARPYLGDRRSYGF DHWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 406	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcgggttcacattcgcacct atgcaattacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatgg gtgagcaccatttccgggtccgggtgtgtacacctattacgccgagtc gtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacctg tatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattatt gcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgaccact ggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaagg ccccagcgtgtccctctggccccagcagcaagagcacctctggcg gaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagcc cgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcaca ccttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagc gtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatct gcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaagggtggacaagcggg tggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcct

		gccctgaagcggcgaggccccctccgtgttctgttcccccaaa gcctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgc gtggtggtggacgtgtccacgaggacctgaagtgaagttaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcccaga gaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacctg gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtg tccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacctcagcaagg ccaaaggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgccccctag ccgggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgacctgcctcgtg aagggtcttaccaccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacag cgacggctcattcttctgtacagcaagctgacctggacaagagcc ggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagccccggc aag
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (комбинированная)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (комбинированная)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (комбинированная)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
SEQ ID NO: 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
SEQ ID NO:	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL

343		
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 345	ДНК, кодирующая VL	cagagcgcctgaccagccagccagcgtagcgtagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcgtagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcatcggtgtgtgtgtgttggcggcggtaccaagctgaccgt gctg
SEQ ID NO: 346	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 347	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgcctgaccagccagccagcgtagcgtagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcgtagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcatcggtgtgtgtgttggcggcggtaccaagctgaccgt gctgggccagcccaaagccgccctagcgtgacctgttccccca agcagcgaggaactccaggccaacaaggccacctcgtgtgcctga tcagcgaattctacctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgat

		agcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgccgccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggaggtcccacagatcctacagctgccaggtcacaca cgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccaccgagtgagc c
ZZ16_LALA		
SEQ ID NO: 407	HCDR1 (комбинированная)	GFTFGTYAMT
SEQ ID NO: 408	HCDR2 (комбинированная)	SISASGYANYAGSVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (комбинированная)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 409	HCDR1 (Kabat)	TYAMT
SEQ ID NO: 408	HCDR2 (Kabat)	SISASGYANYAGSVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 410	HCDR1 (Chothia)	GFTFGTY
SEQ ID NO: 411	HCDR2 (Chothia)	SASGY
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 412	HCDR1 (IMGT)	GFTFGTYA
SEQ ID NO: 413	HCDR2 (IMGT)	ISASG
SEQ ID NO: 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 414	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGT YAMTWVRQAPGKGLEWVSSISASGYANY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARPYLGDRRSYGFDHWGQGT LVT

		VSS
SEQ ID NO: 415	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcgggttacattcggcacct atgcaatgacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatg ggtgagtagcattagcgcacccgcatattacgctaactacgcaggca gcgtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttat tattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgacc actggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 416	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGT YAMTWVRQAPGKGLEWVSSISASGYANY AGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARPYLGDRRSYGF DHWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 417	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcgggttacattcggcacct atgcaatgacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatg ggtgagtagcattagcgcacccgcatattacgctaactacgcaggca gcgtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttat tattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgacc actggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgacaaa ggccccagcgtgtccctctggccccagcagcaagagcacctctg gcggaacagccgcctgggctgcctggtaaggactacttccccga gcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtg

		cacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgag cagcgtcgtgaccgtgccagcagcagcctgggcacccagacctac atctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagc gggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctg ccctgcccctgaagcggcgggaggccccctccgtgttctgttcccc caaagcctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgac ctgctggtggtggacgtgtcccacgaggacctgaagtgaagttta attggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcc cagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtga aggtgtccaacaaggccctgctgccccatcgagaaaaccatcag caaggccaaaggccagccccgcgagcccaggtgtacacactgcc ccctagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc ctcgtgaagggtcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctg gacagcgacggctcattcttctgtacagcaagctgacctggacaa gagccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcac gaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgagcctgagcc ccggcaag
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (комбинированная)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (комбинированная)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (комбинированная)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
SEQ ID NO:	LCDR2 (Chothia)	EGS

341		
SEQ ID NO: 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
SEQ ID NO: 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 345	ДНК, кодирующая VL	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggtagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctgggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcgtgtgtgtgtgttggcggcggtaccaagctgaccgt gctg
SEQ ID NO: 346	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO: 347	ДНК, кодирующая легкую цепь	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggttagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctgggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt

		agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatatcggtgtgtgtgtgttggcggcggtaccaagctgaccgt gctgggccagcccaaagccgcccctagcgtgaccctgttccccca agcagcgaggaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgat agcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgcgcccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggagtcccacagatcctacagctgccaggtcacaca cgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccaccgagtgacag c
ZZ17_LALA		
SEQ ID NO: 418	HCDR1 (комбинированная)	GFTFSDY AIS
SEQ ID NO: 419	HCDR2 (комбинированная)	SISGGGYHTQYAGSVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (комбинированная)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 420	HCDR1 (Kabat)	DY AIS
SEQ ID NO: 419	HCDR2 (Kabat)	SISGGGYHTQYAGSVKG
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 421	HCDR1 (Chothia)	GFTFSDY
SEQ ID NO: 422	HCDR2 (Chothia)	SGGGYH
SEQ ID NO: 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
SEQ ID NO: 423	HCDR1 (IMGT)	GFTFSDYA
SEQ ID NO: 424	HCDR2 (IMGT)	ISGGGYHT
SEQ ID NO:	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH

332		
SEQ ID NO: 425	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSD YAIWVRQAPGKGLEWVSSISGGGYHTQYA GSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARPYLGDRRSYGF DHWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO: 426	ДНК, кодирующая VH	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcggctttacctttccgacta tgcaatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatgg gtgagcagcatttccgggggggggtatcatacacaatatgcaggatc cgtgaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttatta ttgcgcgcgacctatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgaccac tggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
SEQ ID NO: 427	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSD YAIWVRQAPGKGLEWVSSISGGGYHTQYA GSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARPYLGDRRSYGF DHWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 428	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcggctggtgcagccaggtg gtagcctgcgcctgagctgtgccgaagcggctttacctttccgacta tgcaatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaaggcctggaatgg gtgagcagcatttccgggggggggtatcatacacaatatgcaggatc cgtgaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagttatta

		ttgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgtagctatggttcgaccac tggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaag gccccagcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggc ggaacagccgcccctgggctgctggtaaggactacttccccgagc ccgtgaccgtgtcctggaactctggcgcctgaccagcggcgtgcac accttccagccgtgtccagagcagcggcctgtacagcctgagcag cgtcgtgaccgtgccccagcagcagcctgggcacccagacctacatct gcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaaggaggacaagcggg tggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcct gccccgaagcggcgggaggccccctccgtgttctgttcccccaaa gcctaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgc gtggtggtggacgtgtccacgaggacctgaagtgaagttaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcccaga gaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgaccgt gctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggtg tccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaagg ccaaaggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgccccctag ccgggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgacctgcctcgtg aagggtcttaccaccagcgcacattgccgtggaatgggagagcaacg gccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacag cgacggctcattcttctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcc ggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacaccagaagtcctgagcctgagccccggc aag
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (комбинированная)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (комбинированная)	EGSKRPS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (комбинированная)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
SEQ ID NO: 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
SEQ ID NO:	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV

339		
SEQ ID NO: 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
SEQ ID NO: 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
SEQ ID NO: 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
SEQ ID NO: 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
SEQ ID NO: 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
SEQ ID NO: 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFSGGKLTVL
SEQ ID NO: 345	ДНК, кодирующая VL	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggttagccaggc cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcggttagca accgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcatcgttggtgtgtgttggtggcggttagcaagctgaccgt gctg
SEQ ID NO: 346	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY GFHIVVVVFSGGKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
SEQ ID NO:	ДНК, кодирующая	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggttagccaggc

347	легкую цепь	cagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggca gctataacctggtagctggatcagcagcatccgggcaaagccccg aaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcgtagca accgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccatt agcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctttac ggtttccatcgtgtgtgtgtgtgtgtggcggcggtaccaagctgaccgt gctggggccagcccaaagccgccctagcgtgaccctgttccccca agcagcgaggaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctga tcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgat agcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgcgccagcagctacctgagcctgaccc ccgagcagtggagtcacacagatcctacagctgccaggtcacaca cgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccaccgagtgacag c
-----	-------------	--

[0124] Например, WW01_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1),

SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления WW01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0125] Например, WW03_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления WW03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50.

[0126] Например, WW05_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 70 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 70 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61, и вариательную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72. В некоторых вариантах осуществления WW05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74.

[0127] Например, WW06_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3);

(II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 94 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 94 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления WW06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85, и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления WW06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98.

[0128] Например, XX01_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные

последовательности под SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 103, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 105, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0129] Например, XX01_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее

аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 103, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX01_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 108, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0130] Например, XX01_N30S_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). (В некоторых вариантах осуществления XX01_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX01_N30S_DAPA

может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 115, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX01_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 117, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0131] Например, XX03_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления XX03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124, и легкую цепь, содержащую или имеющую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50.

[0132] Например, XX04_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления XX04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

[0133] Например, XX06_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID

NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 37, и вариательную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136. В некоторых вариантах осуществления XX06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

[0134] Например, XX06_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO:

30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX06_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136. В некоторых вариантах осуществления XX06_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 141, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

[0135] Например, XX07_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33

(HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах осуществления XX07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 149.

[0136] Например, XX08_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 154, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX08_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0137] Например, XX08_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX08_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 159, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0138] Например, XX08_N30S_DAPA может быть определено как имеющее три

определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 161, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX08_N30S_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 163, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0139] Например, XX08_N30Q_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 166

(HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 167 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30Q_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30Q_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30Q_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 166 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30Q_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 167 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX08_N30Q_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 168, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления XX08_N30Q_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 170, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

[0140] Например, XX09_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX09_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO:

30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX09_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX09_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX09_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX09_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления XX09_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176.

[0141] Например, XX11_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX11_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX11_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX11_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33

(HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX11_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX11_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180. В некоторых вариантах осуществления XX11_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182.

[0142] Например, XX12_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 37, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186. В некоторых вариантах осуществления XX12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188.

[0143] Например, XX13_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136. В некоторых вариантах осуществления XX13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

[0144] Например, XX14_LALA может быть определено как имеющее три

определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления XX14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176.

[0145] Например, XX15_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1),

SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариательную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и вариательную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления XX15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

[0146] Например, XX15_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_DAPA может быть определено

как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX15_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления XX15_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130.

[0147] Например, XX16_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_LALA может

быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136. В некоторых вариантах осуществления XX16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

[0148] Например, XX16_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX16_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ

ID NO: 136. В некоторых вариантах осуществления XX16_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138.

[0149] Например, XX17_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах осуществления XX17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 149.

[0150] Например, XX17_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX17_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах осуществления XX17_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 149.

[0151] Например, XX18_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO:

45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления XX18_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176.

[0152] Например, XX18_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1),

SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX18_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления XX18_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176.

[0153] Например, XX19_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). (В некоторых вариантах осуществления XX19_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID

NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180. В некоторых вариантах осуществления XX19_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182.

[0154] Например, XX19_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX19_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180. В некоторых вариантах осуществления XX19_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182.

[0155] Например, XX20_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186. В некоторых вариантах осуществления XX20_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188.

[0156] Например, XX20_DAPA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3);

(II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). (В некоторых вариантах осуществления XX20_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления XX20_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186. В некоторых вариантах осуществления XX20_DAPA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 188.

[0157] Например, YY01_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY01_LALA может быть определено

как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариательную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233, и вариательную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244. В некоторых вариантах осуществления YY01_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246.

[0158] Например, YY02_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 248 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 262 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 251 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 262 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 252 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 263 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 264 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 253 (HCDR1), SEQ ID NO: 254 (HCDR2), SEQ ID NO: 255 (HCDR3), SEQ ID NO: 265 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 262 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY02_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 248 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 262 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY02_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 251 (HCDR1), SEQ ID NO: 249 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 260 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2)

и SEQ ID NO: 262 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY02_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 252 (HCDR2), SEQ ID NO: 250 (HCDR3), SEQ ID NO: 263 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 264 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY02_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 253 (HCDR1), SEQ ID NO: 254 (HCDR2), SEQ ID NO: 255 (HCDR3), SEQ ID NO: 265 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 262 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY02_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 256, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 266. В некоторых вариантах осуществления YY02_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 258, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 268.

[0159] Например, YY03_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 285 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 285 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID

NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 278, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 287. В некоторых вариантах осуществления YY03_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 280, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 289.

[0160] Например, YY04_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 305 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 305 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 300, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 306. В некоторых вариантах

осуществления YY04_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 308.

[0161] Например, YY05_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 325 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 325 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 316, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327. В некоторых вариантах осуществления YY05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329.

[0162] Например, YY06_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и

три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 333, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344. В некоторых вариантах осуществления YY06_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346.

[0163] Например, YY07_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348

(HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 356 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 356 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления YY07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее варибельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350, и варибельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 357. В некоторых вариантах осуществления YY07_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359.

[0164] Например, ZZ05_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 362 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1),

SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 362 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363. В некоторых вариантах осуществления ZZ05_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365.

[0165] Например, ZZ12_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под

SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее варибельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 374, и варибельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244. В некоторых вариантах осуществления ZZ12_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246.

[0166] Например, ZZ13_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления

ZZ13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 385, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244. В некоторых вариантах осуществления ZZ13_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 387, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246.

[0167] Например, ZZ14_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 392, и вариабельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344. В некоторых вариантах осуществления ZZ14_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 394, и

легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346.

[0168] Например, ZZ15_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 396 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 398 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 399 (HCDR1), SEQ ID NO: 400 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 401 (HCDR1), SEQ ID NO: 402 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 396 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 398 (HCDR1), SEQ ID NO: 397 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 399 (HCDR1), SEQ ID NO: 400 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 401 (HCDR1), SEQ ID NO: 402 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 403, и переменную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344. В некоторых вариантах осуществления ZZ15_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 405, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346.

[0169] Например, ZZ16_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331

(HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). некоторых вариантах осуществления ZZ16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее варибельную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 414, и варибельную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344. В некоторых вариантах осуществления ZZ16_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346.

[0170] Например, ZZ17_LALA может быть определено как имеющее три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из: (I) SEQ ID NO: 418 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 420 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 421 (HCDR1), SEQ ID NO: 422 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 423 (HCDR1), SEQ ID NO: 424 (HCDR2), SEQ ID NO: 332

(HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). некоторых вариантах осуществления ZZ17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 418 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 420 (HCDR1), SEQ ID NO: 419 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 421 (HCDR1), SEQ ID NO: 422 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 423 (HCDR1), SEQ ID NO: 424 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3). В некоторых вариантах осуществления ZZ17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее вариательную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 425, и вариательную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344. В некоторых вариантах осуществления ZZ17_LALA может быть определено как содержащее или имеющее тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 427, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346.

[0171] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с SEQ ID NO: 13, и вариательную область легкой цепи, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24, или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с SEQ ID NO: 24. В некоторых других вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 15, или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую или имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26, или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с SEQ ID NO: 26.

[0172] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую или имеющую

последовательность под SEQ ID NO: 346, или последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с SEQ ID NO: 346.

[0218] Группы иллюстративных антител к NPR1 по настоящему изобретению представлены в таблице 3 или таблице 4 по CDR (т. е. числовые значения в таких таблицах представляет идентификаторы последовательности, так что "28" представляет "SEQ ID NO: 28") или аминокислотным консенсусным последовательностям. Если в таблице 3 представлены несколько числовых значений, они могут использоваться в виде альтернативы для данного CDR (т. е., если SEQ ID No: 29, 119 и 190 перечислены для HCDR2, они могут использоваться в виде альтернативы для данного CDR). В таблице 4 аминокислоты, находящиеся в скобках и разделенные косой чертой, представляют альтернативные аминокислоты в данном положении (например, "(A/V)" представляет положение, в котором аминокислота может представлять собой аланин или валин). В некоторых вариантах осуществления антитело имеет CDR тяжелой и легкой цепей любого из антител, описанных в таблице 3 или таблице 4. В некоторых вариантах осуществления антитело к NPR1 представляет собой четырехцепочечное антитело (также называемое интактным антителом), содержащее две тяжелые цепи и две легкие цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к NPR1 представляет собой антигенсвязывающий фрагмент интактного антитела, например, функциональный фрагмент интактного антитела, выбранный из любого из представленных в таблице 3 или таблице 4, который сохраняет способность связывать NPR1 и/или обеспечивать функцию интактного антитела (например, активировать NPR1 в отсутствие ANP).

Таблица 3. Иллюстративные группы антител к NPR1 по CDR

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Группа 1 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	28	29 119 190	30	41	42	43 126 134 145 172 178 184
Kabat	31	29 119 190	30	41	42	43 126 134 145

						172 178 184
Chothia	32	33 120 191	30	44	45	46 127 135 146 173 179 185
IMGT	34	35 121 192	36	47	45	43 126 134 145 172 178 184
Группа 2 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	28	119	30	41	42	126 134 145 172 178 184
Kabat	31	119	30	41	42	126 134 145 172 178 184
Chothia	32	120	30	44	45	127 135 146

						173 179 185
IMGT	34	121	36	47	45	126 134 145 172 178 184
Группа 3 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	4 112 165	5 100 151	6	17	18	19
Kabat	7	5 100 151	6	17	18	19
Chothia	8 113 166	9 101 152	6	20	21	22
IMGT	10 114 167	11 102 153	12	23	21	19
Группа 4 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	4 112 165	5 100	6	17	18	19
Kabat	7	5 100	6	17	18	19
Chothia	8 113	9 101	6	20	21	22

	166					
IMGT	10 114 167	11 102	12	23	21	19
Группа 5 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	226 367 378	227 368 379	228	237	238	239
Kabat	229 369 380	227 368 379	228	237	238	239
Chothia	32 370 381	230 371 382	228	240	241	242
IMGT	34 372 383	231 373 384	232	243	241	239
Группа 6 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	226 378	227 368 379	228	237	238	239
Kabat	229 380	227 368 379	228	237	238	239
Chothia	32 381	230 371 382	228	240	241	242
IMGT	34 383	231 373 384	232	243	241	239

Группа 7 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	226 367 378	368 379	228	237	238	239
Kabat	229 369 380	368 379	228	237	238	239
Chothia	32 370 381	371 382	228	240	241	242
IMGT	34 372 383	373 384	232	243	241	239
Группа 8 не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	226 378	368 379	228	237	238	239
Kabat	229 380	368 379	228	237	238	239
Chothia	32 381	371 382	228	240	241	242
IMGT	34 383	373 384	232	243	241	239
Группа 1 конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	310	311	312 348	320	321 354	322 355 361
Kabat	229	311	312 348	320	321 354	322 355

						361
Chothia	80	313	312 348	323	324	325 356 362
IMGT	82	314	315 349	326	324	322 355 361
Группа 2 конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	270 407	271 389 408	331	337	338	339
Kabat	273 409	271 389 408	331	337	338	339
Chothia	32 410	274 390 411	331	340	341	342
IMGT	275 412	276 391 413	332	343	341	339
Группа 3 конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	270 407	389 408	331	337	338	339
Kabat	273 409	389 408	331	337	338	339
Chothia	32 410	390 411	331	340	341	342
IMGT	275 412	276 391 413	332	343	341	339

Таблица 4. Иллюстративные группы антител к NPR1 по консенсусной последовательности

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Группа А не конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниро ванная	28	(A/V)I(S/E)S(D/ K)G(S/N)Y(I/T) (Y/F)YADSVK G (SEQ ID NO: 429)	30	41	42	(M/Q)Q(S/E/T/I) (Y/W)(E/V/R/ A/T/M)(K/V/R/ A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 430)
Kabat	31	(A/V)I(S/E)S(D/ K)G(S/N)Y(I/T) (Y/F)YADSVK G (SEQ ID NO: 429)	30	41	42	(M/Q)Q(S/E/T/I) (Y/W)(E/V/R/ A/T/M)(K/V/R/ A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 430)
Chothia	32	(E/S)S(D/K)G(S /N)Y (SEQ ID NO: 431)	30	44	45	(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (SEQ ID NO: 432)
IMGT	34	I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (SEQ ID NO: 433)	36	47	45	(M/Q)Q(S/E/T/I) (Y/W)(E/V/R/ A/T/M)(K/V/R/ A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 430)
Группа В не конкуриру ющих с						

ANP антител						
Комбинированная	28	(A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (Y/F)YADSVK G (SEQ ID NO: 429)	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 434)
Kabat	31	(A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (Y/F)YADSVK G (SEQ ID NO: 429)	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 434)
Chothia	32	(E/S)S(D/K)G(S/N)Y (SEQ ID NO: 431)	30	44	45	(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (SEQ ID NO: 435)
IMGT	34	I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (SEQ ID NO: 433)	36	47	45	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 434)
Группа С не конкуриру ющих с ANP антител						
Комбинированная	28	119	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 434)

Kabat	31	119	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/ V/R/A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 434)
Chothia	32	120	30	44	45	(S/E/T/I)W(V/R /A/T/M)(K/V/R/ A)PR (SEQ ID NO: 435)
IMGT	34	121	36	47	45	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/ V/R/A)БЕЛОК (SEQ ID NO: 434)
Группа D не конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниру ванная	GFTF(N/ S/Q)TH YIH (SEQ ID NO: 436)	SI(S/G)(S/G)(S/ Q)G(S/Q/G)(S/ N/M)T(Y/L)YA DSVKG (SEQ ID NO: 437)	6	17	18	19
Kabat	7	SI(S/G)(S/G)(S/ Q)G(S/Q/G)(S/ N/M)T(Y/L)YA DSVKG (SEQ ID NO: 437)	6	17	18	19
Chothia	GFTF(N/ S/Q)TH	(S/G)(S/G)(S/Q) G(S/Q/G)(S/N/	6	20	21	22

	(SEQ ID NO: 438)	M) (SEQ ID NO: 439)				
IMGT	GFTF(N/S/Q)TH Y (SEQ ID NO: 440)	I(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T (SEQ ID NO: 441)	12	23	21	19
Группа E не конкурирующих с ANP антител						
Комбинированная	GFTF(N/S/Q)TH YIH (SEQ ID NO: 436)	SIS(S/G)SG(S/Q)(S/N)TYAD SVKG (SEQ ID NO: 442)	6	17	18	19
Kabat	7	SIS(S/G)SG(S/Q)(S/N)TYAD SVKG (SEQ ID NO: 442)	6	17	18	19
Chothia	GFTF(N/S/Q)TH (SEQ ID NO: 438)	S(S/G)SG(S/Q)(S/N) (SEQ ID NO: 443)	6	20	21	22
IMGT	GFTF(N/S/Q)TH Y (SEQ ID NO: 440)	IS(S/G)SG(S/Q)(S/N)T (SEQ ID NO: 444)	12	23	21	19
Группа F не						

конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниру ванная	GF(S/T) FS(S/K/ R)Y(W/ Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 445)	(N/S)I(K/H)Q(S /Q/H)(G/A)(S/H /L)E(T/K)(Y/K/ R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446)	228	237	238	239
Kabat	(S/K/R) Y(W/Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 447)	(N/S)I(K/H)Q(S /Q/H)(G/A)(S/H /L)E(T/K)(Y/K/ R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446)	228	237	238	239
Chothia	GF(S/T) FS(S/K/ R)Y (SEQ ID NO: 448)	(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E (SEQ ID NO: 449)	228	240	241	242
IMGT	GF(S/T) FS(S/K/ R)Y(W/ Y) (SEQ ID NO: 450)	I(K/H)Q(S/Q/H) (G/A)(S/H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 451)	232	243	241	239
Группа G не конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниру	GFTFS(	(N/S)I(K/H)Q(S	228	237	238	239

ванная	S/R)Y(W/Y)I(S/ N) (SEQ ID NO: 452)	/Q/H)(G/A)(S/H /L)E(T/K)(Y/K/ R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446)				
Kabat	(S/R)Y(W/Y)I(S/ N) (SEQ ID NO: 454)	(N/S)I(K/H)Q(S /Q/H)(G/A)(S/H /L)E(T/K)(Y/K/ R)YVESVKG (SEQ ID NO: 446)	228	237	238	239
Chothia	GFTFS(S/R)Y (SEQ ID NO: 455)	(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E (SEQ ID NO: 449)	228	240	241	242
IMGT	GFTFS(S/R)Y(W/Y) (SEQ ID NO: 457)	I(K/H)Q(S/Q/H) (G/A)(S/H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 451)	232	243	241	239
Группа Н не конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниро ванная	GF(S/T) FS(S/K/ R)Y(W/ Y)(I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 445)	SIHQ(Q/H)(G/A) (H/L)E(T/K)(K /R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453)	228	237	238	239
Kabat	(S/K/R) Y(W/Y)(	SIHQ(Q/H)(G/A) (H/L)E(T/K)(K	228	237	238	239

	I/L)(S/N) (SEQ ID NO: 447)	/R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453)				
Chothia	GF(S/T) FS(S/K/ R)Y (SEQ ID NO: 448)	HQ(Q/H)(G/A)(H/L)E (SEQ ID NO: 456)	228	240	241	242
IMGT	GF(S/T) FS(S/K/ R)Y(W/ Y) (SEQ ID NO: 450)	IHQ(Q/H)(G/A) (H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 458)	232	243	241	239
Группа I не конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниро ванная	GFTFS(S/R)Y(W/Y)I(S/ N) (SEQ ID NO: 452)	SIHQ(Q/H)(G/A) (H/L)E(T/K)(K /R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453)	228	237	238	239
Kabat	(S/R)Y(W/Y)I(S/ N) (SEQ ID NO: 454)	SIHQ(Q/H)(G/A) (H/L)E(T/K)(K /R)YVESVKG (SEQ ID NO: 453)	228	237	238	239
Chothia	GFTFS(S/R)Y (SEQ ID NO: 455)	HQ(Q/H)(G/A)(H/L)E (SEQ ID NO: 456)	228	240	241	242

IMGT	GFTFS(S/R)Y(W/Y) (SEQ ID NO: 457)	IHQ(Q/H)(G/A) (H/L)E(T/K) (SEQ ID NO: 458)	232	243	241	239
Группа А конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниру ванная	310	311	G(A/S)(V/L)(A/ P)G(Q/L)LGFDH (SEQ ID NO: 459)	320	GNSN RP(S/N) (SEQ ID NO: 460)	QSY(Y/D/G)(T/ S/A)(S/P/F)(S/T /P)(H/S/R)(G/S/ F)(P/S/V)V (SEQ ID NO: 461)
Kabat	229	311	G(A/S)(V/L)(A/ P)G(Q/L)LGFDH (SEQ ID NO: 459)	320	GNSN RP(S/N) (SEQ ID NO: 460)	QSY(Y/D/G)(T/ S/A)(S/P/F)(S/T /P)(H/S/R)(G/S/ F)(P/S/V)V (SEQ ID NO: 461)
Chothia	80	313	G(A/S)(V/L)(A/ P)G(Q/L)LGFDH (SEQ ID NO: 459)	323	324	Y(Y/D/G)(T/S/ A)(S/P/F)(S/T/P) (H/S/R)(G/S/F) (P/S/V) (SEQ ID NO: 462)
IMGT	82	314	ARG(A/ S)(V/L)(A/P)G(Q /L)LGF DH (SEQ ID NO: 463)	326	324	QSY(Y/D/G)(T/ S/A)(S/P/F)(S/T /P)(H/S/R)(G/S/ F)(P/S/V)V (SEQ ID NO: 461)

Группа В конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниру ванная	GFTF(S/ G)(S/T) YA(I/M) (S/T) (SEQ ID NO: 464)	(A/S)IS(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/ Y)(T/A)(Y/R/N) YA(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 465)	331	337	338	339
Kabat	(S/T)YA (I/M)(S/ T) (SEQ ID NO: 466)	(A/S)IS(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/ Y)(T/A)(Y/R/N) YA(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 465)	331	337	338	339
Chothia	GFTF(S/ G)(S/T) Y (SEQ ID NO: 467)	S(A/S/G)(S/H)G (G/Y)(S/Y) (SEQ ID NO: 468)	331	340	341	342
IMGT	GFTF(S/ G)(S/T) YA (SEQ ID NO: 469)	IS(S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)T (SEQ ID NO: 470)	332	343	341	339
Группа С конкуриру ющих с ANP антител						
Комбиниру ванная	GFTF(S/ G)(S/T) YA(I/M)	SIS(A/S)(S/H)G YY(T/A)(R/N)Y A(E/G)SVKG	331	337	338	339

	(S/T) (SEQ ID NO: 464)	(SEQ ID NO: 471)				
Kabat	(S/T)YA (I/M)(S/ T) (SEQ ID NO: 466)	SIS(A/S)(S/H)G YY(T/A)(R/N)Y A(E/G)SVKG (SEQ ID NO: 471)	331	337	338	339
Chothia	GFTE(S/ G)(S/T) Y (SEQ ID NO: 467)	S(A/S)(S/H)GY Y (SEQ ID NO: 472)	331	340	341	342
IMGT	GFTE(S/ G)(S/T) YA (SEQ ID NO: 469)	IS(A/S/G)(S/H) G (SEQ ID NO: 473)	332	343	341	339

[0219] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, связываются с (a) NPR1 человека и (b) NPR1 мыши и/или NPR1 крысы.

[0220] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, связываются с (a) NPR1 человека и (b) NPR1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются терапевтическими. Терапевтическое антитело, определенное в данном документе, представляет собой антитело, которое является одновременно эффективным и стабильным.

Антитела, которые связываются с тем же эпитопом, что и антитела к NPR1 по настоящему изобретению

[0221] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены антител или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с тем же эпитопом, что одно или несколько антител к NPR1, описанные в данном документе (например, WW06). Такие антитела:

- (i) связывают NPR1;
- (ii) являются агонистами NPR1;
- (iii) являются конкурирующими с ANP и связывают тот же эпитоп на NPR1, что и антитело WW06.

[0222] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены антител или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с тем же эпитопом, что одно или несколько антител к NPR1, описанные в данном документе (например, XX16). Такие антитела:

- (i) связывают NPR1;
- (ii) являются агонистами NPR1;
- (iii) являются не конкурирующими с ANP и связывают тот же эпитоп на NPR1, что и XX16.

[0223] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены антител или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с тем же эпитопом, что одно или несколько антител к NPR1, описанные в данном документе (например, WW03). Такие антитела:

- (i) связывают NPR1;
- (ii) являются агонистами NPR1;
- (iii) являются не конкурирующими с ANP и связывают тот же эпитоп на NPR1, что и WW03.

[0224] После кристаллизации и определения структуры связывающие области предпочтительных антител по настоящему изобретению были определены более четко. В данном документе такое связывание определено как включающее одновременно ковалентные и нековалентные связи.

[0225] Таким образом, в настоящем изобретении представлены конкурирующее с ANP антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и WW06. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом белка NPR1 человека (№ доступа P16066; SEQ ID NO: 1), содержащим аминокислоты 188, 192, 194, 197, 201, 208 и 219. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом белка NPR1 человека (№ доступа P16066; SEQ ID NO: 1), содержащим аминокислоты 188, 192, 194, 197, 201, 208, 219 и 295. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах номеров аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3 или 4 аминокислотными остатками в пределах номеров аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах номеров аминокислот 201-208 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 201-208 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3 или 4 аминокислотными остатками в пределах номеров аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1 и связывается с по меньшей

мере 2 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 201-208 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1, (ii) аминокислот 201-208 из SEQ ID NO: 1, (iii) аминокислот 215-238 из SEQ ID NO: 1 и (iv) аминокислот 294-297 из SEQ ID NO: 1.

[0226] В настоящем изобретении представлено не конкурирующее с ANP антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и WW03. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом белка NPR1 человека (№ доступа P16066; SEQ ID NO: 1), содержащим аминокислоты 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132 и 375. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом белка NPR1 человека (№ доступа P16066; SEQ ID NO: 1), содержащим аминокислоты 79, 82, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 131, 132 и 375. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах номеров аминокислот 99-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 99-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 аминокислотными остатками в пределах номеров аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах номеров аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 99-111 из SEQ ID NO: 1 и связывается с по меньшей мере 2 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 99-111 из SEQ ID NO: 1, (ii) аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1 и (iii) аминокислот 374-375 из SEQ ID NO: 1. Необязательно антитело может дополнительно связываться с аминокислотами 79 и/или 82 из SEQ ID NO: 1.

[0227] В настоящем изобретении дополнительно представлено не конкурирующее с ANP антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и XX16. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом белка NPR1 человека (№ доступа P16066; SEQ ID NO: 1), содержащим аминокислоты 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132 и 375. В некоторых вариантах

осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом белка NPR1 человека (№ доступа P16066; SEQ ID NO: 1), содержащим аминокислоты 34, 82, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 132, 133, 375 и 378. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах номеров аминокислот 102-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 102-111 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах номеров аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 102-111 из SEQ ID NO: 1 и связывается с по меньшей мере 2 аминокислотами в пределах номеров аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело, которое связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 102-111 из SEQ ID NO: 1, (ii) аминокислот 131-134 из SEQ ID NO: 1 и (iii) аминокислот 374-378 из SEQ ID NO: 1. Необязательно антитело может дополнительно связываться с аминокислотами 34, 76 и/или 82 из SEQ ID NO: 1.

[0228] Дополнительные антитела можно идентифицировать на основании их способности перекрестно конкурировать (например, статистически значимым образом конкурентно ингибировать связывание) с другими антителами по настоящему изобретению в стандартных анализа связывания NPR1 (например, XX16, WW06 или WW03). Способность тестируемого антитела ингибировать связывание антител по настоящему изобретению с NPR1 человека указывает, что тестируемое антитело может конкурировать с данным антителом за связывание с NPR1 человека; такой антитело в соответствии с неограничивающей теорией может связываться с тем же или родственным (например, структурно подобным или пространственно близким) эпитопом на NPR1 человека, что и антитело, с которым оно конкурирует. В определенном варианте осуществления антитело, которое связывается с тем же эпитопом на NPR1 человека, что и антитела по настоящему изобретению, представляет собой человеческое антитело (например, человеческое моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент). Такие антитела можно получать и выделять, как описано в данном документе.

Сконструированные и модифицированные антитела

[0229] Антитело по настоящему изобретению можно получать с применением антитела, имеющего одну или несколько из последовательностей VH и/или VL, показанных в данном документе, в качестве исходного материала для конструирования

модифицированного антитела, при этом модифицированное антитело может характеризоваться свойствами, измененными относительно исходного антитела. Антитело может быть сконструировано посредством модификации одного или нескольких остатков в пределах одной или обеих переменных областей (т. е. V_H и/или V_L), например, в пределах одной или нескольких областей CDR и/или в пределах одной или нескольких каркасных областей. В качестве дополнения или альтернативы антитело может быть сконструировано посредством модификации остатков в пределах константной(-ых) области(-ей), например, для изменения эффекторной(-ых) функции(-ий) антитела.

[0230] Один тип конструирования переменной области, который можно осуществлять, представляет собой прививание связывающей области/паратопа антитела или CDR. Поскольку последовательности паратопа отвечают за большинство взаимодействий антитело-антиген, можно экспрессировать рекомбинантные антитела, которые имитируют свойства конкретных встречающихся в природе антител, посредством конструирования векторов экспрессии, которые содержат последовательности CDR/паратопа из конкретного встречающегося в природе антитела, привитые на последовательности каркасных областей из другого антитела с другими свойствами (см., например, Riechmann, L. et al., 1998 *Nature* 332:323-327; Jones, P. et al., 1986 *Nature* 321:522-525; Queen, C. et al., 1989 *Proc. Natl. Acad., U.S.A.* 86:10029-10033; US5225539 и патенты США №№ 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0231] Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к выделенному антителу к NPR1 или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему его антигенсвязывающую часть, содержащую переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR антитела или группы антител, показанных в таблице 2, таблице 3 или таблице 4. Таким образом, такие антитела содержат последовательности CDR V_H и V_L моноклональных антител, но при этом могут содержать последовательности каркасных областей, отличающиеся от этих антител.

[0232] Такие последовательности каркасных областей можно получать из общедоступных баз данных ДНК или опубликованных источников, которые включают последовательности генов антител зародышевого типа. Например, последовательности ДНК зародышевого типа для генов переменной области тяжелой и легкой цепей человеческих антител можно найти в базе данных последовательностей человеческий антител зародышевого типа "VBase" (доступной в сети Интернет по адресу [www \[точка\] mrc-sre \[точка\] cam \[точка\] ac \[точка\] uk/vbase](http://www.mrc-sre.cam.ac.uk/vbase)), а также в Kabat, E. A., et al., 1991 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al., 1992 *J. mol. Biol.* 227:776-798; and Cox, J. P. L. et al., 1994 *Eur. J Immunol.* 24:827-836; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0233] Примером последовательностей каркасных областей для применения в антителах или антигенсвязывающих фрагментах по настоящему изобретению являются

последовательности, которые структурно подобны последовательностям каркасных областей, применяемым в выбранных антителах по настоящему изобретению, например, консенсусным последовательностям и/или последовательностям каркасных областей, применяемый в антителах или антигенсвязывающих фрагментах по настоящему изобретению. Последовательности CDR1, 2 и 3 V_H и последовательности CDR1, 2 и 3 V_L можно привить на каркасные области, которые имеют последовательность, идентичную находящейся в гене иммуноглобулина зародышевого типа, из которого получена последовательность каркасной области, или последовательности CDR могут быть привиты на каркасные области, которые содержат одну или несколько мутаций по сравнению с последовательностями зародышевого типа. Например, было обнаружено, что в определенных случаях мутирование остатков в пределах каркасных областей оказывается благоприятным для сохранения или усиления антигенсвязывающей способности антитела (см. например, патенты США №№ 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0234] Другой тип модификации вариабельной области заключается в мутировании аминокислотных остатков в пределах областей CDR1, CDR2 и/или CDR3 из V_H и/или V_L , за счет чего усиливается одно или несколько свойств связывания (например, аффинность) представляющего интерес антитела, что известно как "созревание аффинности". Для введения мутации(-ий) можно осуществлять сайт-направленный мутагенез или ПЦР-опосредованный мутагенез, и эффект в отношении связывания антитела или другого представляющего интерес функционального свойства можно оценивать в анализах *in vitro* или *in vivo*, описанных в данном документе. Также можно вводить консервативные модификации (которые обсуждались выше). Мутации могут представлять собой аминокислотные замены, добавления или делеции. Более того, как правило, изменяют не более одного, двух, трех, четырех или пяти остатков в пределах области CDR.

Прививание антигенсвязывающих доменов на альтернативные каркасные области или остовы

[0235] Можно использовать множество каркасных областей или остовов антитела/иммуноглобулинов при условии, что полученный полипептид включает по меньшей мере одну связывающую область, которая специфически связывается с NPR1. Такие каркасные области или остовы включают 5 основных идиотипов иммуноглобулинов человека или их фрагментов (таких как раскрытые в другом разделе данного документа) и включают иммуноглобулины других видов животных, предпочтительно имеющих гуманизированные составляющие. Особый интерес в этом отношении представляют антитела из одной тяжелой цепи, такие как выявленные у верблюдовых. Специалисты в данной области техники продолжают обнаруживать и разрабатывать новые каркасные области, остовы и фрагменты.

[0236] В одном аспекте настоящее изобретение относится к получению антител на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, с применением остовов, отличных от иммуноглобулинов, на которые можно привить CDR по настоящему изобретению. Можно

использовать известные в настоящее время или доступные в будущем каркасные области и остовы, отличные от иммуноглобулинов, при условии, что они содержат связывающую область, специфическую в отношении NPR1, например, такую как раскрытые для антитела, описанного в данном документе, включая без ограничения XX16, WW03 или WW06. Такие соединения известны в данном документе как "полипептиды, содержащие мишень-специфическую связывающую область". Примеры каркасной области, отличной от иммуноглобулина, дополнительно описаны в разделах ниже (антитела верблюдовых и остов, отличный от антитела).

Антитела верблюдовых

[0237] Белковые молекулы антител, полученных от представителей семейства, к которому относятся двугорбый и одногорбый верблюды (*Camelus bactrianus* и *Camelus dromaderius*), включая представителей Нового Света, таких как виды лам (*Lama pacos*, *Lama glama* и *Lama vicugna*) были охарактеризованы по размеру, сложности структуры и антигенности в отношении субъектов-людей. В определенных встречающихся в природе IgG-антителах от данного семейства млекопитающих отсутствуют легкие цепи, и они, таким образом, по своей структуре отличаются от четырехцепочечной четвертичной структуры, имеющей две тяжелые и две легкие цепи, которая типична для антител от других животных, см. WO94/04678, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0238] Область антитела верблюдовых, которая представляет собой небольшой одиночный вариабельный домен, обозначенную как VHH, можно получать посредством генной инженерии с получением небольшого белка, характеризующегося высокой аффинностью к мишени, что дает низкомолекулярный полученный из антитела белок, известный как "нанотело верблюдовых". См. US5759808; см. также Stijlemans, B. et al., 2004 J Biol Chem 279: 1256-1261; Dumoulin, M. et al., 2003 Nature 424: 783-788; Pleschberger, M. et al. 2003 Bioconjugate Chem 14: 440-448; Cortez-Retamozo, V. et al. 2002 Int J Cancer 89: 456-62; и Lauwereys, M. et al. 1998 EMBO J 17: 3512-3520; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Сконструированные библиотеки антител и фрагментов антител верблюдовых являются коммерчески доступными, например, от Ablynx, Гент, Бельгия. Как и в случае других антител, происходящих из организма, отличного от человека, аминокислотную последовательность антитела верблюдовых можно изменить рекомбинантным способом с получением последовательности, которая более похожа на последовательность человека, т. е. нанотело можно "гуманизировать". Так образом можно еще снижать от природы низкую антигенность антител верблюдовых в отношении людей.

[0239] Молекулярная масса нанотела верблюдовых составляет примерно одну десятую от массы молекулы IgG человека, и физический диаметр данного белка составляет лишь несколько нанометров. Одним следствием небольшого размера является способность нанотел верблюдовых связываться с антигенными сайтами, которые являются функционально невидимыми для белков, представляющих собой антитела,

большого размера, т. е. нанотела верблюдовых являются применимыми в качестве реагентов для выявления антигенов, которые в ином случае являются скрытыми при использовании классических иммунологических методик, и в качестве возможных терапевтических средств. Таким образом, еще одним следствием небольшого размера является то, что нанотело верблюдовых может осуществлять ингибирование в результате связывания с конкретным сайтом в бороздке или узкой щели белка-мишени и, следовательно, может служить в роли, которая более близко напоминает функцию классического низкомолекулярного лекарственного средства, чем таковую у классического антитела.

[0240] Низкая молекулярная масса и компактный размер, в свою очередь, приводят к тому, что нанотела верблюдовых являются чрезвычайно термостабильными, стабильными при действии экстремальных значений pH и протеолитического расщепления и характеризуются слабой антигенностью. Другим следствием является то, что нанотела верблюдовых легко переходят из кровеносной системы в ткани и даже пересекают гематоэнцефалический барьер и могут обеспечивать лечение нарушений, которые поражают нервную ткань. Нанотела могут дополнительно облегчать транспорт лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер, см. US2004/0161738, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Эти признаки в сочетании с низкой антигенностью в отношении людей указывают на большой терапевтический потенциал. Кроме того, эти молекулы могут полностью экспрессироваться в прокариотических клетках, таких как *E. coli*, и могут экспрессироваться в виде функциональных слитых белков с участием бактериофагов.

[0241] Соответственно, объектом настоящего изобретения является антитело или нанотело верблюдовых, характеризующееся высокой аффинностью к NPR1. В одном варианте осуществления антитело или нанотело верблюдовых получают с помощью прививания последовательностей CDR тяжелой или легкой цепи человеческих антител по настоящему изобретению на последовательности каркасных областей нанотела или однодоменного антитела, как описано, например, в WO94/04678 (содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

Конструирование каркасной области или Fc

[0242] Сконструированные антитела по настоящему изобретению включают антитела, в которых были осуществлены модификации остатков каркасных областей в пределах VH и/или VL, например, для улучшения одного или нескольких свойств антитела. Как правило, такие модификации каркасных областей осуществляют для уменьшения иммуногенности антитела. Антитела по настоящему изобретению могут быть модифицированы одним или несколькими методами, включая каждый из методов, описанных в данном документе.

[0243] Например, один подход заключается в "обратной мутации" одного или нескольких остатков каркасных областей в соответствующие остатки последовательности зародышевого типа. Более конкретно, антитело, которое подверглось соматической

мутация, может содержать остатки каркасной области, которые отличаются от остатков в последовательности зародышевого типа, из которой получено антитело. Такие остатки можно идентифицировать посредством сравнения последовательностей каркасной области антитела с последовательностями зародышевого типа, из которых получено антитело. Для возвращения последовательностей каркасной области в их конфигурацию зародышевого типа соматические мутации можно подвергнуть "обратной мутации" в остатки из последовательности зародышевого типа, например, с помощью сайт-направленного мутагенеза или ПЦР-опосредованного мутагенеза. Также предполагается, что такие "подвергнутые обратной мутации" антитела и дополнительные модификации, описанные в данном документе, охватываются настоящим изобретением.

[0244] Другой тип модификации каркасной области предусматривает осуществление мутации в одном или нескольких остатках в пределах каркасной области или даже в пределах одной или нескольких областей CDR для удаления Т-клеточных эпитопов, чтобы тем самым снизить потенциальную иммуногенность антитела. Данный подход также называется "деиммунизация", и он более подробно описан в US2003/0153043, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0245] В качестве дополнения или альтернативы модификациям, осуществляемым в пределах каркасных областей или областей CDR, антитела по настоящему изобретению можно конструировать таким образом, чтобы они содержали модификации в пределах Fc-области, как правило, для изменения одного или нескольких функциональных свойств антитела, таких как период полужизни в сыворотке крови, фиксация комплемента, связывание с Fc-рецептором и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, антитело по настоящему изобретению может быть модифицировано химически (например, к антителу могут быть присоединены один или несколько химических фрагментов) или модифицировано с изменением характера его гликозилирования, опять-таки для изменения одного или нескольких функциональных свойств антитела. Каждый из этих вариантов осуществления более подробно описан ниже. Нумерация остатков в Fc-области производится согласно EU-индексу по Kabat.

[0246] В одном варианте осуществления шарнирную область CH1 модифицируют таким образом, что число цистеиновых остатков в шарнирной области изменяется, например, увеличивается или уменьшается. Данный подход дополнительно описан в US5677425, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Число цистеиновых остатков в шарнирной области CH1 изменяют, например, с целью облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или с целью повышения или снижения стабильности антитела.

[0247] В другом варианте осуществления шарнирную область Fc антитела подвергают мутации для уменьшения биологического периода полужизни антитела. Более конкретно, одну или несколько аминокислотных мутаций вводят в область контакта между доменами CH2-CH3 фрагмента Fc-шарнир, благодаря чему антитело

характеризуется нарушенным связыванием с белком А стафилококка (SpA) по сравнению со связыванием с SpA у нативного домена Fc-шарнир. Данный подход более подробно описан в US6165745, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0248] В другом варианте осуществления антитело модифицируют для увеличения его биологического периода полужизни. Возможны различные подходы. Например, можно вводить одну или несколько из следующих мутаций: T252L, T254S, T256F, описанных в US6277375, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. В качестве альтернативы для увеличения биологического периода полужизни антитело можно изменять в пределах области CH1 или CL таким образом, чтобы оно содержало эпитоп для связывания с рецептором реутилизации, образованное из двух петель домена CH2 в Fc-области IgG, как описано в патентах США №№ US5869046 и US6121022, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0249] В еще одних вариантах осуществления Fc-область изменяют посредством замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка на другой аминокислотный остаток для изменения эффекторных функций антитела. Например, одну или несколько аминокислот можно заменить другим аминокислотным остатком, чтобы антитело характеризовалось измененной аффинностью к эффекторному лиганду, но сохраняло способность к связыванию с антигеном исходного антитела. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменяют, может представлять собой, например, Fc-рецептор или компонент C1 системы комплемента. Данный подход более подробно описан в US5624821 и US5648260, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0250] Чтобы свести к минимуму активность ADCC антитела, в Fc-область вводятся специфические мутации, которые приводят к "Fc-молчащим" антителам, которые характеризуются минимальным взаимодействием с эффекторными клетками. В целом, термин "Fc-область IgG" используется для обозначения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включая нативную последовательность Fc-области и варианты Fc-области. Fc-область тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как содержащая аминокислотные остатки от положения C226 или P230 до карбоксиконца IgG-антитела. Нумерация остатков в Fc-области производится согласно EU-индексу по Kabat. C-концевой лизин (остаток K447) Fc-области может удаляться, например, во время продуцирования или очистки антитела.

[0251] "Молчащие" эффекторные функции могут быть получены посредством мутации в Fc-области антител. См., например, LALA и N297A (Strohl, W., 2009, Curr. Opin. Biotechnol. vol. 20(6):685-691), а также D265A (Baudino et al., 2008, J. Immunol. 181: 6664-69), см. также Heusser et al., WO2012065950; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. В частности, могут быть мутированы остатки 234 и/или 235, необязательно с получением аланина. Таким

образом, в одном варианте осуществления антитело в соответствии с настоящим изобретением характеризуется мутацией по одной или обоим из аминокислот 234 и 235 в Fc-области. Такая замена обеих аминокислот 234 и 235 приводит к сниженной активности ADCC. Одним примером такой мутации является мутантная форма LALA, содержащая мутацию L234A и L235A в аминокислотной последовательности Fc-области IgG1. Другим примером "молчащего" IgG1-антитела является форма с мутацией DAPA (D265A, P329A) (US 6737056, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Другое "молчащее" IgG1-антитело содержит мутацию N297A, которая приводит к агликозилированным/негликозилированным антителам. Антитела с "молчащей Fc" приводят к отсутствию активности ADCC или ее низкому значению, это означает, что антитело с "молчащей Fc" проявляет активность ADCC, которая составляет менее 50% специфического клеточного лизиса. Отсутствие активности ADCC означает, что антитело с "молчащей Fc" проявляет активность ADCC (специфический клеточный лизис), составляющую менее 1%.

[0252] В другом варианте осуществления одну или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков, можно заменить другим аминокислотным остатком, чтобы антитело характеризовалось измененным связыванием с C1q и/или сниженной или устраненной комплементзависимой цитотоксичностью (CDC). Данный подход более подробно описан в US6194551, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0253] В другом варианте осуществления один или несколько аминокислотных остатков изменяют, чтобы тем самым изменить способность антитела фиксировать комплемент. Данный подход дополнительно описан в WO94/29351, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0254] В еще одном варианте осуществления Fc-область модифицируют для повышения способности антитела опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или для повышения аффинности антитела к Fcγ-рецептору посредством модификации одной или нескольких аминокислот. Данный подход дополнительно описан в WO00/42072, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Более того, были картированы связывающие сайты на IgG1 человека для FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn, и были описаны варианты с улучшенным связыванием (см. Shields, R. L. et al., 2001 J. Biol. Chem. 276:6591-6604, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0255] В еще одном варианте осуществления модифицируют гликозилирование антитела. Например, может быть получено агликозилированное антитело (т. е. антитело без гликозилирования). Характер гликозилирования можно изменять, например, для увеличения аффинности антитела к "антигену". Такие модификации углеводов можно осуществлять, например, посредством изменения одного или нескольких сайтов гликозилирования в пределах последовательности антитела. Например, можно осуществить одну или несколько аминокислотных замен, которые приводят к устранению

одного или несколько сайтов гликозилирования в каркасной области вариабельной области, для устранения тем самым гликозилирования в данном сайте. Такое агликозилирование может повышать аффинность антитела к антигену. Такой подход более подробно описан в US5714350 и US6350861, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0256] В качестве дополнения или альтернативы может быть получено антитело, которое характеризуется измененным типом гликозилирования, такое как гипофукозилированное антитело, имеющее сниженные количества фукозильных остатков, или антитело, имеющее увеличенное содержание структур с остатком GlcNAc в точке ветвления. Было продемонстрировано, что такие измененные паттерны гликозилирования увеличивают способность антител к ADCC. Такие модификации углеводов можно осуществлять, например, посредством экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным механизмом гликозилирования. Клетки с измененным механизмом гликозилирования были описаны в данной области техники, и их можно использовать в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются рекомбинантные антитела по настоящему изобретению, с получением таким образом антитела с измененным характером гликозилирования. Например, в EP 1176195 (содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью) описана линия клеток с функциональным нарушением гена FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, так что антитела, экспрессированные в такой линии клеток, проявляют гипофукозилирование. В WO03/035835 описан вариант линии клеток CHO, клетки Lec13 со сниженной способностью прикреплять фукозу к углеводам, связанным с помощью Asn(297), что также приводит к гипофукозилированию антител, экспрессированных в таких клетках-хозяевах (см. также Shields, R.L. et al., 2002 J. Biol. Chem. 277:26733-26740). В WO99/54342 описаны линии клеток, сконструированных для экспрессии гликозилтрансфераз, модифицирующих гликопротеины (например, бета(1,4)-N ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnTIII)), за счет чего антитела, экспрессируемые в сконструированных линиях клеток проявляют увеличенное содержание структур с остатком GlcNAc в точке ветвления, что приводит к увеличенной активности ADCC антител (см. также Umana et al., 1999 Nat. Biotech. 17:176-180). Содержание каждой из вышеуказанных заявок и ссылочных источников включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0257] Другой модификацией антител в данном документе, которая предусмотрена в настоящем изобретении, раскрытие является пегилирование. Антитело можно пегилировать, например, для увеличения биологического периода полужизни антитела (например, в сыворотке крови). Для пегилирования антитела, как правило, осуществляют реакцию антитела или его фрагмента с полиэтиленгликолем (PEG), таким как реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное PEG, в условиях, при которых одна или несколько групп PEG присоединяются к антителу или фрагменту антитела. Пегилирование можно осуществлять посредством реакции ацилирования или

реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой PEG (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Предполагается, что используемый в данном документе термин "полиэтиленгликоль" охватывает любую из форм PEG, которые применялись для дериватизации других белков, как, например, моно(C1-C10)алкокси- или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликоль-малеимид. В определенных вариантах осуществления антитело, подлежащее пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Способы пегилирования белков известны в данной области техники и могут применяться по отношению к антителам по настоящему изобретению. См., например, EP0154316 и EP0401384, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0258] Другой модификацией антител, которая предусматривается в настоящем изобретении, является конъюгирование или белковое слияние по меньшей мере антигенсвязывающей области антитела по настоящему изобретению с сывороточным белком, таким как человеческий сывороточный альбумин или его фрагмент, для увеличения периода полужизни полученной молекулы. Такой подход описан, например, в EP0322094, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0259] Другой возможностью является слияние по меньшей мере антигенсвязывающей области антитела по настоящему изобретению с белками, способными к связыванию с белками сыворотки крови, такими как человеческий сывороточный альбумин, для увеличения периода полужизни полученной молекулы. Такой подход описан, например, в EP0486525, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитела по настоящему изобретению

[0260] Другой аспект настоящего изобретения относится к молекулам нуклеиновой кислоты, которые кодируют антитела по настоящему изобретению. Термин "нуклеиновая кислота" используется в данном документе взаимозаменяемо с термином "полинуклеотид" и относится к дезоксирибонуклеотидам или рибонуклеотидам и их полимерам либо в одонитевой, либо в двухнитевой форме. Термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи в остове, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, которые обладают свойствами связывания, сходными со свойствами эталонной нуклеиновой кислоты, и которые метаболизируются подобно эталонным нуклеотидам. Примеры таких аналогов включают без ограничения фосфотиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2-О-метилрибонуклеотиды, пептидонуклеиновые кислоты (PNA). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может представлять собой мРНК.

[0261] Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также в неявной форме охватывает ее варианты с консервативными модификациями

(например, заменами, приводящими к вырожденным кодоном) и комплементарные последовательности, а также последовательность, указанную в явной форме. Конкретно, замены, приводящие к вырожденным кодоном, могут достигаться посредством образования последовательностей, в которых в третьем положении одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов находится замена на смешанное основание и/или остатки дезоксиинозина (см.: Batzer et al., *Nucleic Acids Res* 1991;25(19):5081; Ohtsuka et al., *J Biol Chem* 1985;260(5):2605-8; Rossolini et al., *Mol Cell Probes* 1994;8(2):91-8; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0262] В данном документе представлены иллюстративные нуклеотидные последовательности полноразмерной тяжелой и легкой цепи антител к NPR1. В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты представляют собой одну или несколько из идентифицированных в таблице 2, например, кодирующих антитело к NPR1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых других вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, описанные в данном документе, содержат нуклеотидные последовательности, которые практически идентичны (например, по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) нуклеотидным последовательностям, идентифицированным в таблице 2. При экспрессии с соответствующих векторов экспрессии полипептиды, кодируемые такими полинуклеотидами, способны к связыванию с белком NPR1 (например, NPR1 человека).

[0263] Также в данном документе представлены полинуклеотиды, которые кодируют по меньшей мере одну область CDR и обычно все три области CDR из тяжелой и/или легкой цепи антитела к NPR1 или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению. Дополнительно в данном документе представлены полинуклеотиды, которые кодируют всю или практически всю последовательность вариабельной области тяжелой цепи и/или легкой цепи иллюстративного антитела к NPR1 или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению. Вследствие вырожденности генетического кода каждая из аминокислотных последовательностей иммуноглобулинов будет кодироваться рядом последовательностей нуклеиновых кислот.

[0264] В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, раскрытые в данном документе, кодируют одновременно вариабельную область и константную область антитела. В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, раскрытые в данном документе, содержат нуклеотиды, кодирующие последовательность полноразмерной тяжелой цепи, которая практически идентична (например, на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) последовательности тяжелой цепи одного из антител, описанных в данном документе, включая приведенные в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, раскрытые в данном документе, содержат нуклеотиды, кодирующие последовательность полноразмерной легкой цепи, которая практически идентична (например, на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) последовательности легкой цепи одного из

антител, описанных в данном документе, включая приведенные в таблице 2.

[0265] Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в цельных клетках, в клеточном лизате или могут представлять собой нуклеиновые кислоты в частично очищенной или практически чистой форме. Нуклеиновая кислота является "выделенной" или "доведенной до практически чистого состояния", если она очищена от других клеточных компонентов или других загрязнителей, например других клеточных нуклеиновых кислот или белков, посредством стандартных методик, включая щелочную обработку/обработку SDS, разделение в CsCl, колоночную хроматографию, электрофорез в агарозном геле и другие широко известные в данной области техники. См., F. Ausubel, et al., ed. 1987 *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Нуклеиновая кислота по настоящему изобретению может представлять собой, например, ДНК или РНК и может содержать интронные последовательности или не содержать их. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота представляет собой молекулу кДНК. Нуклеиновая кислота может присутствовать в векторе, таком как вектор для фагового дисплея или в векторе на основе рекомбинантной плазмиде.

[0266] Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению можно получить с применением стандартных методик молекулярной биологии. В случае антител, экспрессируемых гибридами (например, гибридами, полученными от трансгенных мышей, несущих гены иммуноглобулина человека, описанные дополнительно в данном документе), кДНК, кодирующие легкую и тяжелую цепи антитела, получаемого с помощью гибридомы, можно получать с помощью стандартных методик ПЦР-амплификации или клонирования кДНК. В случае антител, полученных из библиотеки генов иммуноглобулина (например, с применением методик фагового дисплея), нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, можно выделять из различных клонов фага, которые являются членами библиотеки.

[0267] Полинуклеотидные последовательности можно получать посредством твердофазного синтеза ДНК de novo или посредством ПЦР-мутагенеза существующей последовательности (например, последовательностей, описанных в данном документе, например, в таблице 2). Прямой химический синтез нуклеиновых кислот можно осуществлять с помощью способов, известных из данной области техники, таких как фосфотриэфирный способ из Narang et al., 1979, *Meth. Enzymol.* 68:90; фосфодиэфирный способ из Brown et al., *Meth. Enzymol.* 68: 109, 1979; диэтилфосфорамидитный способ из Beaucage et al., *Tetra. Lett.*, 22: 1859, 1981; и способ с использованием твердой подложки из патента США № 4458066 (содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Введение мутаций в полинуклеотидную последовательность посредством ПЦР можно осуществлять как описано, например, в *PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification*, H. A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, N.Y., 1992; *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*, Innis et al. (Ed.), Academic Press, San Diego, Calif, 1990; Mattila et al., *Nucleic Acids Res.* 19:967, 1991; и

Eckert et al., PCR Methods and Applications 1:17, 1991.

[0268] После получения фрагментов ДНК, кодирующих сегменты VH и VL, с такими фрагментами ДНК можно проводить дополнительные манипуляции посредством стандартных методик рекомбинантной ДНК, например для преобразования генов переменных областей в гены полноразмерных цепей антитела, в гены Fab-фрагмента или в ген scFv. При таких манипуляциях фрагмент ДНК, кодирующий VL или VH, функционально связывают с другой молекулой ДНК или с фрагментом, кодирующим другой белок, такой как константная область антитела или гибкий линкер. Предполагается, что используемый в данном контексте термин "функционально связанный" означает, что два фрагмента ДНК соединены функциональным образом, например, так что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя фрагментами ДНК, остаются в рамке считывания, или так что белок экспрессируется под контролем требуемого промотора.

[0269] Выделенную ДНК, кодирующую область VH, можно преобразовать в ген полноразмерной тяжелой цепи посредством функционального связывания ДНК, кодирующей VH, с другой молекулой ДНК, кодирующей константные области тяжелой цепи (CH1, CH2 и CH3). Последовательности генов константной области тяжелой цепи человеческого антитела известны в данной области техники (см., например, Kabat, E. A., et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью), и фрагменты ДНК, охватывающие такие области, можно получать посредством стандартной ПЦР-амплификации. Константная область тяжелой цепи может представлять собой константную область IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM или IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи относится к изотипу IgG1. В случае гена тяжелой цепи Fab-фрагмента ДНК, кодирующую VH, можно функционально связать с другой молекулой ДНК, кодирующей только константную область CH1 тяжелой цепи.

[0270] Выделенную ДНК, кодирующую область VL, можно преобразовать в ген полноразмерной легкой цепи (а также в ген легкой цепи Fab) посредством функционального связывания ДНК, кодирующей VL, с другой молекулой ДНК, кодирующей константную область CL легкой цепи. Последовательности генов константной области легкой цепи человеческого антитела известны в данной области техники (см., например, Kabat, E. A., et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью), и фрагменты ДНК, охватывающие такие области, можно получать посредством стандартной ПЦР-амплификации. Константная область легкой цепи может представлять собой константной областью каппа- или лямбда-цепи.

[0271] Для создания гена scFv фрагменты ДНК, кодирующие VH и VL,

функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим гибкий линкер, так что последовательности VH и VL могут экспрессироваться как непрерывный одноцепочечный белок с областями VL и VH, соединенными гибким линкером (см., например, Bird et al., 1988 Science 242:423-426; Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., 1990 Nature 348:552-554; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

Векторы

[0272] Для экспрессии полинуклеотидов, кодирующих антитело по настоящему изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать различные векторы экспрессии. Как вирусные, так и невирусные векторы экспрессии можно использовать для продуцирования антител в клетке-хозяине, представляющей собой клетку млекопитающего. Невирусные векторы и системы включают плазмиды, эписомные векторы, как правило, с экспрессионной кассетой для экспрессии белка или РНК, и человеческие искусственные хромосомы (см., например, Harrington et al., Nat Genet. 15:345, 1997, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Например, невирусные векторы, применимые для экспрессии полинуклеотидов и полипептидов полиспецифического антитела по настоящему изобретению или его домены в клетках млекопитающего (например, человека), включают векторы pThioHis A, B и C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B and C (Invitrogen, Сан-Диего, Калифорния), MPS V и многочисленные другие векторы, известные в данной области техники для экспрессии других белков. Применимые вирусные векторы включают векторы на основе ретровирусов, аденовирусов, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса, векторы на основе SV40, папилломавируса, вируса Эпштейна-Барр НВР, векторы на основе вируса осповакцины и вируса леса Семлики (SFV). См., Brent et al., выше; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995; и Rosenfeld et al., Cell 68: 143, 1992, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0273] Выбор вектора экспрессии зависит от предполагаемых клеток-хозяев, в которых должен экспрессироваться вектор. Векторы экспрессии для клеток-хозяев, являющихся клетками млекопитающих, могут включать последовательности контроля экспрессии, такие как точка начала репликации, промотор и энхансер (см., например, Queen, et al., Immunol. Rev. 89:49-68, 1986, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью), и необходимые сайты для процессинга информационной нити, такие как сайты связывания рибосомы, сайты сплайсинга РНК, сайты полиаденилирования и последовательности терминации транскрипции. Такие векторы экспрессии обычно содержат промоторы, полученные из генов млекопитающего или из вирусов млекопитающего. Подходящие промоторы могут быть конститутивными, специфическими в отношении типа клеток, специфическими в отношении стадии развития и/или модулируемыми или регулируемыми. Применимые промоторы включают без ограничения промотор гена металлотионеина, конститутивный основной поздний промотор аденовируса, промотор MMTV, индуцируемый дексаметазоном, промотор

SV40, промотор роIII MRP, конститутивный промотор MPS V, промотор CMV, индуцируемый тетрациклином (такой как немедленно-ранний промотор CMV человека), конститутивный промотор CMV и известные комбинации промотор-энхансер.

[0274] Культуры трансформированных организмов можно размножать в неиндуцирующих условиях без смещения популяции в направлении кодирующих последовательностей, продукты экспрессии которых лучше переносятся клетками-хозяевами. Для эффективной экспрессии антитела по настоящему изобретению или его фрагментов кроме промоторов могут также потребоваться или быть необходимы другие регуляторные элементы. Такие элементы, как правило, включают инициаторный кодон ATG и смежный сайт связывания рибосомы или другие последовательности. Кроме того, эффективность экспрессии можно повысить путем включения энхансеров, соответствующих применяемой клеточной системе (см., например, Scharf et al., *Results Probl. Cell Differ.* 20: 125, 1994; и Bittner et al., *Meth. Enzymol.*, 153:516, 1987; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Например, для повышения экспрессии в клетках-хозяевах, являющихся клетками млекопитающих, можно использовать энхансер SV40 или энхансер CMV.

[0275] Соответственно, в настоящем изобретении представлен вектор клонирования или экспрессии, содержащий одну или несколько последовательностей нуклеиновой кислоты антител, показанных в таблице 2. Кроме того, в настоящем изобретении представлен вектор клонирования или экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую одну или несколько нуклеотидных последовательностей, показанных в таблице 2.

Клетки-хозяева

[0276] Для экспрессии легкой и тяжелой цепей вектор экспрессии или векторы экспрессии, кодирующие тяжелую и легкую цепи, может быть перенесена в клетку-хозяина посредством стандартных методик.

[0277] Способы введения векторов экспрессии, содержащих представляющие интерес полинуклеотидные последовательности, варьируются в зависимости от типа клетки-хозяина. Например, трансфекцию с использованием хлорида кальция обычно используют для прокариотических клеток, тогда как обработку фосфатом кальция или электропорацию можно применять для других клеток-хозяев (см. в целом Sambrook, et al. выше, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Другие способы включают, например, электропорацию, обработку фосфатом кальция, трансформацию, опосредованную липосомами, инъекцию и микроинъекцию, баллистические способы, виросомы, иммунолипосомы, конъюгаты поликатион:нуклеиновая кислота, депротеинизированную ДНК, искусственные вирионы, слияние со структурным белком VP22 вируса герпеса (Elliot and O'Hare, *Cell* 88:223, 1997, содержание которого включено в данном документе посредством ссылки с данной целью), усиленное средство поглощения ДНК и трансдукцию *ex vivo*.

[0278] Теоретически возможно экспрессировать антитела по настоящему

изобретению либо в прокариотических, либо в эукариотических клетках-хозяевах. Экспрессия антител в эукариотических клетках, в частности в клетках-хозяевах млекопитающих, приводится потому, что такие эукариотические клетки, и в частности клетки млекопитающих, с большей вероятностью, чем прокариотические клетки соберут и секретируют правильно свернутое и иммунологически активное антитело. Сообщалось, что прокариотическая экспрессия генов антитела является неэффективной для продуцирования активного антитела в высоких выходах (Boss, M. A. and Wood, C. R., 1985 *Immunology Today* 6:12-13, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0279] Для долговременного получения рекомбинантных белков с высоким выходом зачастую будет требоваться стабильная экспрессия. Например, линии клеток, которые стабильно экспрессируют антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению, можно получать с применением векторов экспрессии по настоящему изобретению, которые содержат вирусные точки начала репликации или эндогенные элементы экспрессии и ген селективируемого маркера. После введения вектора клеткам можно предоставлять возможность роста в течение 1-2 дней в обогащенной среде перед их переносом в селективную среду. Задачей селективируемого маркера является придание устойчивости к факторам отбора, и его присутствие обеспечивает возможность роста в селективной среде клеток, которые успешно экспрессируют введенные последовательности. Пролиферацию устойчивых стабильно трансфицированных клеток можно обеспечивать с применением методик культивирования тканей, соответствующих типу клеток. Таким образом в настоящем изобретении представлен способ получения антител или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, где указанный способ предусматривает стадию культивирования клетки-хозяина, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитела или антигенсвязывающие фрагменты.

[0280] В некоторых вариантах осуществления для экспрессии и получения антител к NPR1 или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению применяют клеток-хозяев, являющихся клетками млекопитающих. Например, они могут представлять собой либо линию клеток гибридомы, экспрессирующих эндогенные гены иммуноглобулинов, либо линию клеток млекопитающих, несущих экзогенный вектор экспрессии. Они охватывают любую нормальную моральную или нормальную или аномальную иммортальную клетку животного или человека. Например, был разработан ряд подходящих линий клеток-хозяев, способных секретировать интактные иммуноглобулины, в том числе линии клеток CHO, различные линии клеток COS, клетки HeLa, линии клеток миеломы, трансформированные В-клетки и гибридомы. Иллюстративные клетки-хозяева включают без ограничения клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки эмбриональной почки человека (HEK) (например, HEK293, HEK293T, HEK293F), клетки почки обезьяны (COS) (например, COS-1, COS-7), клетки почки детеныша хомячка (BHK) (например, BHK-21), клетки почки африканской зеленой мартышки (например, BSC-1), клетки HeLa, клетки гепатоклеточной карциномы человека

(например, Нер G2), клетки миеломы (например, NS0, 653, SP2/0), клетки лимфомы, ооциты и клетки от трансгенного животного (например, эпителиальные клетки млекопитающих) или любые их производные, иммортализованные или трансформированные клетки. В частности, другой системой экспрессии для применения с клетками миеломы NS0 является система экспрессии гена GS, показанная в WO87/04462, WO89/01036 и EP0338841, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Когда рекомбинантные векторы экспрессии, кодирующие нуклеиновую кислоту антитела, вводят в клетки-хозяева, являющиеся клетками млекопитающих, антитела получают путем культивирования клеток-хозяев в течение периода времени, достаточного для обеспечения возможности экспрессии антитела в клетках-хозяевах или секреции антитела в среду для культивирования, в которой выращивают клеток-хозяев. Антитела могут быть выделены из среды для культивирования с применением стандартных способов очистки белка. Такие очищенные антитела по настоящему изобретению можно применять с любой целью, включая без ограничения способы и пути применения, описанные в данном документе, и/или как часть фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

[0281] В качестве дополнительной альтернативы клетка-хозяин может представлять собой дрожжи или нитчатые грибы, сконструированные для обеспечения паттерна гликозилирования, подобного таковому у млекопитающих, и способные продуцировать антитела, у которых отсутствует фукоза в качестве паттерна гликозилирования (см., например, EP1297172, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0282] Соответственно, в настоящем изобретении представлена клетка-хозяин, содержащая один или несколько векторов или последовательностей нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, описанных выше.

Получение моноклональных антител по настоящему изобретению

[0283] Моноклональные антитела (mAb) можно получать посредством различных методик, включая традиционный метод получения моноклональных антител например, методику гибридизации соматических клеток по Kohler and Milstein, 1975 Nature 256: 495, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Можно использовать множество методик получения моноклональных антител, например, вирусную или онкогенную трансформацию В-лимфоцитов.

[0284] Гибридомы можно получать с применением, например, мышинной системы. Протоколы иммунизации и выделения спленоцитов иммунизированных животных для проведения слияния можно осуществлять в соответствии с любой подходящей процедурой. Химерные или гуманизированные антитела можно получать на основе последовательности мышинного моноклонального антитела, полученного, как описано в данном документе. ДНК, кодирующую тяжелую и легкую цепи иммуноглобулинов, можно получить из представляющей интерес мышинной гибридомы и сконструировать таким образом, чтобы она содержала последовательности иммуноглобулинов, отличные

от мышиных (например, человеческие), с применением стандартных методик молекулярной биологии. Например, для создания химерного антитела мышиные переменные области можно связать с человеческими константными областями с применением любых известных способов (см., например, US4816567, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Для создания гуманизированного антитела мышиные области CDR можно вставить в человеческие каркасные области с применением любых известных способов. См., например, US5225539 и патенты США №№ 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью.

[0285] Человеческие моноклональные антитела также можно получать с применением трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части иммунной системы человека вместо мышиной системы. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают мышей, называемых в данном документе мыши HuMAb[®] и мыши KM соответственно, и они совместно называются в данном документе как "мыши с Ig человека".

[0286] Мышь HuMAb[®] (Medarex, Inc.) содержит минилокусы генов иммуноглобулинов человека, которые кодируют нереаранжированные последовательности тяжелой (μ и γ) и легкой к-цепи иммуноглобулинов человека, вместе с целевыми мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы μ - и к-цепи (см., например, Lonberg, et al., 1994 Nature 368(6474): 856-859, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Соответственно, мыши проявляют сниженную экспрессию IgM или к-цепи мыши, и в ответ на иммунизацию введенные трансгены, кодирующие человеческие тяжелые и легкие цепи, подвергаются переключению класса и соматической мутации с получением высокоаффинного человеческого моноклонального IgGk (Lonberg, N. et al., 1994, выше; обзор в Lonberg, N., 1994 Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg, N. and Huszar, D., 1995 Intern. Rev. Immunol.13: 65-93 и Harding, F. and Lonberg, N., 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:536-546; содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Получение и использование мышей HuMAb[®], а также геномные модификации, которые несут такие мыши, дополнительно описываются в Taylor, L. et al., 1992 Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. et al., 1993 International Immunology 5: 647-656; Tuailon et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:3720-3724; Choi et al., 1993 Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. et al., 1993 EMBO J. 12: 821-830; Tuailon et al., 1994 J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor, L. et al., 1994 International Immunology 579-591; и Fishwild, D. et al., 1996 Nature Biotechnology 14: 845-851, содержание каждого из которых настоящим включено посредством ссылки с данной целью. См. дополнительно патенты США №№ 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; 5789650; 5877397; 5661016; 5814318; 5874299 и 5770429; US5545807; WO92/103918, WO93/12227, WO94/25585, WO97/113852, WO98/24884, а также WO99/45962 и WO01/14424; содержание каждого из которых

настоящим включено посредством ссылки с данной целью.

[0287] В другом варианте осуществления человеческое антитело может вырабатываться с использованием мыши, которая несет последовательности иммуноглобулинов человека в трансгенах и трансхромосомах, такой как мышь, которая несет трансген, кодирующий человеческую тяжелую цепь, и трансхромосому, кодирующую человеческую легкую цепь. Такие мыши, называемые в данном документе "мышами КМ", подробно описаны в WO02/43478, содержание которого настоящим включено посредством ссылки с данной целью.

[0288] Более того, альтернативные системы на основе трансгенных животных, экспрессирующих гены иммуноглобулинов человека, доступны в данной области техники, и их можно использовать для выработки антител по настоящему изобретению. Например, можно использовать альтернативную трансгенную систему, называемую Xenomouse (Abgenix, Inc.). Такие мыши описаны, например, в патентах США №№ 5939598; 6075181; 6114598; 6150584 и 6162963, содержание каждого из которых настоящим включено посредством ссылки с данной целью.

[0289] Более того, альтернативные системы на основе трансхромосомных животных, экспрессирующих гены иммуноглобулинов человека, доступны в данной области техники, и их можно использовать для выработки антител по настоящему изобретению. Например, можно использовать мышей, несущих как трансхромосому, кодирующую человеческую тяжелую цепь, так и трансхромосому, кодирующую человеческую легкую цепь, называемых "мышами ТС"; такие мыши описаны в Tomizuka et al., 2000 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727, содержание которого настоящим включено посредством ссылки с данной целью. Кроме того, коровы, несущие трансхромосомы, кодирующие человеческую тяжелую и легкую цепей, были описаны в данной области техники (Kuroiwa et al., 2002 Nature Biotechnology 20:889-894, содержание которого настоящим включено посредством ссылки с данной целью), и их можно использовать для выработки антител по настоящему изобретению.

[0290] Человеческие моноклональные антитела по настоящему изобретению также можно получать с применением способов фагового дисплея для скрининга библиотек генов иммуноглобулинов человека. Такие способы фагового дисплея для выделения человеческих антител определены в данной области техники или описаны в примерах ниже. См., например, патенты США №№ 5223409; 5403484 и 5571698; патенты США №№ 5427908 и 5580717; патенты США №№ 5969108 и 6172197; а также патенты США №№ 5885793; 6521404; 6544731; 6555313; 6582915 и 6593081, содержание каждого из которых настоящим включено посредством ссылки с данной целью.

[0291] Человеческие антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению также можно получать с применением мышей SCID, в которых были размножены человеческие иммунные клетки, так что после иммунизации может развиваться ответ с образованием человеческих антител. Такие мыши описаны, например, в патентах США №№ 5476996 и 5698767, содержание каждого из которых настоящим

включено посредством ссылки с данной целью.

[0292] Антитела по настоящему изобретению можно получать посредством любого из способов, описанных в данном документе.

Получение гибридом, продуцирующих антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению

[0293] Чтобы получить гибридомы, продуцирующие антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению, можно выделять спленоциты и/или клетки лимфатического узла от иммунизированных мышей и сливать их с подходящей линией immortalized клеток, такой как линия клеток миеломы мыши. Полученные гибридомы можно подвергать скринингу в отношении продуцирования антигенспецифических антител. Например, суспензии отдельных клеток из лимфоцитов селезенки от иммунизированной мыши можно сливать с одной шестой количества несекретирующих клеток миеломы мыши линии P3X63-Ag8.653 (ATCC, CRL 1580) с 50% PEG. Клетки высевали из расчета приблизительно 2×10^5 в плоскодонные титрационные микропланшеты с последующей инкубацией в течение двух недель в селективной среде, содержащей 20% фетальной сыворотки Clone, 18% кондиционированной среды "653", 5% Origen (IGEN), 4 mM L-глутамина, 1 mM пирувата натрия, 5 mM HEPES, 0,055 mM 2-меркаптоэтанол, 50 единиц/мл пенициллина, 50 мг/мл стрептомицина, 50 мг/мл гентамицина и 1X HAT (Sigma; HAT добавляли через 24 часа после слияния). После примерно двух недель клетки можно культивировать в среде, в которой HAT заменяли на HT. Затем индивидуальные лунки можно подвергать скринингу посредством ELISA в отношении человеческих моноклональных антител IgM и IgG. После наблюдения значительного роста гибридомы обычно среду можно отслеживать после 10-14 дней. Секретирующие антитела гибридомы можно пересеивать, снова подвергать скринингу и, если они все еще положительны в отношении IgG человека, то моноклональные антитела можно субклонировать по меньшей мере дважды путем предельного разведения. Затем стабильные субклоны можно культивировать *in vitro* с получением небольших количеств антител в среде для культивирования тканей для определения характеристик.

[0294] Чтобы очистить антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, выбранные гибридомы можно выращивать в двухлитровых колбах с перемешиванием для очистки антител. Супернатанты можно фильтровать и концентрировать перед проведением аффинной хроматографии с белком А-сефарозой (Pharmacia, Пискалавей, Нью-Джерси). Элюированный IgG можно проверять с помощью гель-электрофореза и высокоэффективной жидкостной хроматографии для подтверждения чистоты. Буферный раствор можно заменить на PBS и концентрацию можно определять с помощью OD₂₈₀ с применением коэффициента экстинкции 1,43. Антитела или антигенсвязывающие фрагменты можно разделить на аликвоты и хранить при -80°C.

[0295] Гибридомы, продуцирующие антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению можно получать, например, с применением способов,

описанных в данном документе.

Получение трансфектом, продуцирующих антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению

[0296] Антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению также можно получать в трансфектоме на основе клетки-хозяина с применением, например, комбинации подходящих методик рекомбинантной ДНК и способов трансфекции генов (например, Morrison, S. (1985) Science 229:1202, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0297] Например, для экспрессии антител или их антигенсвязывающих фрагментов молекулы ДНК, кодирующие частичные или полноразмерные легкие и тяжелые цепи, можно получать посредством стандартных методик молекулярной биологии (например, ПЦР-амплификации или клонирования кДНК с применением гибридомы, которая экспрессирует представляющее интерес антитело), и молекулы ДНК можно вставлять в векторы экспрессии так, чтобы гены были функционально связаны с последовательностями контроля транскрипции и трансляции. Предусматривается, что в данном контексте термин "функционально связанный" означает, что ген антитела лигирован в вектор так, чтобы последовательности контроля транскрипции и трансляции в пределах вектора выполняли свою предусмотренную функцию регуляции транскрипции и трансляции гена антитела. Вектор экспрессии и последовательности контроля экспрессии выбирают таким образом, чтобы они были совместимы с используемой экспрессирующей клеткой-хозяином. Ген легкой цепи антитела и ген тяжелой цепи антитела могут быть вставлены в отдельные векторы или оба гена могут быть вставлены в один и тот же вектор экспрессии. Гены антитела вставляют в вектор экспрессии с помощью стандартных способов (например, лигирования комплементарных сайтов рестрикции на фрагменте гена антитела и векторе или лигирование тупых концов при отсутствии сайтов рестрикции). Вариабельные области легкой и тяжелой цепей антител, описанных в данном документе, можно применять для создания генов полноразмерных антител любого изотипа антител путем их вставки в векторы экспрессии, уже кодирующие константные области тяжелой цепи и легкой цепи требуемого изотипа, так, чтобы сегмент V_H функционально связывался с сегментом(-ами) CH в пределах вектора, а сегмент V_L функционально связывался с сегментом CL в пределах вектора. В качестве дополнения или альтернативы рекомбинантный вектор экспрессии может кодировать сигнальный пептид, который облегчает секрецию цепи антитела из клетки-хозяина. Ген цепи антитела можно клонировать в вектор так, чтобы сигнальный пептид был связан в рамке считывания с аминоконцом гена цепи антитела. Сигнальный пептид может представлять собой сигнальный пептид иммуноглобулина или гетерологичный сигнальный пептид (т. е. сигнальный пептид из белка, отличного от иммуноглобулина).

[0298] В дополнение к генам цепи антитела рекомбинантные векторы экспрессии по настоящему изобретению содержат регуляторные последовательности, которые контролируют экспрессию генов цепи антитела в клетке-хозяине. Подразумевается, что

термин "регуляторная последовательность" включает промоторы, энхансеры и другие элементы контроля экспрессии (например, сигналы полиаденилирования), которые контролируют транскрипцию или трансляцию генов цепей антитела. Такие регуляторные последовательности описаны, например, в Goeddel (Gene Expression Technology; Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA 1990, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Специалистам в данной области техники будет понятно, что конструкция вектора экспрессии, включая подбор регуляторных последовательностей, может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, подлежащей трансформации, уровень экспрессии требуемого белка и т. д. Регуляторные последовательности для экспрессии в клетке-хозяине, являющейся клеткой млекопитающих, включают вирусные элементы, которые управляют высокими уровнями экспрессии белка в клетках млекопитающих, такие как промоторы и/или энхансеры, полученные из цитомегаловируса (CMV), вируса обезьян 40 (SV40), аденовируса (например, основной поздний промотор аденовируса (AdMLP)) и вируса полиомы. В качестве альтернативы можно использовать невирусные регуляторные последовательности, такие как промотор гена убиквитина или промотор гена Р-глобина. Кроме того, используются регуляторные элементы, составленные из последовательностей из различных источников, такие как промоторная система SRa, которая содержит последовательности из раннего промотора SV40 и длинного концевой повтора Т-лимфотропного вируса человека 1 типа (Takebe, Y. et al., 1988 Mol. Cell. Biol. 8:466-472; содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0299] В дополнение к генам цепей антитела и регуляторным последовательностям рекомбинантные векторы экспрессии по настоящему изобретению могут содержать дополнительные последовательности, такие как последовательности, которые контролируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (например, точки начала репликации) и гены селективируемого маркера. Гены селективируемого маркера облегчают отбор клеток-хозяев, в которые был введен вектор (см., например, патенты США №№ 4399216, 4634665 и 5179017, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Например, как правило, гены селективируемого маркера обеспечивают у клетки-хозяина, в которую был введен вектор, устойчивость к лекарственным средствам, таким как G418, гигромицин или метотрексат. Гены селективируемого маркера включают ген дигидрофолатредуктазы (DHFR) (для применения в dhfr-клетках-хозяевах с отбором/амплификацией с помощью метотрексата) и ген neo (для отбора с помощью G418).

[0300] Для экспрессии легкой и тяжелой цепей вектор(-ы) экспрессии, кодирующий(-ие) тяжелую и легкую цепи, трансфицируют в клетку-хозяина посредством стандартных методик. Предполагается, что различные формы термина "трансфекция" охватывают множество методик, обычно применяемых для введения экзогенной ДНК в прокариотическую или эукариотическую клетку-хозяина, например, электропорацию, осаждение с фосфатом кальция, трансфекцию с DEAE-декстраном и т. п. Теоретически

возможно экспрессировать антитела по настоящему изобретению либо в прокариотических, либо в эукариотических клетках-хозяевах. Экспрессия антител в эукариотических клетках, в частности в клетках-хозяевах млекопитающих, приводится потому, что такие эукариотические клетки, и в частности клетки млекопитающих, с большей вероятностью, чем прокариотические клетки соберут и секретируют правильно свернутое и иммунологически активное антитело. Сообщалось, что прокариотическая экспрессия генов антитела является неэффективной для продуцирования активного антитела с высокими выходами (Boss, M.A. and Wood, C.R., 1985 Immunology Today 6:12-13, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0301] Клетки-хозяева, являющиеся клетками млекопитающих, которые предназначены для экспрессии антител по настоящему изобретению, описаны в другом разделе данного документа. В случае если рекомбинантные векторы экспрессии, кодирующие гены антитела, вводят в клетки-хозяева, являющиеся клетками млекопитающих, антитела получают посредством культивирования клеток-хозяев в течение периода времени, достаточного для обеспечения возможности экспрессии антитела в клетках-хозяевах или секреции антитела в среду для культивирования, в которой выращивают клеток-хозяев. Антитела могут быть выделены из среды для культивирования с применением стандартных способов очистки белка. Соответственно, в настоящем изобретении представлен способ получения антитела к NPR1 по настоящему изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента, предусматривающий культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению и выделение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

ПУТИ ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Способы лечения

[0302] В данном документе представлены способы лечения заболевания, ассоциированного с потерей функции NPR1, с применением антител к NPR1 или их антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе (например, антитела или группы антител, определенных в таблице 2, таблице 3 или таблице 4). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть выбраны из WW01_LALA, WW03_LALA, WW05_LALA, WW06_LALA, XX01_LALA, XX01_DAPA, XX01_N30S_DAPA, XX03_LALA, XX04_LALA, XX06_LALA, XX06_DAPA, XX07_LALA, XX08_LALA, XX08_DAPA, XX08_N30S_DAPA, XX08_N30Q_DAPA, XX09_LALA, XX11_LALA, XX12_LALA, XX13_LALA, XX14_LALA, XX15_LALA, XX15_DAPA, XX16_LALA, XX16_DAPA, XX17_LALA, XX17_DAPA, XX18_LALA, XX18_DAPA, XX19_LALA, XX19_DAPA, XX20_LALA, XX20_DAPA, YY01_LALA, YY02_LALA, YY03_LALA, YY04_LALA, YY05_LALA, YY06_LALA, YY07_LALA, ZZ05_LALA, ZZ12_LALA, ZZ13_LALA, ZZ14_LALA, ZZ15_LALA, ZZ16_LALA и ZZ17_LALA.

[0303] В некоторых вариантах осуществления антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент могут быть выбраны из WW01_LALA, WW03_LALA, XX01_LALA, XX01_DAPA, XX01_N30S_DAPA, XX03_LALA, XX04_LALA, XX06_LALA, XX06_DAPA, XX07_LALA, XX08_LALA, XX08_DAPA, XX08_N30S_DAPA, XX08_N30Q_DAPA, XX09_LALA, XX11_LALA, XX12_LALA, XX13_LALA, XX14_LALA, XX15_LALA, XX15_DAPA, XX16_LALA, XX16_DAPA, XX17_LALA, XX17_DAPA, XX18_LALA, XX18_DAPA, XX19_LALA, XX19_DAPA, XX20_LALA, XX20_DAPA, YY01_LALA, YY03_LALA, YY04_LALA, ZZ12_LALA и ZZ13_LALA. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть выбраны из WW05_LALA, WW06_LALA, YY05_LALA, YY06_LALA, YY07_LALA, ZZ05_LALA, ZZ14_LALA и ZZ16_LALA. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут представлять собой XX16_DAPA. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут представлять собой XX16_LALA.

[0304] В некоторых вариантах осуществления заболевание, ассоциированное с потерей функции NPR1, представляет собой сердечно-сосудистое нарушение. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковой и желудочковой аритмии, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI). В некоторых вариантах осуществления заболевание, ассоциированное с потерей функции NPR1, представляет собой сердечную недостаточность, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертензию, преэклампсию, астму, глаукому или синдром высвобождения цитокинов. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острую декомпенсированную сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка. В некоторых вариантах осуществления гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий. В некоторых вариантах осуществления гипертензия выбрана из резистентной гипертензии и гипертензивной болезни сердца.

[0305] В некоторых вариантах осуществления заболевание, ассоциированное с потерей функции NPR1, представляет собой нарушение со стороны почек. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны почек выбрано из диабетической

почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD).

[0306] NPR1-связанные нарушения также включают любые другие нарушения, который непосредственно или опосредованно ассоциированы с аномальной активностью и/или экспрессией NPR1. В данном документе представлены также способы лечения NPR1-связанного нарушения, непосредственно или опосредованно ассоциированного с аномальной активностью и/или экспрессией NPR1, с применением антител к NPR1 или антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе (например, из таблицы 2, таблицы 3 или таблицы 4, таких как XX16_DAPA или XX16_LALA).

[0307] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения нежелательного состояния, заболевания или нарушения, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента, раскрытых в данном документе, для лечения нежелательного состояния, заболевания или нарушения, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело или антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в данном документе, для применения в способе лечения нежелательного состояния, заболевания или нарушения, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено антитело или антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения нежелательного состояния, заболевания или нарушения, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида. Такие состояния, заболевания и нарушения включают без ограничения сердечно-сосудистые нарушения (например, гипертензию, заболевание периферических артерий, сердечную недостаточность (включая без ограничения сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечную недостаточность после острого инфаркта миокарда или острую декомпенсированную сердечную недостаточность), заболевание коронарных артерий (CAD), ишемическую болезнь сердца (IHD), митральный стеноз и регургитацию, стенокардию, гипертрофическую кардиомиопатию (например, гипертрофию желудочка), диабетическую

кардиомиопатию, наджелудочковые и желудочковые аритмии, сердечную аритмию, фибрилляцию предсердий (AF), выявленную впервые фибрилляцию предсердий, рецидивирующую фибрилляцию предсердий, фиброз миокарда, трепетание предсердий, неблагоприятное ремоделирование сосудов, стабилизацию бляшек или инфаркт миокарда (МИ)), гипертензию (например, резистентную гипертензию, гипертензивную болезнь сердца, легочную гипертензию, гипертензию легочных артерий, изолированную систолическую гипертензию, резистентную гипертензию или гипертензию легочных артерий), преэклампсию, астму, глаукому, синдром высвобождения цитокинов и/или нарушение со стороны почек (например, диабетическую почечную недостаточность, недиабетическую почечную недостаточность, почечную недостаточность, диабетическую нефропатию, недиабетическую нефропатию, острое повреждение почек, контраст-индуцированную нефропатию, нефротический синдром, гломерулонефрит, склеродермию, гломерулосклероз, протеинурию при первичном заболевании почек, реноваскулярную гипертензию, диабетическую ретинопатию и терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальную дисфункцию, диастолическую дисфункцию, фиброз почек и поликистозную болезнь почек (PKD)).

[0308] В некоторых вариантах осуществления такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с тем же эпитопом, что и одно из антител, описанных в данном документе. Например, такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с тем же эпитопом, что и XX16. В другом варианте осуществления такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с тем же эпитопом, что и WW03. В другом варианте осуществления такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с тем же эпитопом, что и WW06.

[0309] Все вышеуказанные варианты осуществления способов защиты или лечения в соответствии с настоящим изобретением в равной степени применимы к:

- применению любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для применения в соответствии с настоящим изобретением,
- применению любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением,
- любому из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, для применения в соответствии с настоящим изобретением,
- фармацевтическим композициям, содержащим любое из антител или

антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, для применения в соответствии с настоящим изобретением,

- применению фармацевтических композиций, содержащих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением и

- применению фармацевтических композиций, содержащих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для применения в соответствии с настоящим изобретением.

Виды комбинированной терапии

[0310] Различные виды лечения, описанные выше, можно комбинировать с другими партнерами по лечению или терапевтическими средствами, такими как современный стандарт терапии заболевания, ассоциированного с потерей функции NPR1, например, современный стандарт терапии одного или нескольких заболеваний или нарушений, рассмотренных в данном документе. Например, антитела к NPR1 или их антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно комбинировать с одним или несколькими из ингибитора ACE (ангиотензинпревращающий фермент), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, бета-блокатора, диуретика, блокатора кальциевых каналов, сердечного гликозида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) или их комбинации. В качестве неограничивающего набора примеров антител к NPR1 или его антигенсвязывающий фрагмент можно комбинировать с дополнительным терапевтическим средством, выбранным из эналаприла, беназеприла, каптоприла, фозиноприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла, трандолаприла, валсартана, азилсартана, кандесартана, эпросартана, ирбесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, сакубитрила, бисопролола, карведилола, пропанолаола, метопролола, метопролола тартрата, метопролола сукцината, тиазидных диуретиков, петлевых диуретиков, калийсберегающих диуретиков, амлодипина, клеvidипина, дилтиазема, фелодипина, исрадипина, никардипина, нифедипина, нисолдипина, верапамила, гликозида наперстянки, канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина и их комбинаций. Иллюстративные диуретики и гликозиды наперстянки включают без ограничения хлортиазид, хлорталидон, гидрохлортиазид, индапамид, метолазон, буметанид, этакриновую кислоту, фуросемид, торасемид, амилорид, эплеренон, спиронолактон, триамтерен, дигоксин и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антитела к NPR1 или их антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно комбинировать с ингибитором ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNi), таким как комбинация сакубитрила и валсартана (например, Entresto®). В некоторых вариантах осуществления антитела к NPR1 или их антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно комбинировать с одним или несколькими из кортикостероида (например, ингаляционного кортикостероида, такого как флутиказон, будесонид, мометазон, беклометазон, циклесонид или флутиказон

фуроат; или перорального или внутривенного кортикостероида, такого как преднизон или метилпреднизолон), модификатора лейкотриенов (например, монтелукаста, зафирлукаста или zileutона), бронходилататора (например, бета-агониста длительного действия (например, сальметерола или формотерола), бета-агониста короткого действия (например, альбутерола или левальбутерола), теофиллина или ипратропия) или их комбинациями (например, комбинацией флутиказона и сальметерола, комбинацией будесонида и формотерола или комбинацией формотерола и мометазона). В некоторых вариантах осуществления антитела к NPR1 или их антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно комбинировать с одним или несколькими из антагониста бета-адренорецептора (например, тимолола, левобунолола, метипранолола, картеолола или бетаксолола), ингибитора угольной ангидразы (например, ацетазоламида, дорзоламида, бринзоламида или метазоламида), агониста альфа-2-адренорецепторов (например, бримонидина или апраклонидина), парасимпатомиметика (например, холиномиметиков, подобных пилокарпину), аналога простагландинов (например, латанопроста, латанопростина, бунота, травопроста, биматопроста или талфупроста), ингибитора rho-киназы (например, нетарсудила или рипасудила) или их комбинаций (например, комбинации ингибитора rho-киназы и латанопроста).

[0311] Соответственно, способы лечения заболевания, ассоциированного с потерей функции NPR1, описанного в данном документе, могут дополнительно включать введение субъекту, нуждающемуся в лечении, второго средства.

[0312] Термин "комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной стандартной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, при котором антитело к NPR1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, которое рассматривается ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут вводиться независимо в одно время или по отдельности в пределах временных интервалов, в частности, если данные временные интервалы обеспечивают то, что партнеры по комбинации демонстрируют совместный, например синергетический, эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или предоставлены по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до требуемой дозы перед введением. Подразумевается, что используемые в данном документе термины "совместное введение" или "комбинированное введение" и т. п. охватывают введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и подразумевается, что они включают схемы лечения, в которых средства необязательно вводятся посредством одного и того же пути введения и/или в одно и то же время. Используемый в данном документе термин "фармацевтический комбинация" означает продукт, который получен за счет смешивания или комбинирования нескольких терапевтических средств, и он включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что

оба терапевтических средства, например соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту одновременно в виде единого объекта или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту как отдельные объекты, или одновременно, или параллельно, или последовательно без конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к "коктейльной терапии", например введению трех или более терапевтических средств.

[0313] Используемый в данном документе термин "фармацевтическая комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной стандартной лекарственной форме, либо к нефиксированной комбинации или набору из частей для комбинированного введения, при этом два или более терапевтических средств можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов, в частности, если данные временные интервалы обеспечивают то, партнеры по комбинации демонстрируют совместный, например синергетический, эффект.

[0314] Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение данных терапевтических средств практически одновременно, как, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до требуемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтических средств последовательно, или приблизительно в одно и то же время, или в разные моменты времени. В любом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Фармацевтические композиции, дозировки и способы введения

[0315] В данном документе также представлены композиции, например фармацевтические композиции, для применения в лечении ассоциированного с NPR1 заболевания. Такие композиции включают одно или несколько антител к NPR1 или их антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, и могут включать фармацевтически приемлемый носитель. Такие композиции могут дополнительно включать другое средство, например, современный стандарт терапии для заболевания, которое подлежит лечению.

[0316] Фармацевтические композиции, как правило, включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, которые не вызывают

значительное раздражение у субъекта и не подавляют биологическую активность и свойства введенного антитела к NPR1 или антигенсвязывающего фрагмента и/или любого дополнительного терапевтического средства в композиции. Фармацевтически приемлемый носители могут усиливать или стабилизировать композицию или могут использоваться для облегчения получения композиции. Фармацевтически приемлемые носители могут включать солевой раствор, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие всасывание, и т. п., совместимые с фармацевтическим введением. В любой из данных составов также можно включать адъювант. Фармацевтические композиции, как правило, составляют таким образом, чтобы они были совместимы с предполагаемым путем их введения. Примеры путей введения включают парентеральное (например, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное), пероральное, внутричерепное, интратекальное или интраназальное (например, ингаляция), внутрикожное, подкожное или чресслизистое введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены для доставки антител к NPR1 или их антигенсвязывающих фрагментов с пересечением гематоэнцефалического барьера. Фразы "физиологически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый носитель" могут использоваться взаимозаменяемо.

[0317] Используемый в данном документе термин "вспомогательное вещество" относится к инертному веществу, добавляемому в фармацевтическую композицию для дополнительного облегчения введения активного ингредиента. Составы для парентерального введения, например, могут содержать такие вспомогательные вещества, как стерильная вода или солевой раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, растительные масла или гидрогенизированные нафталины. Другие иллюстративные вспомогательные вещества включают без ограничения бикарбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, частицы на основе сополимера этилена и винилацетата и поверхностно-активные вещества, включая, например, полисорбат 20.

[0318] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить посредством разнообразных способов, известных в данной области техники. Путь и/или способ введения могут варьироваться в зависимости от требуемых результатов. В некоторых вариантах осуществления введение является интравитреальным, внутривенным, внутримышечным, внутрибрюшинным или подкожным. Фармацевтически приемлемый носитель должен быть подходящим для интравитреального, внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например посредством инъекции или инфузии). В зависимости от пути введения активное(-ые) соединение(-я), т. е. антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент и необязательно дополнительное терапевтическое средство, может(-гут) быть покрыто(-ы) материалом для защиты соединения(-й) от действия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение(-я).

[0319] Как правило, терапевтически эффективную дозу или эффективную дозу антител к NPR1 или антигенсвязывающих фрагментов используют в фармацевтических композициях по настоящему изобретению. Антител к NPR1 или антигенсвязывающие фрагменты можно составлять в фармацевтически приемлемые лекарственные формы посредством общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники.

[0320] Способы составления подходящих фармацевтических композиций, известны в данной области техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st ed., 2005; и книги из серии Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY), содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки с данной целью. Например, растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекции, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Препарат для парентерального введения можно заключить в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы многоразового использования, сделанные из стекла или пластика.

[0321] Схемы введения доз для антител к NPR1 и антигенсвязывающих фрагментов с дополнительным терапевтическим средством или без него могут быть скорректированы для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, одну болюсную дозу одного или обоих средств можно вводить в одно время, несколько разделенных доз можно вводить в течение предварительно определенного периода времени или дозу одного или обоих средств можно пропорционально снижать или увеличивать согласно потребностям терапевтической ситуации. В случае любого конкретного субъекта специфические схемы введения доз могут быть скорректированы с течением времени в соответствии с потребностями индивида и профессиональным решением лечащего врача. Парентеральные композиции можно составлять в виде стандартной лекарственной формы для облегчения введения и однородности введения доз. Используемая в данном документе "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для субъектов, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

[0322] "Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения благоприятных или требуемых результатов. Например, терапевтическое

количество представляет собой такое количество, при котором достигается требуемый терапевтический эффект. Данное количество может быть таким же, как и профилактически эффективное количество, которое представляет собой количество, необходимое для предупреждения начала проявления заболевания или симптомов заболевания, или отличным от него. Эффективное количество можно вводить посредством одного или нескольких введений, применений или дозировок. "Терапевтически эффективное количество" терапевтического соединения (т. е. эффективная доза) зависит от выбранных терапевтических соединений. Специалист в данной области техники (такой как врач) поймет, что на дозировку и временные рамки, требуемые для эффективного лечения субъекта, могут влиять определенные факторы, в том числе без ограничения тяжесть заболевания или нарушения, предыдущие виды лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и наличие других заболеваний. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством терапевтических соединений, описанных в данном документе, может включать одну процедуру лечения или курс лечения.

[0323] Дозировку, токсичность и терапевтическую эффективность терапевтических соединений можно определять посредством стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или у экспериментальных животных, например, для определения LD50 (дозы, проявляющей летальность у 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение LD50/ED50. Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Хотя соединения, которые демонстрируют токсичные побочные эффекты, можно применять, но следует позаботиться о разработке системы доставки, которая направляет такие соединения в очаг поражения ткани, с целью сведения к минимуму потенциального повреждения неинфицированных клеток и снижения таким образом побочных эффектов.

[0324] Схемы введения доз для антител к NPR1 и антигенсвязывающих фрагментов отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим средством могут быть скорректированы для обеспечения оптимального требуемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, одну болюсную дозу одного или обоих средств можно вводить в одно время, несколько разделенных доз можно вводить в течение предварительно определенного периода времени или дозу одного или обоих средств можно пропорционально снижать или увеличивать согласно потребностям терапевтической ситуации. В случае любого конкретного субъекта специфические схемы введения доз могут быть скорректированы с течением времени в соответствии с потребностями индивида и профессиональным решением лечащего врача. Парентеральные композиции можно составлять в виде стандартной лекарственной формы для облегчения введения и однородности введения доз. Используемая в данном документе "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам,

подходящим в качестве единичных дозировок для субъектов, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

[0325] Значения дозировки для композиций, содержащих антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент и/или любое(-ые) дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а), можно выбирать на основе уникальных характеристик активного(-ых) соединения(-й) и конкретного терапевтического эффекта, который требуется достигнуть. Врач или ветеринар может начинать введение доз антител по настоящему изобретению, используемых в фармацевтической композиции, с уровней, более низких, чем уровни, которые необходимы для достижения требуемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до тех пор, пока не будет достигнут требуемый эффект. В целом, эффективные дозы композиций по настоящему изобретению для лечения ожирения или другого нарушения, описанного в данном документе, могут варьироваться в зависимости от множества разных факторов, включая средства введения, сайт-мишень, физиологическое состояние пациента, от того, является ли пациент человеком или животным, от других вводимых лекарственных препаратов и от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Выбранный уровень дозировки также может зависеть от ряда фармакокинетических факторов, в том числе активности конкретных используемых композиций по настоящему изобретению или их присутствия в форме сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза пациента, подлежащего лечению, и подобных факторов. Дозировки для лечения можно подбирать для оптимизации безопасности и эффективности.

НАБОРЫ

[0326] Также в данном документе представлены наборы, включающие одну или несколько композиций, представленных в данном документе (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в таблице 2, таблице 3 или таблице 4), и инструкции для применения. Инструкции для применения могут включать инструкции для проведения диагностики или лечения ассоциированного с NPR1 заболевания. Наборы, представленные в данном документе, можно применять в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Специалистам в данной области техники будут известны другие подходящие пути применения наборов, представленных в данном документе, и они смогут использовать эти наборы для таких путей применения. Наборы, представленные в данном документе, также могут содержать оболочку почтового отправления (например, конверт с предварительно оплаченным почтовым сбором или почтовую упаковку), которая может использоваться для возвращения образца для анализа, например, в лабораторию. Набор может содержать один или несколько контейнеров для

образца или образец может находиться в стандартном флаконе для сбора крови. Набор также может содержать одно или несколько из формы информированного согласия, формы заявки на тестирование и инструкций по применению набора в способе, описанном в данном документе. Способы применения таких наборов также включены в данный документ. Одна или несколько из форм (например, форма заявки на тестирование) и контейнер, содержащий образец, могут быть закодированы, например, штрих-кодом для идентификации субъекта, который предоставил образец.

[0327] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и пунктами формулы изобретения, который являются иллюстративными и не подразумевают дополнительное ограничение. Специалисту в данной области техники будут понятны многие способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, которые можно применять при получении описанных композиций и осуществлении способов на практике. Такие эквиваленты находятся в пределах объема настоящего раскрытия и формулы изобретения. Содержание всех ссылочных документов, включая выданные патенты и опубликованные заявки на патенты, цитируемые на всем протяжении данной заявки настоящим включены посредством ссылки.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0328] Более подробно, в настоящем изобретении представлены следующие варианты осуществления.

Вариант осуществления 1. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые (i) связываются с рецептором-1 натрийуретического пептида (NPR1) и (ii) способны активировать NPR1 в отсутствие предсердного натрийуретического пептида (ANP).

Вариант осуществления 2. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 1, которые не связываются с рецептором натрийуретического пептида 2 (NPR2) и/или рецептором натрийуретического пептида 3 (NPR3) и/или не активируют их.

Вариант осуществления 3. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которые связываются с (a) NPR1 человека и (b) NPR1 мыши и/или NPR1 крысы.

Вариант осуществления 4. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которые связываются с (a) NPR1 человека и (b) NPR1 яванского макака.

Вариант осуществления 5. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-4, которые являются не конкурирующими с ANP.

Вариант осуществления 6. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из

вариантов осуществления 1, 2 или 4, которые являются конкурирующими с ANP.

Вариант осуществления 7. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, которые способны стабилизировать комплекс ANP-NPR1.

Вариант осуществления 8. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 9. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7 или 8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере два аминокислотных остатка в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 10. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7 или 8 аминокислотных остатков в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 11. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-10, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-111 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 12. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-11, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-103 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 13. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 105-111 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 14. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-13, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 2, 3 или 4 аминокислотных остатка в пределах аминокислот 105-111 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 15. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий

фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-14, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с конформационным эпитопом NPR1 человека, и где конформационный эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 99-103 из SEQ ID NO: 1, (ii) 105-111 из SEQ ID NO: 1, (iii) 131-134 из SEQ ID NO: 1, и дополнительно связываются с аминокислотой 375 и/или 378 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 16. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 8-14, где эпитоп представляет собой конформационный эпитоп, и где конформационный эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из аминокислот 33, 34, 76, 82 и 104 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 17. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 15, где конформационный эпитоп дополнительно содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из аминокислот 33, 34, 76, 82, 104, 374 и 375 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 18. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-17, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 82, 102, 103, 105, 106, 109, 132 и 375 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 19. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-18, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 34, 82, 102, 103, 105, 106, 107, 109, 132, 133, 375 и 378 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 20. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-18, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 79, 82, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 131, 132 и 375 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 21. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4 или 6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 188-219 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 22. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 21, где антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, содержащим по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или 7 аминокислот в пределах аминокислот 188-219 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 23. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21 или 22, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с конформационным эпитопом в пределах NPR1, и где конформационный эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1, (ii) 201-208 из SEQ ID NO: 1, (iii) 215-238 из SEQ ID NO: 1 и (iv) 294-297 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 24. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 21-23, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 188, 192, 194, 197, 201, 208 и 219 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 25. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 21-24, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 188, 192, 194, 197, 201, 208, 219 и 295 из SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 26. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5 или 7-20, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR одной из групп не конкурирующих с ANP антител, описанных в таблице 3 или таблице 4.

Вариант осуществления 27. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6 или 21-25, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR одной из групп не конкурирующих с ANP антител, описанных в таблице 3 или таблице 4.

Вариант осуществления 28. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7-20 или 26, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой WW01_LALA, WW03_LALA,

XX01_LALA, XX01_DAPA, XX01_N30S_DAPA, XX03_LALA, XX04_LALA, XX06_LALA, XX06_DAPA, XX07_LALA, XX08_LALA, XX08_DAPA, XX08_N30S_DAPA, XX08_N30Q_DAPA, XX09_LALA, XX11_LALA, XX12_LALA, XX13_LALA, XX14_LALA, XX15_LALA, XX15_DAPA, XX16_LALA, XX16_DAPA, XX17_LALA, XX17_DAPA, XX18_LALA, XX18_DAPA, XX19_LALA, XX19_DAPA, XX20_LALA, XX20_DAPA, YY01_LALA, YY03_LALA, YY04_LALA, ZZ12_LALA и ZZ13_LALA.

Вариант осуществления 29. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21-25 или 27, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой WW05_LALA, WW06_LALA, YY05_LALA, YY06_LALA, YY07_LALA, ZZ05_LALA, ZZ14_LALA и ZZ16_LALA.

Вариант осуществления 30. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7-20, 26 или 28, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(а) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28; HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой S или E, X_3 представляет собой D или K, X_4 представляет собой S или N, X_5 представляет собой I или T, и X_6 представляет собой Y или F; HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30; LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41; LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42; и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); где Y_1 представляет собой M или Q, Y_2 представляет собой S, E, T или I, Y_3 представляет собой Y или W, Y_4 представляет собой E, V, R, A, T или M, и Y_5 представляет собой K, V, R или A;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 31; HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой S или E, X_3 представляет собой D или K, X_4 представляет собой S или N, X_5 представляет собой I или T, и X_6 представляет собой Y или F; HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30; LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41; LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42, и

LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); где Y_1 представляет собой М или Q, Y_2 представляет собой S, E, T или I, Y_3 представляет собой Y или W, Y_4 представляет собой E, V, R, A, T или M, и Y_5 представляет собой K, V, R или A;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 32, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1SX_2GX_3Y$ (SEQ ID NO: 431), где X_1 представляет собой S или E, X_2 представляет собой D или K, или X_3 представляет собой S или N, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 44, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 45, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1Y_2Y_3Y_4PR$ (SEQ ID NO: 432); где Y_1 представляет собой S, E, T или I, Y_2 представляет собой Y или W, Y_3 представляет собой E, V, R, A, T или M, и Y_4 представляет собой K, V, R или A; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 34, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $IX_1SX_2GX_3YX_4$ (SEQ ID NO: 433), где X_1 представляет собой S или E, X_2 представляет собой D или K, X_3 представляет собой S или N, и X_4 представляет собой I или T, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 36, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 47, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 45, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4Y_5PRT$ (SEQ ID NO: 430); где Y_1 представляет собой М или Q, Y_2 представляет собой S, E, T или I, Y_3 представляет собой Y или W, Y_4 представляет собой E, V, R, A, T или M, и Y_5 представляет собой K, V, R или A;

(b) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28; HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой S или E, X_3 представляет собой D или K, X_4 представляет собой S или N, X_5 представляет собой I или T, и X_6 представляет собой Y или F; HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30; LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41; LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42; и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); где Y_1 представляет собой S, E, T или I, Y_2 представляет собой V, R, A, T или M, и Y_3 представляет собой K, V, R или A;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

NO: 17, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 18, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 19;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 7, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SISY_1SGY_2Y_3TYYADSVKG$ (SEQ ID NO: 442), где Y_1 представляет собой S или G, Y_2 представляет собой S или Q, и Y_3 представляет собой S или N, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 6, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 17, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 18, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 19;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1TH$ (SEQ ID NO: 438), где X_1 представляет собой N, S или Q, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SY_1SGY_2Y_3$ (SEQ ID NO: 443), где Y_1 представляет собой S или G, Y_2 представляет собой S или Q, и Y_3 представляет собой S или N, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 6, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 20, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 21, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 22; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1THY$ (SEQ ID NO: 440), где X_1 представляет собой N, S или Q, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $ISY_1SGY_2Y_3T$ (SEQ ID NO: 444), где Y_1 представляет собой S или G, Y_2 представляет собой S или Q, и Y_3 представляет собой S или N, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 12, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 23, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 21, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 19;

(f) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 445), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, X_3 представляет собой W или Y, X_4 представляет собой I или L, и X_5 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), где Y_1 представляет собой S или N, Y_2 представляет собой K или H, Y_3 представляет собой S, Q или H, Y_4 представляет собой G или A, Y_5 представляет собой S, H или L, Y_6 представляет собой T или K, и Y_7 представляет собой Y, K или R, HCDR3

содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 447), где X_1 представляет собой S, K или R, X_2 представляет собой W или Y, X_3 представляет собой I или L, и X_4 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), где Y_1 представляет собой S или N, Y_2 представляет собой K или H, Y_3 представляет собой S, Q или H, Y_4 представляет собой G или A, Y_5 представляет собой S, H или L, Y_6 представляет собой T или K, и Y_7 представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFX_1FSX_2Y (SEQ ID NO: 448), где X_1 представляет собой S или T, и X_2 представляет собой S, K или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), где Y_1 представляет собой K или H, Y_2 представляет собой S, Q или H, Y_3 представляет собой G или A, и Y_4 представляет собой S, H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, и X_3 представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), где Y_1 представляет собой K или H, Y_2 представляет собой S, Q или H, Y_3 представляет собой G или A, Y_4 представляет собой S, H или L, и Y_5 представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID

NO: 239;

(g) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 445), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, X_3 представляет собой W или Y, X_4 представляет собой I или L, и X_5 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, Y_4 представляет собой T или K, и Y_5 представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 447), где X_1 представляет собой S, K или R, X_2 представляет собой W или Y, X_3 представляет собой I или L, и X_4 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, Y_4 представляет собой T или K, и Y_5 представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFX_1FSX_2Y (SEQ ID NO: 448), где X_1 представляет собой S или T, и X_2 представляет собой S, K или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $HQY_1Y_2Y_3E$ (SEQ ID NO: 456), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, и Y_3 представляет собой H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, и X_3 представляет собой W или Y, HCDR2 содержит

или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде IHQY₁Y₂Y₃EY₄ (SEQ ID NO: 458), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, Y₃ представляет собой H или L, и Y₄ представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(h) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁YX₂IX₃ (SEQ ID NO: 452), где X₁ представляет собой S или R, X₂ представляет собой W или Y, и X₃ представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁IY₂QY₃Y₄Y₅EY₆Y₇YVESVKG (SEQ ID NO: 446), где Y₁ представляет собой S или N, Y₂ представляет собой K или H, Y₃ представляет собой S, Q или H, Y₄ представляет собой G или A, Y₅ представляет собой S, H или L, Y₆ представляет собой T или K, и Y₇ представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), где X_1 представляет собой S или R, X_2 представляет собой W или Y, и X_3 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), где Y_1 представляет собой S или N, Y_2 представляет собой K или H, Y_3 представляет собой S, Q или H, Y_4 представляет собой G или A, Y_5 представляет собой S, H или L, Y_6 представляет собой T или K, и Y_7 представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁Y (SEQ ID NO: 455), где X₁ представляет собой S или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁QY₂Y₃Y₄E (SEQ ID NO: 449), где Y₁ представляет собой K или H, Y₂ представляет собой S, Q или H, Y₃ представляет собой G или A, и Y₄ представляет собой S, H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под

SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁YX₂ (SEQ ID NO: 457), где X₁ представляет собой S или R, и X₂ представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде IY₁QY₂Y₃Y₄EY₅ (SEQ ID NO: 451), где Y₁ представляет собой K или H, Y₂ представляет собой S, Q или H, Y₃ представляет собой G или A, Y₄ представляет собой S, H или L, и Y₅ представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239; или

(i) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁YX₂IX₃ (SEQ ID NO: 452), где X₁ представляет собой S или R, X₂ представляет собой W или Y, и X₃ представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SIHQY₁Y₂Y₃EY₄Y₅YVESVKG (SEQ ID NO: 453), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, Y₃ представляет собой H или L, Y₄ представляет собой T или K, и Y₅ представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), где X_1 представляет собой S или R, X_2 представляет собой W или Y, и X_3 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, Y_4 представляет собой T или K, и Y_5 представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

изложенной в виде GFTFSX₁Y (SEQ ID NO: 455), где X₁ представляет собой S или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде HQY₁Y₂Y₃E (SEQ ID NO: 456), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, и Y₃ представляет собой H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁YX₂ (SEQ ID NO: 457), где X₁ представляет собой S или R, и X₂ представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде IHQY₁Y₂Y₃EY₄ (SEQ ID NO: 458), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, Y₃ представляет собой H или L, и Y₄ представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239.

Вариант осуществления 31. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21-25, 27 или 29, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 310, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GX₁X₂X₃GX₄LGFDH (SEQ ID NO: 459), где X₁ представляет собой A или S, X₂ представляет собой V или L, X₃ представляет собой A или P, и X₄ представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GNSNRPY₁ (SEQ ID NO: 460), где Y₁ представляет собой S или N, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде QSYZ₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆Z₇V (SEQ ID NO: 461), где Z₁ представляет собой Y, D или G, Z₂ представляет собой T, S или A, Z₃ представляет собой S, P или F, Z₄ представляет собой S, T или P, Z₅ представляет собой H, S или R, Z₆ представляет собой G, S или F, и Z₇ представляет собой P, S или V;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

G, X₂ представляет собой S или T, X₃ представляет собой I или M, и X₄ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁ISY₂Y₃GY₄Y₅Y₆Y₇YAY₈SVKG (SEQ ID NO: 465), где Y₁ представляет собой A или S, Y₂ представляет собой A, S или G, Y₃ представляет собой S или H, Y₄ представляет собой G или Y, Y₅ представляет собой S или Y, Y₆ представляет собой T или A, Y₇ представляет собой Y, R или N, и Y₈ представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой I или M, и X_3 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1ISY_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7YAY_8SVKG$ (SEQ ID NO: 465), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой A, S или G, Y_3 представляет собой S или H, Y_4 представляет собой G или Y, Y_5 представляет собой S или Y, Y_6 представляет собой T или A, Y_7 представляет собой Y, R или N, и Y_8 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂Y (SEQ ID NO: 467), где X₁ представляет собой S или G, и X₂ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SY₁Y₂GY₃Y₄ (SEQ ID NO: 468), где Y₁ представляет собой A, S или G, Y₂ представляет собой S или H, Y₃ представляет собой G или Y, и Y₄ представляет собой S или Y, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂YA (SEQ ID NO: 469), где X₁ представляет собой S или G, и X₂ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ISY₁Y₂GY₃Y₄T (SEQ ID NO: 470), где Y₁ представляет собой S или G, Y₂ представляет собой S или H, Y₃ представляет собой G или

Y₁ и Y₄ представляет собой S или Y, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; или

(с) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂YAX₃X₄ (SEQ ID NO: 464), где X₁ представляет собой S или G, X₂ представляет собой S или T, X₃ представляет собой I или M, и X₄ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SISY₁Y₂GYYY₃Y₄YAY₅SVKG (SEQ ID NO: 471), где Y₁ представляет собой A или S, Y₂ представляет собой S или H, Y₃ представляет собой T или A, Y₄ представляет собой R или N, и Y₅ представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой I или M, и X_3 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKG$ (SEQ ID NO: 471), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой S или H, Y_3 представляет собой T или A, Y_4 представляет собой R или N, и Y_5 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂Y (SEQ ID NO: 467), где X₁ представляет собой S или G, и X₂ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SY₁Y₂GY (SEQ ID NO: 472), где Y₁ представляет собой A или S, и Y₂ представляет собой S или H, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂YA (SEQ ID NO: 469), где X₁ представляет собой S или G, и X₂ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ISY₁Y₂G (SEQ ID NO: 473), где Y₁ представляет собой A, S или G, и Y₂ представляет собой S или H, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339.

Вариант осуществления 32. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7-20, 26, 28 или 30, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(а) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 29, 119 и 190, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 43, 126, 134, 145, 172, 178 и 184; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 31, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 29, 119 и 190, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 43, 126, 134, 145, 172, 178 и 184; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 32, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 33, 120 и 191, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 44, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 45, и LCDR3 содержит

или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 46, 127, 135, 146, 173, 179 и 185; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 34, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 35, 121 и 192, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 36, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 47, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 45, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 43, 126, 134, 145, 172, 178 и 184;

[illegible]

LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 19; или

(с) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 226, 367 и 378, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 227, 368 и 379, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 229, 369 и 380, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 227, 368 и 379, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 32, 370 и 381, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 230, 371 и 382, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 34, 372 и 383, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 231, 373 и 384, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239.

Вариант осуществления 33. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21-25, 27, 29 или 31, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность

области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

[illegible]

(b) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 270 и 407, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 271, 389 и 408, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3

содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 273 и 409, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 271, 389 и 408, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 32 и 410, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 274, 390 и 411, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 275 и 412, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 276, 391 и 413, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339.

Вариант осуществления 34. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7-20, 26, 28, 30 или 32, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из:

(a) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(g) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(h) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(i) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3);

(j) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3);

(k) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(q) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3);

(r) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3);

(s) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(t) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(u) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(v) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3);

(w) (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(x) (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(y) (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(z) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272

(HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 285 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); или

(aa) (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 305 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3).

Вариант осуществления 35. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21-25, 27, 29, 31 или 33, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из:

(a) (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 70 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3);

(b) (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 94 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3);

(c) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348

(HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 362 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3);

(d) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3);

(e) (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3);

(f) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 325 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3);

(g) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); или

(h) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 356 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3).

Вариант осуществления 36. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7-20, 26, 28, 30, 32 или 34, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136;

(b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136;

(c) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128;

(d) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128;

(e) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147;

(f) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 147;

(g) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174;

(h) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174;

(i) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180;

последовательность под SEQ ID NO: 37, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 180;

(х) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186;

(у) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136;

(z) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174;

(aa) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24;

(bb) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 48;

(cc) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 374, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244;

(dd) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 385, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244;

(ee) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 233, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244;

(ff) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 278, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 287; или

(gg) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 300, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 306.

Вариант осуществления 37. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21-25, 27, 29, 31, 33 или 35, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72;

(b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 85, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 96;

(с) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363;

(d) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 392, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344;

(е) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 414, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344;

(f) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 316, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327;

(g) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 333, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344; или

(h) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 357.

Вариант осуществления 38. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, 7-20, 26, 28, 30, 32, 34 или 36, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138;

(b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138;

(с) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130;

(d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 130;

(е) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 149;

(f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID

(gg) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 387, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246;

(hh) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246;

(ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 280, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 289; или

(jj) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 308.

Вариант осуществления 39. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4, 6, 21-25, 27, 29, 31, 33, 35 или 37, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74;

(b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98;

(c) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365;

(d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 394, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346;

(e) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346;

(f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329;

(g) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346; или

(h) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359.

Вариант осуществления 40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-39, которые представляют собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, однодоменного антитела (dAb) и одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv), где необязательно антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, Fab', Fv, однодоменного антитела (dAb) и одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv).

Вариант осуществления 41. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-40, которые являются моноклональными.

Вариант осуществления 42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-41, которые являются полностью человеческими.

Вариант осуществления 43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-42, которые представляют собой IgG-антитело, которые необязательно представляют собой IgG1-антитело.

Вариант осуществления 44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-43, которые представляют собой IgG1-антитело, содержащее легкую каппа-цепь.

Вариант осуществления 45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-44, которые представляют собой полностью человеческое антитело изотипа IgG1 и содержат легкую каппа-цепь.

Вариант осуществления 46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-45, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат дополнительные модификации, описанные в данном документе, например, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат мутации в Fc-области, обозначаемые в соответствии с EU-индексом по Kabat, где мутации предусматривают по меньшей мере D265A и P329A; или где мутации предусматривают по меньшей мере L234A и L235A.

Вариант осуществления 47. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-40, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой: а) моноклональное; и/или b) полностью человеческое; и/или c) IgG-антитело, необязательно IgG1-антитело; и/или d) содержат легкую каппа-цепь; и/или e) содержат мутации в Fc-области, обозначаемые в соответствии с EU-индексом по Kabat, где необязательно мутации предусматривают по меньшей мере D265A и P329A; и/или f) содержат мутации в Fc-области, обозначаемые в соответствии с EU-индексом по Kabat, где необязательно мутации предусматривают по меньшей мере L234A и L235A.

Вариант осуществления 48. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-47, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются терапевтическими.

Вариант осуществления 49. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с тем же эпитопом на NPR1 человека, что и антитело или

антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-48.

Вариант осуществления 50. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые конкурируют за связывание с NPR1 человека с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вариантов осуществления 1-49.

Вариант осуществления 51. Выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, кодирующие аминокислотную последовательность антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-50.

Вариант осуществления 52. Вектор, содержащий выделенную(-ые) нуклеиновую(-ые) кислоту(-ы) по варианту осуществления 51.

Вариант осуществления 53. Клетка-хозяин, содержащая выделенную(-ые) нуклеиновую(-ые) кислоту(-ы) по варианту осуществления 51 или вектор по варианту осуществления 52.

Вариант осуществления 54. Способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-50, предусматривающий культивирование клетки-хозяина по варианту осуществления 53 в условиях, подходящих для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 54, где способ дополнительно предусматривает очистку антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

Вариант осуществления 56. Фармацевтическая композиция, содержащая очищенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, полученные с помощью способа по варианту осуществления 55 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 57. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 58. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 56 или 57 или комбинация, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50, где композиция дополнительно содержит дополнительное терапевтическое средство.

Вариант осуществления 59. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 58, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ACE (ангиотензинпревращающий фермент), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, бета-блокатора, диуретика, блокатора кальциевых каналов, сердечного гликозида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) и их комбинаций.

Вариант осуществления 60. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 58 или варианту осуществления 59, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из эналаприла, беназеприла, каптоприла, фозиноприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла, трандолаприла, валсартана, азилсартана, кандесартана, эпросартана, ирбесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, сакубитрила, бисопролола, карведилола, пропранолола, метопролола,

метопролола тартрата, метопролола сукцината, тиазидных диуретиков, петлевых диуретиков, калийсберегающих диуретиков, амлодипина, клевидипина, дилтиазема, фелодипина, исрадипина, никардипина, нифедипина, нисолдипина, верапамила, гликозида наперстянки, канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина и их комбинаций.

Вариант осуществления 61. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 58 или варианту осуществления 59, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из хлортиазида, хлорталидона, гидрохлортиазида, индапамида, метолазона, буметанида, этакриновой кислоты, фуросемида, торасемида, амилорида, эплеренона, спиронолактона, триамтерена, дигоксина и их комбинаций.

Вариант осуществления 62. Фармацевтическая композиция или комбинация по любому из вариантов осуществления 58-61, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNi).

Вариант осуществления 63. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 58, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из кортикостероида, модификатора лейкотриенов, бронходилататора и их комбинаций.

Вариант осуществления 64. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 63, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, циклесонида, флутиказона фуората, преднизона, метилпреднизолона, монтелукаста, зафирлукаста, zileutона, бета-агониста длительного действия, бета-агониста короткого действия, теофиллина и ипратропия, а также их комбинаций.

Вариант осуществления 65. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 63 или варианту осуществления 64, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из сальметерола, формотерола, альбутерола и левальбутерола, а также их комбинаций.

Вариант осуществления 66. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 58, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из антагониста бета-адренорецепторов, ингибитора угольной ангидразы, агониста альфа-2-адренорецепторов, парасимпатомиметика, аналога простагландинов, ингибитора rho-киназы и их комбинаций, и их комбинаций.

Вариант осуществления 67. Фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 66, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из тимолола, левобунолола, метипранолола, картеолола, бетаксолола, ацетазоламида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, бримонидина, апраклонидина, холиномиметика, латанопроста, латанопростина, бунода, травопроста, биматопроста, талфупроста, нетарсудила и рипасудила, а также их комбинаций.

Вариант осуществления 68. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 58, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ACE (ангиотензинпревращающий фермент), блокатора ангиотензиновых рецепторов

(ARB), ингибитора неприлизина, бета-блокатора, диуретика, блокатора кальциевых каналов, сердечного гликозида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i), ингибитора ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNi), кортикостероида, модификатора лейкотриенов, бронходилататора, антагонист бета-адренорецепторов, ингибитора угольной ангидразы, агониста альфа-2-адренорецепторов, парасимпатомиметика, аналога простагландинов, ингибитора rho-киназы и их комбинации.

Вариант осуществления 69. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 68, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из эналаприла, беназеприла, каптоприла, фозиноприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла, трандолаприла, валсартана, азилсартана, кандесартана, эпросартана, ирбесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, сакубитрила, биспролола, карведилола, пропанола, метопролола, метопролола тартрата, метопролола сукцината, тиазидных диуретиков, петлевых диуретиков, калийсберегающих диуретиков, амлодипина, клевидипина, дилтиазема, фелодипина, исрадипина, никардипина, нифедипина, нисолдипина, верапамила, гликозида наперстянки, канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эртуглифлозина, хлортиазида, хлорталидона, гидрохлортиазида, индапамида, метолазона, буметанида, этакриновой кислоты, фуросемида, торасемида, амилорида, эплеренона, спиронолактона, триамтерена, дигоксина, флутиказона, будесонида, мометазона, беклометазона, циклесонида, флутиказона фуората, преднизона, метилпреднизолона, монтелукаста, зафирлукаста, zileutона, бета-агониста длительного действия, бета-агониста короткого действия, теofilлина, ипратропия, сальметерола, формотерола, альбутерола и левальбутерола, тимолола, левобунолола, метипранолола, картеолола, бетаксолола, ацетазоламида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, бримонидина, апраклонидина, холиномиметика, латанопроста, латанопростина, бунота, травопроста, биматопрост, талфупроста, нетарсудила и рипасудила, а также их комбинаций.

Вариант осуществления 70. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты по варианту осуществления 51, вектор по варианту осуществления 52, клетка-хозяин по варианту осуществления 53 или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 56-69 для применения (i) в терапии, (ii) в качестве лекарственного препарата или (iii) в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания.

Вариант осуществления 71. Применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенной нуклеиновой кислоты или нуклеиновых кислот по варианту осуществления 51, вектора по варианту осуществления 52, клетки-хозяина по варианту осуществления 53 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 56-69 для изготовления лекарственного препарата для лечения нарушения или заболевания, ассоциированных с

активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 72. Применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенной нуклеиновой кислоты или нуклеиновых кислот по варианту осуществления 51, вектора по варианту осуществления 52, клетки-хозяина по варианту осуществления 53 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 56-69 для изготовления лекарственного препарата для лечения сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 73. Применение по варианту осуществления 72, где сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

Вариант осуществления 74. Применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенной нуклеиновой кислоты или нуклеиновых кислот по варианту осуществления 51, вектора по варианту осуществления 52, клетки-хозяина по варианту осуществления 53 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 56-69 для изготовления лекарственного препарата для лечения сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 75. Применение по варианту осуществления 73 или варианту осуществления 74, где у субъекта имеется сердечная недостаточность, и где сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Вариант осуществления 76. Применение по варианту осуществления 73 или варианту осуществления 74, где у субъекта имеется гипертрофическая кардиомиопатия, и где гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка.

Вариант осуществления 77. Применение по варианту осуществления 73 или варианту осуществления 74, где у субъекта имеется гипертензия, и где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий.

Вариант осуществления 78. Применение по любому из вариантов осуществления 73, 74 или 77, где у субъекта имеется гипертензия, и где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии или гипертензивной болезни сердца.

Вариант осуществления 79. Применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенной нуклеиновой кислоты или нуклеиновых кислот по варианту осуществления 51, вектора по варианту осуществления 52, клетки-хозяина по варианту осуществления 53 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 56-69 для изготовления лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны почек у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 80. Применение по варианту осуществления 79, где нарушение со стороны почек выбрано из диабетической почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD).

Вариант осуществления 81. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты по варианту осуществления 51, вектор по варианту осуществления 52, клетка-хозяин по варианту осуществления 53 или фармацевтическая композиция или комбинация по любому из вариантов осуществления 56-69 для применения в лечении нарушения или заболевания, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 82. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты по варианту осуществления 51, вектор по варианту осуществления 52, клетка-хозяин по варианту осуществления 53 или фармацевтическая композиция или комбинация по любому из вариантов осуществления 56-69 для применения в лечении сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 83. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, вектор, клетка-хозяин, фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 82, где сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной

впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

Вариант осуществления 84. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты по варианту осуществления 51, вектор по варианту осуществления 52, клетка-хозяин по варианту осуществления 53 или фармацевтическая композиция или комбинация по любому из вариантов осуществления 56-69 для применения в лечении сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 85. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, вектор, клетка-хозяин, фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 83 или варианту осуществления 84, где у субъекта имеется сердечная недостаточность, и где сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Вариант осуществления 86. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, вектор, клетка-хозяин, фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 83 или варианту осуществления 84, где у субъекта имеется гипертрофическая кардиомиопатия, и где гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой гипертрофию желудочка.

Вариант осуществления 87. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, вектор, клетка-хозяин, фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 83 или варианту осуществления 84, где у субъекта имеется гипертензия, и где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии, гипертензивной болезни сердца, легочной гипертензии, гипертензии легочных артерий, изолированной систолической гипертензии, резистентной гипертензии и гипертензии легочных артерий.

Вариант осуществления 88. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, вектор, клетка-хозяин, фармацевтическая композиция или комбинация по любому из вариантов осуществления 83, 84 или 87, где у субъекта имеется гипертензия, и где гипертензия выбрана из резистентной гипертензии или гипертензивной болезни сердца.

Вариант осуществления 89. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-50, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты по варианту осуществления 51, вектор по варианту осуществления 52, клетка-хозяин по варианту осуществления 53 или фармацевтическая композиция или

комбинация по любому из вариантов осуществления 56-69 для применения в лечении нарушения со стороны почек у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Вариант осуществления 90. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, вектор, клетка-хозяин, фармацевтическая композиция или комбинация по варианту осуществления 89, где нарушение со стороны почек выбрано из диабетической почечной недостаточности, недиабетической почечной недостаточности, почечной недостаточности, диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии, острого повреждения почек, контраст-индуцированной нефропатии, нефротического синдрома, гломерулонефрита, склеродермии, гломерулосклероза, протеинурии при первичном заболевании почек, реноваскулярной гипертензии, диабетической ретинопатии и терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции, фиброза почек и поликистозной болезни почек (PKD).

ПРИМЕРЫ

[0329] В нижеследующих примерах приведены иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Среднему специалисту в данной области техники будут понятны многочисленные модификации и вариации, которые можно осуществить без изменения сущности или объема настоящего изобретения. Такие модификации и вариации охватываются объемом настоящего изобретения. Представленные примеры никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

[0330] В настоящем изобретении представлены антитела к NPR1, которые специфически связывают и активируют NPR1, например антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые (i) связываются с NPR1 и (ii) активируют NPR1 в отсутствие ANP. Антитела, которые специфически связывают и активируют NPR1, могут иметь различные возможные механизмы действия: (1) антитело индуцирует конформационное изменение в пределах мономеров NPR1 с активацией рецептора; (2) антитело непосредственно имитирует структуру и функцию природного лиганда ANP и активирует рецептор за счет связывания в ANP-связывающем кармане NPR1 или (3) антитело стабилизирует предварительно образованный функционально активный комплекс hNPR1 и ANP (комплекс NPR1-ANP).

Пример 1. Пэннинг и скрининг фаговой библиотеки HuCAL[®]

[0331] Для отбора NPR1-специфических антител, охватывающих описанные различные способы действия, применяли 13 различных стратегий пэннинга (см. таблицу 5). Десять стратегий проводили с использованием исключительно белка (стратегии 1-6 и 10-13). Кроме того, проводили три различных варианта пэннинга с участием клеток (стратегии 7-9). Суммарно четыре стратегии пэннинга (стратегии 3 и 11-13) направлены на обогащение конкурирующих с ANP антител (элюирование с ANP, предварительная адсорбция фага на комплексах NPR1-ANP и антиидиотипические варианты пэннинга на мышинных антителах к ANP).

Таблица 5. Обзор стратегий пэннинга HuCAL[®]

Стратегия	1 ^{ый} раунд	2 ^{ой} раунд	3 ^{ий} раунд	Комментарии
1	hNPR1 в растворе	hNPR1 в растворе	hNPR1 в растворе	Пэннинг в растворе только с антигеном человека
2	Захваченный hNPR1	Захваченный hNPR1	Захваченный hNPR1	Пэннинг с Fc-захватом только с антигеном человека
3	hNPR1 в растворе	hNPR1 в растворе + элюирование с ANP	hNPR1 в растворе + элюирование с ANP	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение конкурентов ANP
4	hNPR1 в растворе	hNPR1 в растворе+элюирование при pH 5,8	hNPR1 в растворе+элюирование при pH 5,8	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение pH-зависимых связывающих молекул
5	hNPR1 в растворе	Захваченный rNPR1	hNPR1 в растворе	Пэннинг в растворе/с Fc-захватом, направленный на перекрестную реактивность с белком крысы
6	Захваченный rNPR1	Захваченный hNPR1	Захваченный rNPR1	Пэннинг с Fc-захватом, направленный на перекрестную реактивность с белком крысы
7	Захваченный hNPR1	Клетки CHO-K1 с NPR1	Захваченный rNPR1	Пэннинг с Fc-захватом/клетками, направленный на перекрестную реактивность с белком крысы
8	hNPR1 в растворе	Клетки CHO-K1 с NPR1	hNPR1 в растворе	Пэннинг в растворе/с клетками только с антигеном человека
9	Клетки CHO-K1 с NPR1	hNPR1 в растворе	Клетки CHO-K1 с NPR1	Пэннинг в растворе/с клетками только с антигеном человека

10	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Захваченный комплекс rNPR1-ANP	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение стабилизаторов комплекса NPR-ANP и перекрестную реактивность с белком крысы
11	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP, сохранение несвязавшегося фага, который остался в растворе, связывание с hNPR1 в растворе без ANP и захват комплексов NPR1/фаг	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP, сохранение несвязавшегося фага, который остался в растворе, связывание с hNPR1 в растворе без ANP и захват комплексов NPR1/фаг	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP, сохранение несвязавшегося фага, который остался в растворе, связывание с hNPR1 в растворе без ANP и захват комплексов NPR1/фаг	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение конкурентов ANP
12	Мышиное mAb захвата к ANP	hNPR1 в растворе	Мышиное mAb захвата к ANP	Пэннинг с Fc-захватом/с клетками с помощью mAb к ANP
13	Смесь мышиных антител к ANP из двух mAb захвата	Смесь мышиных антител к ANP из двух mAb захвата + элюирование с ANP	Смесь мышиных антител к ANP из двух mAb захвата + элюирование с ANP	Пэннинг с Fc-захватом с mAb к ANP, направленный на обогащение конкурентов ANP

[0332] В случае пэннинга с Fc-захватом NPR1-hFc иммобилизовали на 96-луночном планшете с помощью подходящего антитела захвата (антитело козы или мыши

к Fc человека). Антиген иммобилизовали в подходящем числе лунок 96-луночного планшета и затем лунки блокировали перед добавлением антител на фаге. Параллельно с подготовкой лунок блокировали антитела на фаге. Во время блокирования фага в блокирующий буфер добавляли дополнительные блокирующие реагенты, чтобы избежать отбора антител против hFc-метки или антитела захвата (γ -глобулин козы или мыши). После процедуры блокирования проводили две стадии предварительной адсорбции на γ -глобулине человека и на противомышени hNPR3-hFc, чтобы избежать отбора антител против Fc-метки или противомышени. Смесь предварительно блокированных и предварительно адсорбированных фагов добавляли в каждую лунку с иммобилизованным NPR1-hFc и антителам на фаге обеспечивали возможность связывания с антигеном. Интенсивное промывание гарантировало удаление не связавшегося специфически фага, а затем проводили элюирование специфически связавшегося фага. Второй и третий раунд твердофазного пэннинга проводили в соответствии с протоколом первого раунда пэннинга. Количества антигена уменьшали и применяли условия промывки с повышенной жесткостью.

[0333] В случае пэннинга в растворе NPR1 биотинилировали и подтверждали сохранение активности биотинилированного NPR1 при связывании ANP. Во время пэннинга в растворе фаг, на котором был представлен Fab, и биотинилированный NPR1-hFc инкубировали в растворе, что облегчало доступность антигена для фага. Блокировали подходящее количество гранул со стрептавидином и параллельно с этим блокировали подходящее количество антител на фаге. Во время блокирования фага в блокирующий буфер добавляли γ -глобулин человека, противомышень hNPR3-hFc и линкерный пептид Flag-TEV, чтобы избежать отбора антител против hFc-метки, противомышени или линкерного пептида. Для удаления фага, связывающегося со стрептавидином, биотином или гранулами, стадии предварительной адсорбции блокированных фаговых частиц проводили с применением блокированных гранул со стрептавидином со связавшимся биотинилированным нерелевантным антигеном или без него. Затем к предварительно адсорбированным и блокированным фаговым частицам добавляли биотинилированные NPR1-hFc/комплекс NPR1-hFc-ANP и антителам на фаге обеспечивали возможность связывания с антигеном в растворе. Для обогащения в отношении фага с антителом, которое связывается с сайтом связывания ANP на NPR1 (конкурирующие с ANP антитела), в блокирующий раствор для фага добавляли предварительно образованный комплекс NPR1-ANP или для элюирования связавшегося фага применяли пептид ANP. При этом пептид ANP применяли в по меньшей мере 250-кратном молярном избытке относительно антигена NPR1 или клеток, экспрессирующих NPR1. Комплексы фаг-антиген захватывали с помощью блокированных гранул со стрептавидином и фаговые частицы, связавшиеся с гранулами со стрептавидином, собирали с помощью магнитного сепаратора. Неспецифически связавшийся фаг отмывали с помощью нескольких стадий промывания. Специфически связавшийся фаг элюировали с гранул со стрептавидином. Элюат переносили в культуру *E. coli* для инфицирования фагом. Второй и третий циклы

пэннинга в растворе на основе гранул проводили согласно тому же протоколу, что и для первого цикла пэннинга. Количества антигена уменьшали и применяли условия промывки с повышенной жесткостью.

[0334] В случае пэннинга с цельными клетками блокировали подходящее количество антител на фаге. Во время блокирования фага в блокирующий буфер добавляли противомишень hNPR3-hFc, чтобы избежать отбора антител против противомишени. Параллельно с этим для каждого пула фагов блокировали подходящее количество клеток-мишеней, экспрессирующих NPR1, и подходящее количество адсорбирующих клеток без экспрессии антигена (исходные клетки). Блокированные клетки-мишени осаждали посредством центрифугирования, ресуспендировали в растворе предварительно блокированных фаговых частиц, и антителам на фаге обеспечивали возможность связывания с NPR1, представленным на клетке. Комплексы фаг-клетка промывали несколько раз. Для обогащения в отношении фага с антителом, которое связывается с сайтом связывания ANP на NPR1 (конкурирующие с ANP антитела), в блокирующий раствор для фага добавляли предварительно образованный комплекс NPR1-ANP или для элюирования связавшегося фага применяли пептид ANP. При этом пептид ANP применяли в по меньшей мере 250-кратном молярном избытке относительно антигена NPR1 или клеток, экспрессирующих NPR1. Специфически связавшийся фаг элюировали с клеток-мишеней. После центрифугирования супернатант (элюат) наносили на адсорбирующие клетки для удаления фага, связывающегося с молекулами клеточной поверхности, отличными от антигена-мишени (последующая адсорбция). Конечный супернатант переносили в культуру *E. coli* для инфицирования фагом. Второй и третий раунды пэннинга с цельными клетками проводили в соответствии с протоколом первого раунда пэннинга. Применяли условия промывки с повышенной жесткостью.

[0335] Затем выходные материалы раундов пэннинга субклонировали в бактериальные векторы экспрессии и лизаты бактериальных клеток (BEL) использовали для первичного и вторичного скрининга. Выходные материалы анализировали в отношении связывания с NPR1 человека и крысы во время первичного скрининга (на основе ELISA). Отсеивали клоны, связывающиеся с NPR3 человека. Вторичный скрининг проводили на клетках CHO-K1, экспрессирующих hNPR1. Проводили дополнительные варианты скрининга в отношении конкуренции с ANP и связывания исключительно в присутствии ANP. Примерно 1700 клонов удовлетворяли критериям отбора при скрининге и 760 клонов отобрали для секвенирования. Секвенирование 760 клонов дало 210 уникальных совпадений HCDR3, свойства связывания которых обобщены в таблице 6. Из этих клонов 72 продемонстрировали значительную конкуренцию с ANP, в то же время 7 клонов связывались только в присутствии ANP.

Таблица 6. Свойства связывания 210 уникальных совпадений HCDR3 (HuCAL®)

Число уникальных кандидатов HCDR3	Связывание с		
	hNP	rNPR1	клетками,

			R1		экспрессирующими hNPR1
210, из которых 7 клонов связываются только в присутствии ANP	47 перекрестно реактивных	28 перекрестно реактивных с белками человека/крысы, связывающихся с клетками	Да	Да	Да
	реактивных с белками человека/крысы	19 перекрестно реактивных с белками человека/крысы (не связывающихся с клетками)	Да	Да	Нет
	156 специфических в отношении белка человека	53 специфических в отношении белка человека, связывающихся с клетками	Да	Нет	Да
		103 специфических в отношении белка человека (не связывающихся с клетками)	Да	Нет	Нет

Пример 2. Переформатирование, экспрессия и очистка антител

[0336] После подтверждения связывания домены VH и VL из 210 уникальных клонов HCDR3 субклонировали в вектор с константной областью IgG человека. 180 из 210 клонов отобрали для экспрессии и 166 из 180 прошли контроль качества продуцирования. Их характеризовали в отношении связывания с релевантными линиями клеток и функциональной активности. Затем 40 из 166 кандидатов отобрали для продуцирования в исследовательском масштабе и 31 из этих кандидатов подробно характеризовали с точки зрения связывания с релевантными антигенами и линиями клеток, конкуренции с ANP и функциональности в клеточном анализе продукции cGMP, как показано ниже

[0337] Для продуцирования IgG-кандидатов эукариотические клетки НКВ11 трансфицировали с помощью вектора экспрессии для клеток млекопитающих, содержащего ДНК, кодирующую как тяжелую, так и легкую цепи IgG. Супернатанты культуры клеток собирали в подходящие моменты времени и подвергали аффинной хроматографии с белком А. При необходимости для удаления агрегатов проводили вторую стадию очистки. Проводили замену буфера на 1x PBS Дульбекко (pH 7,2) и образцы подвергали стерилизации фильтрованием (размер пор фильтра 0,2 мкм).

Пример 3. Связывание антигена, конкуренция с ANP и продукция клеточного cGMP - кандидаты HuCAL[®]

[0338] 31 IgG, который прошел контроль качества продуцирования в исследовательском масштабе, тестировали с помощью ELISA в отношении связывания со следующими антигенами: NPR1 человека, конститутивно активная мутантная форма

NPR1 человека (W74R), NPR1 крысы и NPR3 человека (противомишень). Клоны также тестировали с помощью проточной цитометрии в отношении связывания с клетками CHO-K1, экспрессирующими NPR1 человека, в отсутствие и в присутствии ANP и связывания с исходными клетками CHO-K1. Свойства связывания пяти функциональных кандидатов показаны на фиг. 1 и фиг. 2.

[0339] Тот же 31 IgG тестировали в отношении конкуренции с ANP с применением анализа на основе резонансного переноса энергия флуоресценции (FRET), в котором NPR1-специфические антитела конкурировали с ANP за связывание с NPR1. В данном анализе на основе FRET (см. фиг. 3) в качестве донора энергии применяли стрептавидин, меченный Eu (для измерения IgG), или антитело к hFc, меченное Eu (для измерения FabCys), при этом в качестве акцептора применяли ANP, меченный Cy5 (для все измерений). Итоговый сигнал флуоресценции снижался под действием конкурирующих с ANP антител. Анализ проводили следующим образом: антитела смешивали с NPR1 и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. После добавления донора, меченного Eu, и инкубации в течение 30 минут при комнатной температуре добавляли раствор Cy5-ANP. После дополнительной 60-минутной инкубации проводили считывание с помощью TECAN Infinite M1000 Pro с применением длины волны возбуждения 317 нм и длины волны излучения 665 нм. Долю в процентах конкуренции с ANP рассчитывали в соответствии со следующими формулами:

$$\text{соотношение}^* = [(A_{665 \text{ нм}}/A_{620 \text{ нм}}) \cdot 10^4];$$

$$\text{соотношение} = (\text{соотношение}^* - \text{соотношение}_{\text{отр}});$$

$$\% \text{ конкуренции} = [100 - (\text{соотношение} / (\text{соотношение}_{\text{пол}} / 100))];$$

соотношение_{отр}: означает данные значений соотношения* контроля без NPR1;

соотношение_{пол}: означает данные значений соотношения контроля без агониста (реакционный буфер).

[0340] 15 из 31 IgG являлись конкурирующими с ANP, но только два из этих кандидатов показали функциональность в анализе продукции cGMP (WW04 и WW06). Другие три функциональных кандидата, WW01, WW02 и WW03, продемонстрировали в данном анализе "отрицательную" конкуренцию с ANP, что свидетельствует о стабилизации комплекса NPR1-ANP. Результаты анализа FRET для пяти функциональных кандидатов изображены на фиг. 4.

[0341] Кроме того, как рассмотрено выше, 31 IgG тестировали в отношении их функциональной активности в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека. Для определения функциональных характеристик выбранных антител отслеживали продукцию циклического гуанозин-3',5'-циклического монофосфата (cGMP) после связывания и стимуляции NPR1, экспрессированного на клеточной поверхности клеток CHO-K1. Клеточный cGMP представляет собой основной вторичный мессенджер, который опосредует виды активности клетки и синтезируется активированным NPR1, простимулированным под действием ANP или NPR1-специфических антител. Следовательно, применяли

коммерческий набор для анализа (набор для анализа CisBio на основе HTRF CisBio от Cisbio Bioassays (№ по кат. 62GM2PEB)). Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя с незначительными отклонениями. Вкратце, клетки доводили до 1×10^5 клеток/мл, по 20 мкл/лунка высевали в 96-луночные титрационные микропланшеты и инкубировали в течение ночи. После добавления антител при разной концентрации в количестве 10 мкл/лунка планшет инкубировали в течение 30 мин при 37°C для обеспечения возможности продукции cGMP. Параллельно получали стандартную кривую с применением калибратора (содержащегося в наборе). Клетки лизировали и добавляли смесь cGMP-d2 и антитела к cGMP, конъюгированного с криплатом, и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Считывание проводили с помощью Tecan M1000 Pro с применением длины волны возбуждения 317 нм и длины волны излучения 665 нм. Концентрацию cGMP (дельта F [%]) рассчитывали в соответствии со следующими формулами:

$$\text{соотношение} = [(A_{665 \text{ нм}}/B_{620 \text{ нм}}) * 10^4];$$

$$\text{среднее соотношение} = (\Sigma \text{соотношений} / 2);$$

$$CV = [(\text{ст. отклонение} / \text{среднее соотношение}) * 100];$$

$$\text{дельта } F = [((\text{соотношение калибратора или образца} - \text{соотношение}_{\text{отр}}) / \text{соотношение}_{\text{отр}}) * 100];$$

соотношение_{отр}: отрицательный контроль.

[0342] С применением анализа продукции клеточного cGMP идентифицировали пять кандидатов со значительной функциональной активностью: WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06. Эти пять кандидатов были функционально активными и могли быть отнесены к разным способам действия. WW01, WW02 и WW03 могли стабилизировать комплекс NPR1-ANP, при этом определили, что WW06 является конкурирующим с ANP. Всех этих кандидатов получили на основе исходного пэннинга с кодами 10 и 11 (направлены на способ действия 2 или 3). Результаты анализа в отношении продукции cGMP в клетке в отсутствие или в присутствии 0,075 нМ ANP, которая индуцировалась под действием пяти функциональных кандидатов (формат IgG), показаны на фиг. 5.

Пример 4. Получение и определение характеристик кандидатов NuCAL[®] в формате FabCys

[0343] Функциональные клоны также тестировали в отношении функциональности в формате FabCys. Эукариотические клетки НКВ11 трансфицировали с помощью вектора экспрессии для клеток млекопитающих, содержащего ДНК, кодирующую как тяжелую, так и легкую цепи FabCys с дисульфидными мостиками. Супернатанты культуры клеток собирали в подходящие моменты времени и подвергали аффинной хроматографии на ионах металла с применением станции манипуляций с жидкостями. Проводили замену буфера на 1x PBS Дульбекко (pH 7,2) и образцы подвергали стерилизации фильтрованием (размер пор фильтра 0,2 мкм).

[0344] Пять функциональных кандидатов, WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06, дополнительно анализировали с точки зрения их моновалентной аффинности к NPR1

человека и крысы и противомышени NPR3 человека в отсутствие и в присутствии ANP в моновалентном формате FabCys. Результаты анализа определения аффинности, эпитоп-специфической сортировки и продукции cGMP обобщены в таблице 7.

Таблица 7. Краткое описание данных по аффинности, эпитопу и продукции cGMP для WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06 в формате FabCys

Антитело	Определение характеристик в моновалентном формате FabCys						
	Аффинность FabCys, K_D [нМ]				Эпитоп	Конц. cGMP [нМ] в анализе продукции cGMP при 2 мкМ FabCys	
	hNPR1	hNPR1+ANP	rNPR1	rNPR1+ANP	Группа по hNPR1 (в комплексе с ANP)	Без ANP	+ 0,075 нМ ANP
WW01	-	1,5	-	2,0	В	30	121
WW02	слабая	слабая	слабая	слабая	н. а.	4	20
WW03	1000	0,1	2600	1,0	В	32	108
WW04	0,8	0,4	66	73	А	4	19
WW06	5,3	12	слабая	слабая	А	281	251

[0345] В случае кандидатов WW01 и WW03 наблюдали отсутствие связывания или очень слабое связывание с NPR1 человек и крысы в отсутствие ANP, при этом аффинность в присутствии ANP находилась в низком наномолярном и субнаномолярном диапазоне. Оба относились к одной и тоже группе эпитопа "В". Аффинность кандидатов WW02 была слишком слабой для адекватного определения значений K_D и группы эпитопа. WW04 и WW06 характеризовались аффинностью в диапазоне от двузначных наномолярных до субнаномолярных значений, которая была независимой от присутствия или отсутствия ANP. Оба относились к одной и той же группе эпитопа "А". WW06 был единственным кандидатом, которые не проявлял перекрестную реактивность с белком крысы.

[0346] В то время как в случае WW02, WW03 и WW04 наблюдали отсутствие связывания с противомышенью hNPR3 в отсутствие или в присутствии ANP, дополнительное связывание с противомышенью обнаружили в случае WW01, а также в случае WW06 при более высоких концентрациях.

Пример 5. Переформатирование кандидатов HuCAL[®] в формат IgG

[0347] Субклонирование из вектора FabCys в вектор IgG1_LALA для экспрессии в клетках млекопитающих проводили путем амплификации вставки, кодирующей Fab, с

применением одного биотинилированного праймера и одного небитинилированного праймера. Амплифицированный продукт связывали на гранулах со стрептавидином, расщепляли с применением ферментов рестрикции и промывали, что приводило к высвобождению очищенной вставки в супернатант. Вставку клонировали в акцепторный вектор, ДНК подвергали трансформации и качество одиночных клонов контролировали с помощью ПЦР колоний и секвенирования.

[0348] Характеристики пяти функциональных кандидатов, WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06, в формате IgG определяли, как описано выше. Данные по связыванию (ELISA, проточная цитометрия, конкуренция с ANP) и функциональные данные (анализ продукции cGMP), а также аффинность и группы эпитопа показаны в таблице 8. Интересно отметить, что WW06 характеризовалось значительно усиленной функциональной активностью в формате FabCys по сравнению с форматом IgG, как показано на фиг. 6.

Таблица 8. Краткое описание данных по аффинности, эпитопу и продукции cGMP для WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06 в формате IgG

Антитело													
Определение характеристик в бивалентном формате IgG													
Связывание IgG в Elisa +/- 100 нМ ANP/EC ₅₀ [нМ]													
Проточная цитометрия [S/BG] при 2 мкМ IgG													
Анализ конкуренции с ANP													
Конц. сGMP [нМ] в анализе продукции сGMP при 2 мкМ IgG													
W	отсут	1,0	отсу	отсут	отсут	отсут	отсут	отсу	19	222	Нет	36	1

W 01	ствие специфическое связывания		тствие специфическое связывания	ствие специфическое связывания	ствие специфическое связывания	ствие специфическое связывания	ствие специфическое связывания	тствие специфическое связывания	,9	,2			9 7
W W 02	отсутствие специфическое связывания	53 1,6	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	2, 0	17, 4	Нет	6	8 5
W W 03	42,7	1,4	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	2, 2	214 ,3	Нет	31	1 9 2
W W 04	2,5	4,2	3,5	1,8	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	отсутствие специфическое связывания	1, 9	46, 6	Да	8	1 0 7

					связывания	вания	связывания	го связывания					
W W 06	2,5	1,1	0,9	0,8	отсутствие специфического связывания	отсутствие специфического связывания	отсутствие специфического связывания	отсутствие специфического связывания	4,6	1,1	Да	13	38

Пример 6. Получение библиотек созревания аффинности HuCAL[®]

[0349] Для повышения аффинности и биологической активности выбранных фрагментов антител (WW01, WW02, WW03, WW04 и WW06) области LCDR3 и HCDR2 обменивали параллельно с помощью диверсифицированных кассет/модулей (Prassler et al. (2009): In vitro affinity maturation of HuCAL[®] antibodies: complementarity determining region exchange and RapMAT technology; Immunotherapy 1 (4), pp. 571-583, содержание которого настоящим включено посредством ссылки с данной целью), при этом каркасные области оставляли неизменными. Исходные Fab-фрагменты переносили из соответствующего вектора экспрессии в клонирующий вектор библиотеки для созревания аффинности.

[0350] Получение библиотек созревания аффинности HuCAL[®] проводили для каждого кандидата созревания аффинности по отдельности. Для оптимизации LCDR3 фрагмент ДНК размером приблизительно 400 п. о., кодирующий LCDR3, каркасную область 4, а также константную область легкой цепи, удаляли из последовательности, кодирующей исходное антитело, посредством расщепления рестриктазой. С целью снижения фонового влияния исходной недиверсифицированной последовательности вырезанный фрагмент заменяли имитационной последовательностью размером примерно 520 п. о. с помощью лигирования перед тем, как репертуар фрагментов ДНК, кодирующих диверсифицированные области LCDR3, вместе с каркасной областью 4 и константным доменом (кассета с диверсифицированной LCDR3), вставляли с помощью расщепления рестриктазой и лигирования.

[0351] Во втором библиотечном наборе диверсифицировали последовательность, кодирующую HCDR2, при этом соединяющие каркасные области оставляли неизменными. С целью снижения фонового влияния исходной недиверсифицированной последовательности фрагмент ДНК размером примерно 150 п. о., содержащий

последовательности исходной HCDR2 и каркасной области 3, заменяли имитационной последовательностью размером примерно 590 п. о. с помощью расщепления рестриктазами и лигирования перед тем, как кассету с диверсифицированной HCDR2 (включающей каркасную область 3) также вставляли с помощью расщепления рестриктазами и лигирования.

[0352] Успешно клонировали десять библиотек созреваания аффинности, и размеры библиотек составляли от $9,2 \times 10^8$ до $2,2 \times 10^9$ КОЕ. Смеси для лигирования вводили посредством электропорации в клетки *E. coli* с получением $>10^8$ независимых колоний. Амплификацию библиотеки проводили, как описано ранее (Rauchenberger et al. (2003): Human combinatorial Fab library yielding specific and functional antibodies against the human fibroblast growth factor receptor 3; *J Biol Chem* 278 (40), pp. 38194-38205, содержание которого настоящим включено посредством ссылки с данной целью). Для контроля качества случайным образом отбирали и секвенировали примерно 10-20 одиночных клонов на библиотеку.

[0353] Для отбора кандидатов с улучшенной аффинностью фаг, полученный из библиотек созреваания аффинности, подвергали трем раундам пэннинга для созреваания аффинности, как подробнее описано ниже. Условия жесткости пэннинга увеличивали за счет удлинения стадий промывания. Кроме того, проводили отбор по скорости диссоциации (Hawkins et al. (1992): Selection of phage antibodies by binding affinity. Mimicking affinity maturation. В *J.Mol.Biol.* 226 (3), pp. 889-896, содержание которого настоящим включено посредством ссылки с данной целью).

Пример 7. Варианты пэннинга и скрининга - HuCAL[®]

[0354] Библиотеки созреваания аффинности использовали для четырех различных стратегий созреваания пэннинга. Стратегии № 3 и № 4 направлены на обогащение потомков с улучшенной аффинностью по сравнению с исходными клонами. Кроме того, стратегии № 1 и № 2 направлены на обогащение клонов с улучшенной аффинностью к NPR1, а не комплексу NPR1-ANP. Смысл заключался в том, что существовала идея получения кандидатов, которые способны непосредственно активировать NPR1 посредством конформационного изменения. Во время процесса пэннинга все библиотеки созреваания аффинности содержали по отдельности. Стратегии пэннинга подробно обобщены в таблице 9. Затем выходные материалы третьих раундов пэннинга субклонировали в бактериальный вектор экспрессии и лизаты бактериальных клеток (BEL) использовали для SET-скрининга.

Таблица 9. Обзор стратегий пэннинга для созреваания аффинности HuCAL[®]

Стратегия	Исходные антитела	1 ^{ый} раунд	2 ^{ой} раунд	3 ^{ий} раунд	Комментарии
1	WW01 WW02 WW03	Клетки CHO-K1 с NPR1	hNPR1 в растворе	Клетки CHO-K1 с NPR1	Пэннинг с клетками/в растворе,

	WW04 WW06				направленный на улучшенных кандидатов
2	WW01 WW02 WW03 WW04	Клетки CHO- K1 с NPR1	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Клетки CHO-K1 с NPR1	Пэннинг с клетками/в растворе, направленный на улучшенных кандидатов
3	WW01 WW02 WW03 WW04	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Клетки CHO-K1 с комплексом NPR1-ANP	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Пэннинг в растворе/в клетках, направленный на улучшенный комплекс NPR1- ANP
4	WW04 WW06	Предварител ьная адсорбция на комплексе NPR1-ANP Клетки CHO- K1 с NPR1	Предварител ьная адсорбция на комплексе NPR1-ANP hNPR1 в растворе	Предварител ьная адсорбция на комплексе NPR1-ANP Клетки CHO-K1 с NPR1	Пэннинг с клетками/в растворе, направленный на улучшенных конкурентов ANP

[0355] Выходные материалы 3-их раундов пэннинга использовали для скрининга на основе титрования при равновесии в растворе (SET). 88 клонов на субкод (в общей сложности 2640 клонов) анализировали в SET-скрининге в отношении улучшенной аффинности к hNPR1 и/или комплексу hNPR1-ANP по сравнению с исходными клонами.

[0356] Во время SET-скрининга идентифицировали 82 уникальных улучшенных производных HCDR2 или LCDR3. По сравнению со своими исходными клонами аффинность двух производных WW01 и WW03 к обоим hNPR1 и комплексу hNPR1-ANP улучшилась до 20 раз. Аффинность производных WW04 не улучшилась в значительной степени, в то же время производные WW06 характеризовались улучшением аффинности до 3 раз по сравнению с исходным клоном. См. фиг. 7 (на которой показана аффинность к hNPR1) и фиг. 8 (на которой показана аффинность к комплексу hNPR1-ANP). На обеих

фигурах аффинность (K_D [пМ]) указана на оси x под названием исходного клона.

Пример 8. Определение характеристик кандидатов с созревшей аффинностью - HuCAL[®]

[0357] 74 из 82 улучшенных кандидатов успешно субклонировали в формат FabCys и 61 из 74 клонов прошли контроль качества продуцирования, и их характеризовали с точки зрения связывания с релевантными антигенами, связывания с релевантными линиями клеток, конкуренции с ANP и функциональной активности в анализе продукции cGMP в сравнении с их исходными клонами. Все 16 производных WW01 и все 27 производных WW03 характеризовались улучшением связывания и функциональной активности до 20 раз. Большинство производных также показали улучшенное связывание и функциональность в присутствии ANP. Некоторые производные показали связывание с W74R (конститутивно активная мутантная форма hNPR1), которое не было свойственно исходному FabCys. Одно из четырех производных WW04 характеризовалось двукратным улучшением связывания и функциональной активности, в то время как свойства остальных были подобны исходному FabCys. Все 14 производных WW06 характеризовались улучшенным связыванием с NPR1 и сохраняли конкуренцию с ANP. Функциональная активность 10 из 14 потомков улучшалась до трех раз по сравнению с исходным FabCys. Некоторые производные проявляли перекрестную реактивность с белком крысы, которая не была свойственна исходному FabCys.

[0358] После определения характеристик FabCys дополнительные 40 из 61 производных выбрали для преобразования в IgG и их дополнительно характеризовали. Затем десять потенциальных кандидатов, показанных в таблице 10, анализировали в отношении связывания с релевантными антигенами, связывания с релевантными линиями клеток, конкуренции с ANP и функциональной активности в анализе продукции cGMP в сравнении с их исходными клонами. Их дополнительно анализировали с помощью ЗР-анализа и их аффинность к NPR1 человека и крысы в отсутствие и в присутствии ANP определяли с помощью измерения K_D в SET. Производные антител WW01 и WW03 анализировали в формате IgG, а производные WW06 в формате FabCys.

[0359] Для профилирования панели белков (Frese et al. (2013): An automated immunoassay for early specificity profiling of antibodies; mAbs 5 (2), pp. 279-287, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью) два 384-луночных стандартных планшета MSD покрывали 32 разными белками и контролями с концентрацией 1,0 мкг/мл при 4°C на протяжении ночи. Раствор для покрывания удаляли и планшеты блокировали с помощью 50 мкл 3% (вес./об.) BSA в PBS в течение одного часа при RT на шейкере для титрационных микропланшетов (~500 об/мин) с последующими тремя стадиями промывания с помощью 50 мкл промывочного буфера (PBS с 0,05% (об./об.) Tween 20). Образцы антител разбавляли до 100 нМ и 10 нМ в буфере для анализа (PBS с 0,5% (вес./об.) BSA, 0,05% (об./об.) Tween 20). В качестве контролей использовали эталонное антитело (Fab или IgG в зависимости от формата образца) и буфер для анализа. Образцы и контроли добавляли из расчета 30 мкл/луночка и

инкубировали в течение трех часов при RT на шейкере для титрационных микропланшетов. Планшеты промывали три раза, и добавляли по 30 мкл антитела для обнаружения (антитело к Fab человека, меченное ECL) на лунку, и инкубировали в течение одного часа на шейкере для титрационных микропланшетов (~500 об/мин). После промывания планшета MSD и добавления MSD буфера Т для считывания с поверхностно-активным веществом из расчета 35 мкл/лунка, сигналы электрохемилюминесценции обнаруживали с помощью Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Гейтерсберг, Мэриленд, США). Для выполнения оценки сигналы образца антитела при взаимодействии с определенным белком делили на соответствующие сигналы эталонного mAb, что давало соотношение связывания (BR). Затем рассчитывали кумулятивное соотношение связывания (CBR) для всех белков, кроме контролей (всего 25). Значения CBR до 150 представляли антитело или его фрагмент без выявляемого неспецифического связывания. Более высокие значения представляли антитело или его фрагмент с повышенным неспецифическим связыванием по сравнению с эталонным mAb.

Таблица 10. Обзор кандидатов HuCAL[®] с созревшей аффинностью

Антитело с созревшей аффинностью	Исходное антитело	CDR с созревшей аффинностью
XX01	WW01	HCDR2
XX02	WW06	HCDR2
XX03	WW03	HCDR2
XX04	WW03	LCDR3
XX05	WW06	HCDR2
XX06	WW03	LCDR3
XX07	WW03	LCDR3
XX08	WW01	HCDR2
XX10	WW06	HCDR2
XX12	WW03	LCDR3

[0360] Кроме того, клоны тестировали с помощью ELISA в отношении связывания со следующими антигенами: NPR1 человека, конститутивно активная мутантная форма NPR1 человека (W74R), NPR1 крысы, NPR3 человека (противомишень), каждый в отсутствие и в присутствии ANP и BSA. Клоны также анализировали посредством проточной цитометрии в отношении связывания с клетками CHO-K1, экспрессирующими NPR1 человека, в отсутствие и в присутствии ANP (100 нМ) и с исходными клетками CHO-K1. Свойства связывания 10 кандидатов показаны на фиг. 9 и 10. Результаты конкуренции с ANP для девяти из кандидатов показаны на фиг. 11.

[0361] Отрицательные значения для XX01, XX03, XX04, XX06, XX07 и XX12 позволяют предположить улучшение связывания ANP под действием этих антител. Функциональную активность 10 кандидатов анализировали с применением анализа

продукции клеточного cGMP и результаты показаны на фиг. 12. Как и ожидалось на основании функциональных данных, исходный клон WW06, его производные XX02, XX05 и XX10 показали слабую функциональную активность вплоть до ее отсутствия в формате IgG, при этом они характеризовались очень высокой функциональностью в моновалентном формате FabCys.

[0362] Аффинность XX01-XX08, XX10 и XX12 в моновалентном формате FabCys определяли с помощью измерения K_D в SET. Результаты обобщены в таблице 11 в сравнении с аффинностью исходных клонов (определена в другом эксперименте с помощью Biacore®). Аффинность производных WW01 и WW03 к NPR1 человека и крысы улучшалась до 2300 раз, в то же время аффинность к комплексам NPR1-ANP улучшалась лишь слегка (максимум в 5 раз). Они характеризовались аффинностью к hNPR1 от 10 до 46 нМ, а к комплексу hNPR1-ANP от 100 до 300 пМ. Все потомки WW01 и WW03 проявляли перекрестную реактивность с белком крысы, при этом соотношения K_D для белков крысы/человека составляли <5. Аффинность производных WW06 к NPR1 человека и комплексу hNPR1-ANP улучшалась максимум в 8 раз, и они характеризовались значениями K_D от 1 до 5 нМ, в то же время можно было наблюдать отсутствие связывания с NPR1 крысы или комплексом NPR1 крысы-ANP.

Таблица 11. Аффинность исходных NuCAL® и кандидатов с созревшей активностью

Антитело	Аффинность FabCys (измерение в SET), K_D [нМ]			
	hNPR1	hNPR1+ANP	rNPR1	rNPR1+ANP
WW01	слабая	1,5	слабая	2,0
XX01	43	0,3	1,4	0,5
XX08	46	0,3	1,8	0,2
WW03	1000	0,1	2600	1,0
XX03	22	0,2	1,1	0,1
XX04	32	0,1	3,3	0,3
XX06	10	0,1	2,3	0,3
XX07	21	0,2	2,9	0,5
XX12	16	0,2	3,0	0,5
WW06	5,3	12	-	-
XX02	1,0	1,4	-	-
XX05	3,2	5,1	-	-
XX10	2,2	4,0	-	-

Пример 9. Перекрестное клонирование и удаление PTM

[0363] Исходный клон WW03 имел сайт 'DG' в HCDR2. Большинство производных WW03 (26 из 27) диверсифицировали по LCDR3. Только одного кандидата (XX03)

диверсифицировали по HCDR2, включая мутацию с превращением 'DG' в 'DK' в аминокислотном положении 54 в варибельной области тяжелой цепи (см., например, положение 54 из SEQ ID NO: 122). Легкие цепи функциональных клонов с диверсифицированной LCDR3 перекрестно клонировали с тяжелой цепью XX03 для конструирования этих клонов без потери функциональности. Кроме того, мутацию с превращением 'DG' в 'DK' вставляли в оригинальные тяжелые цепи нескольких производных с диверсифицированной LCDR3. Обзор иллюстративных кандидатов, подвергнутых перекрестному клонированию и конструированию D54K, показан в таблице 12.

Таблица 12. Обзор клонов, подвергнутых перекрестному клонированию VL-VH и конструированию D54K (производные WW03)

Антитело	Источник легкой цепи	Источник тяжелой цепи
XX13	XX06	WW03 D54K
XX14	XX09	
XX15	XX04	
XX16	XX06	XX03
XX17	XX07	
XX18	XX09	
XX19	XX11	
XX20	XX12	

[0364] Иллюстративные функциональные данные перекрестного клона (XX16) по сравнению с исходным клоном (XX06) и ANP показаны на фиг. 13. Все перекрестные клоны характеризовались аналогичной или даже лучшей функциональной активностью по сравнению со своими исходными клонами. XX16 даже характеризовался максимальной концентрацией cGMP, сравнимой с концентрацией, продуцируемой под действием природного лиганда ANP, в исследовании *in vitro*, анализирующем их активность в клетках CHO с трансформированным hNPR1 (см. фиг. 14).

[0365] Клоны, подвергнутые перекрестному клонированию и удалению PTM, тестировали в отношении их специфичности с помощью 3P-анализа. Оба клона со сконструированной D54K, XX13 и XX14, показали неспецифическое связывание с несколькими антигенами и были исключены, в тоже время ни один клон, подвергнутый перекрестному клонированию, не показал неспецифического связывания. Результаты показаны в таблице 13.

Таблица 13. Данные функционального анализа *in vitro* для XX15 и XX16

Антитело	Образование cGMP в клетках CHO, экспрессирующих NPR1 человека, крысы, яванского макака и NPR2 человека							
	hNPR1, EC50	hNPR1, Y max	rNPR1, EC50	rNPR1, Y max	cNPR1, EC50	cNPR1, Y max	hNP R2,	hNPR2, Y max

	(нМ) +/- STDEV	(% ANP) +/- STDEV	(нМ) +/- STDEV	(% ANP) +/- STDEV	(нМ) +/- STDEV	(% ANP) +/- STDEV	EC50 (нМ)	(% ANP)
XX16	3,2 +/- 0,4	97 +/- 1	8 +/- 2	94 +/- 8	12 +/- 2	86 +/- 2	>500	<1
XX15	9,4 +/- 0,4	98 +/- 7	23 +/- 6	100 +/- 10	30 +/- 2	95 +/- 3	>500	<1
XX18	40 +/- 10	110 +/- 10	26 +/- 9	99 +/- 8	50 +/- 10	90 +/- 5	>500	<1

Пример 10. Кристаллическая структура антител к NPR1

[0366] Кристаллическую структуру нескольких молекул в комплексе с hNPR1 получали, как описано ниже.

[0367] В случае Fab03 - WW03, Fab-конструкцию WW03 объединяли в комплекс с внеклеточным доменом hNPR1 (C264T) при молярном соотношении 2 молекулы Fab на каждую 1 молекулу NPR1. Комплекс инкубировали в течение 1 часа при покачивании в холодильной камере и затем загружали на колонку Superdex 200 16/60 в буфер 20 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl. Белок в комплексе отделяли от пика малых агрегатов и избытка Fab и затем концентрировали до 19,8 мг/мл. Комплекс кристаллизировался в пространственной группе P212121, и получали его дифракционную картину с разрешением 2,89 Å. Модель строили с применением молекулярной замены на структуру hNPR1 и молекулу Fab, итерационно построенную в Coot и уточненную с помощью Buster до Rfree, составляющего 21,7%.

[0368] В случае Fab06 - WW06, Fab-конструкцию WW06 объединяли в комплекс с внеклеточным доменом hNPR1 (C264T) при молярном соотношении 2 молекулы Fab на каждую 1 молекулу NPR1. Комплекс инкубировали в течение 1 часа при покачивании в холодильной камере и затем загружали на колонку Superdex 200 16/60 в буфер 20 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl. Белок в комплексе отделяли от пика малых агрегатов и избытка Fab и затем концентрировали до примерно 20,0 мг/мл. Комплекс кристаллизировался в пространственной группе P212121, и получали его дифракционную картину с разрешением 2,17 Å. Модель строили с применением молекулярной замены на структуру hNPR1 и молекулу Fab, итерационно построенную в Coot и уточненную с помощью Buster до Rfree, составляющего 20,9%.

[0369] В случае Fab16 - XX16, Fab-конструкцию XX16 объединяли в комплекс с внеклеточным доменом hNPR1 (C264T) при молярном соотношении 2 молекулы Fab на каждую 1 молекулу NPR1. Комплекс инкубировали в течение 1 часа при покачивании в холодильной камере и затем загружали на колонку Superdex 200 16/60 в буфер 20 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl. Белок в комплексе отделяли от пика малых агрегатов и

избытка Fab и затем концентрировали до примерно 20,0 мг/мл. Комплекс кристаллизовался в пространственной группе P212121, и получали его дифракционную картину с разрешением 3,02 Å. Модель строили с применением молекулярной замены на структуру hNPR1 и молекулу Fab, итерационно построенную в Coot и уточненную с помощью Buster до Rfree, составляющего 24,4%.

[0370] Кристаллическая структура Fab06 в комплексе с hNPR1 показана на фиг. 15. На фиг. 16 показана конформация ECD hNPR1, какой она будет в комплексе с Fab06; Fab06 удалили из изображения, чтобы более ясно выявить конформацию hNPR1, индуцированную под действием связывания с Fab. Структуры, показанные на фиг. 15 и 16, объясняют расхождение между функциональными данными для Fab и IgG, показанными на фиг. 6. С-концы Fab-фрагментов разнесены в разные стороны под углом 180 градусов, что не дает одиночному IgG охватить рецепторный димер. Структура hNPR1-ECD в комплексе с ANP (которую также определяли в рамках данной работы) показана для сравнения на фиг. 17 (слева), а также кристаллическая структура Fab16 (антитело XX16 в формате Fab) в комплексе с внеклеточным доменом hNPR1 (справа). Fab WW06 было значительно более сильным (продукция cGMP) при тестировании на клетках CHO, экспрессирующих hNPR1 W74R/C232T (конститутивно активная мутантная форма), по сравнению с клетками, экспрессирующими hNPR1 WT (фиг. 18, панели А и В), что позволяет предположить, что мутация дестабилизирует конформацию "головка к головке" у NPR1 и облегчает связывание антитела/активацию рецептора.

Пример 11. Пэннинг и скрининг фаговой библиотеки Ylanthia®

[0371] Выполняли шесть стратегий пэннинга, которые отражали наиболее успешные стратегии из исходных вариантов пэннинга (HuCAL®) или модификации этих стратегий, направленных на специфические способы действия. Стратегии пэннинга подробно обобщены в таблице 14. Стратегии № 2 и № 5 были идентичны стратегиям, выполненным в ходе первоначального цикла HuCAL®, и их выбрали потому, что все пять начальных функциональных кандидатов были получены на основе этих стратегий пэннинга. Стратегии № 3 и № 4 были вариациями исходных стратегий, при этом основное внимание сосредоточено на чередовании применения hNPR1 и клеток, экспрессирующих hNPR1. Кроме того, в стратегиях № 1 и № 6 в качестве антигена использовали конститутивно активную мутантную форму NPR1 (W74R). Лизаты бактериальных клеток (BEL) выходных материалов 3-их раундов пэннинга в векторе фагового дисплея rYPDIs использовали непосредственно для первичного и вторичного скрининга.

Таблица 14. Обзор стратегий пэннинга - Ylanthia®

Стратегия	1 ^{ый} раунд	2 ^{ой} раунд	3 ^{ий} раунд	Комментарии
1	Захваченный W74R hNPR1	Захваченный W74R hNPR1	Захваченный W74R hNPR1	Пэннинг с Fc-захватом только с активной мутантной формой

				W74R
2	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Захваченный комплекс rNPR1-ANP	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Пэннинг в растворе/с Fc-захватом, направленный на обогащение стабилизаторов комплекса NPR1-ANP
3	Клетка CHO-K1 с комплексом NPR-ANP	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Клетка CHO-K1 с комплексом NPR-ANP	Пэннинг с клетками/в растворе, направленный на обогащение стабилизаторов комплекса NPR1-ANP
4	hNPR1 в растворе	Клетка CHO-K1 с NPR1 + элюирование с ANP	hNPR1 в растворе + элюирование с ANP	Пэннинг в растворе/с клетками, направленный на обогащение конкурентов ANP
5	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP, сохранение несвязавшегося фага, который остался в растворе, связывание с hNPR1 в растворе без ANP и захват комплексов NPR1/фаг	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP, сохранение несвязавшегося фага, который остался в растворе, связывание с hNPR1 в растворе без ANP и захват комплексов NPR1/фаг	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP, сохранение несвязавшегося фага, который остался в растворе, связывание с hNPR1 в растворе без ANP и захват комплексов NPR1/фаг	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение конкурентов ANP
6	Клетка CHO-K1 с NPR1	Захваченный W74R hNPR1	Клетка CHO-K1 с NPR1	Пэннинг с клетками/Fc-захватом с использованием антигена человека и активной мутантной

				формы W74R
--	--	--	--	------------

[0372] Выходные материалы 3^{их} раундов пэннинга анализировали в отношении связывания с релевантными антигенами и линиями клеток. 368 клонов на субкод (в общей сложности 4416 клонов) подвергали скринингу в первичном скрининге на основе ELISA на NPR1 человека в отсутствие и в присутствии ANP, конститутивно активной мутантной форме hNPR1 (W74R) и противомышени hNPR3 человека. Первичный скрининг дал на выходе 810 совпадений, которые анализировали с точки зрения связывания релевантных линий клеток (клетки CHO-K1, экспрессирующие NPR1 человека, в отсутствие и в присутствии ANP, исходные клетки CHO-K1) и NPR1 крысы в ходе вторичного скрининга. В общей сложности 380 клонов из первичного и вторичного скрининга отобрали для секвенирования с приоритетом в отношении исключительного связывания с комплексом NPR1-ANP, хорошего связывания с клетками и перекрестной реактивности с белком крысы. Секвенирование VL и VH привело к 138 уникальным клонам HCDR3 с разными свойствами связывания (таблица 15). Из этих клонов шесть связывались только в присутствии ANP.

Таблица 15. Свойства связывания уникальных совпадений HCDR3 - Ylanthia®

Число уникальных кандидатов			Связывание с		
			hNPR1	rNPR1	клетками, экспрессирующими hNPR1
140 (из которых 6 клонов связывались только в присутствии ANP)	53 перекрестно реактивных с белками человека/крысы	2 перекрестно реактивных с белками человека/крысы, связывающихся с клетками	Да	Да	Да
		51 перекрестно реактивных с белками человека/крысы (не связывающиеся с клетками)	Да	Да	Нет
	79 специфических в отношении белка	14 специфических в отношении белка человека, связывающихся с клетками	Да	Нет	Да

	человека	65 специфических в отношении белка человека (не связывающиеся с клетками)	Да	Нет	Нет
--	----------	---	----	-----	-----

[0373] Поскольку кандидат WW06, полученный из первоначальных вариантов пэннинга NuCAL[®], был значительно более активным в формате FabCys по сравнению с форматом IgG, функциональный скрининг проводили в формате FabCys, а не в формате IgG.

[0374] Субклонирование 138 уникальных клонов HCDR3 в формат FabCys проводили с помощью YClone[®]. 111 из 138 клонов успешно преобразовали в формат FabCys и 95 клонов отобрали для дополнительного анализа. 92 из 95 FabCys прошли контроль качества продуцирования и анализировались подробно. После этого 30 из 92 клонов с наиболее перспективными свойствами отбирали для преобразования в IgG с помощью AmplyFly[®], экспрессии в исследовательском масштабе и S-DAS. 24 из 30 IgG прошли контроль качества продуцирования и анализировались подробно.

[0375] Все 92 FabCys и 24 IgG тестировали в отношении связывания с релевантными антигенами с помощью ELISA и релевантными линиями клеток посредством проточной цитометрии. Кроме того, клоны тестировали в отношении конкуренции с ANP и функциональной активности в анализе продукции клеточного cGMP. Восемь функциональных кандидатов идентифицировали и анализировали в отношении специфичности в анализе профилирования панели белков (3P-анализ) в формате IgG. Для сравнения анализировали одного из функциональных кандидатов из первоначального цикла (WW03). В данном анализе YY02 и YY03 показали слабое неспецифическое связывание; а YY01, YY04, YY05, YY06, YY07 и WW03 не показали неспецифического связывания. Все 92 FabCys и 24 IgG тестировали с помощью ELISA в отношении связывания на следующих антигенах: NPR1 человека, конститутивно активная мутантная форма NPR1 человека (W74R), NPR1 крысы, NPR3 человека (противомишень) в отсутствие или в присутствии ANP (100 нМ) и нерелевантных антигенов. Клоны также тестировали с помощью проточной цитометрии в отношении связывания с клетками CHO-K1, экспрессирующими NPR1 человека, в отсутствие и в присутствии ANP и связывания с исходными клетками CHO-K1. Свойства связывания семи функциональных кандидатов в формате IgG показаны на фиг. 19 и 20. Все 92 FabCys и 24 IgG тестировали в отношении конкуренции с ANP. 22 из 92 FabCys и 12 из 24 IgG показали значительную конкуренцию с ANP >70% при концентрации 1 мкМ FabCys/IgG. Результаты для семи функциональных кандидатов в формате IgG показаны на фиг. 21. YY02, YY05, YY06 и YY07 показали явную конкуренцию с ANP. В данном анализе YY03 и YY04 показали "отрицательную" конкуренцию с ANP, что свидетельствует о стабилизации комплекса NPR1-ANP.

[0376] Все 92 FabCys и 24 IgG тестировали в отношении их функциональной

активности в анализе продукции клеточного cGMP с применением клеток CHO-K1, экспрессирующих NPR1 человека, в присутствии и в отсутствие ANP. 8 из 92 FabCys и те же 8 из 24 IgG были функционально активными и могли быть отнесены к разным способам действия. Пять из восьми клонов показали намного более высокую функциональную активность в присутствии ANP, в том числе YY01, YY02, YY03 и YY04. Три других клон, а именно YY05, YY06 и YY07, в функциональном анализе были независимы от ANP. Все восемь клонов получали в стратегиях пэннинга № 2, № 3 и № 5, при этом № 2 и № 5 были точными повторениями первоначальных стратегий пэннинга HuCAL[®] №10 и № 11, которые привели к идентификации пяти функциональных клонов в первоначальном цикле HuCAL[®]. Результаты анализа продукции cGMP для семи функциональных кандидатов в формате IgG показаны на фиг. 22. Как отмечалось ранее для кандидата WW06, полученного в первоначальном цикле HuCAL[®], функциональная активность кандидатов YY05 и YY07 значительно усилилась в моновалентном формате FabCys по сравнению с бивалентным форматом IgG (фигура 23).

[0377] Семь функциональных кандидатов YY01-YY07 анализировали с точки зрения их моновалентной аффинности к NPR1 человека и крысы в отсутствие и в присутствии ANP в моновалентном формате FabCys. Результаты определения аффинности и эпитоп-специфической сортировки обобщены в таблице 16.

Таблица 16. Определение характеристик в моновалентном формате FabCys - Ylanthia[®]

Антите ло	Определение характеристик в моновалентном формате FabCys						
	Аффинность FabCys, K _D [нМ]					Эпитоп- специфиче ская сортировк а FabCys	Конц. cGMP [нМ] в анализе продукции cGMP при 1 мкМ FabCys
	hNPR 1	hNPR 1+AN P	rNPR 1	rNPR1+A NP	Группа по hNPR1 (в комплексе с ANP)	Без ANP	+ 0,075 нМ ANP
YY01	-	16	-	14	B	15	46
YY02	45	1,1	280	4,4	B	-	-
YY03	-	0,1	0,1	0,1	B	-	-
YY04	4,9	1,1	-	1	B	18	67
YY05	0,9	350	700	16000	A	207	227
YY06	0,5	1	1600	1400	C	20	75

YY07	1,8	590	-	-	A	77	88
------	-----	-----	---	---	---	----	----

[0378] Аффинность находилась в диапазоне от низких значений в нМ до низких значений в мкМ и сильно зависела от присутствия или отсутствия ANP. Четыре из семи функциональных кандидатов показали значительно улучшенное связывание в присутствии ANP (YY01, YY02, YY03, и YY04). YY05 и YY07 конкурировали с ANP за связывание с NPR1 и показали намного более высокую аффинность в отсутствие ANP. Аффинность YY06 была независимой от ANP. Некоторые кандидаты проявляли неспецифическое связывание с эталонной проточной ячейкой, в то же время остальные характеризовались такой высокой аффинностью, что значения их K_D приближались к пределу измерения анализа. YY01, YY02, YY03 и YY04 находились в одной группе эпитопа, которая была такой же как у WW03 из первоначального цикла HuCAL[®]. YY05 и YY07 находились в другой группе эпитопа, которая была такой же как у WW06 из первоначального цикла HuCAL[®]. YY06 является единственным в своей группе эпитопа.

Пример 12. Переформатирование в IgG - Ylanthia[®]

[0379] Субклонирование кандидатов Ylanthia[®] из вектора FabCys в вектор IgG1_LALA для экспрессии в клетках млекопитающих проводили с помощью амплификации вставки, кодирующей Fab, с применением двух биотинилированных праймеров. Амплифицированный продукт связывали на гранулах со стрептавидином, расщепляли с применением ферментов рестрикции и промывали, что приводило к высвобождению очищенной вставки в супернатант. Вставку клонировали в акцепторный вектор, ДНК подвергали трансформации и качество одиночных клонов контролировали с помощью ПЦР колоний и секвенирования.

[0380] Пять кандидатов Ylanthia[®] отобрали для созревания аффинности. YY01 и YY04 стабилизируют комплекс NPR1-ANP, для YY06 характерна независимость от ANP, а YY05 и YY07 являются конкурирующими с ANP. Данные по связыванию (ELISA, проточная цитометрия, конкуренция с ANP), функциональные данные (анализ продукции cGMP), аффинность и группы эпитопа показаны в таблице 17.

Таблица 17. Краткое описание данных по аффинности, эпитопу и продукции cGMP для YY01, YY04, YY08, YY06 и YY07 в формате IgG

Антитело	Определение характеристик в бивалентном формате IgG			
	Связывание IgG в Elisa +/- 100 нМ ANP при 1 мкМ IgG	Проточная цитометрия [S/BG] при 1 мкМ IgG	Анализ конкуренции с ANP	концентрация cGMP в анализе продукции cGMP при 1 мкМ IgG

YY 01	54	76	33	53	26	50	18	6	35	21	да	5	14
YY 04	31	60	11	13	8	54	69	18	2	33	нет	10	15
YY 05	81	32	69	23	11	16	7	4	15	5	да	13	15
YY 06	91	10 2	83	86	3	4	6	6	26	18	да	12	15
YY 07	68	24	53	20	3	3	6	5	8	44	да	4	9

Пример 13. Получение библиотек созреваания аффинности Ylanthia®

[0381] Чтобы повысить аффинность и биологическую активность и снизить неспецифичность выбранных антител-кандидатов, области LCDR3 и HCDR1/HCDR2 оптимизировали параллельно с применением диверсифицированных модулей созреваания аффинности Ylanthia® (YMM), ранее полученных с помощью технологии Slonomics® (van den Brulle et al. (2008): A novel solid phase technology for high-throughput gene synthesis; Biotechniques 45 (3), pp. 340-343, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью).

[0382] Клонирование библиотек созреваания аффинности проводили в векторы, кодирующие исходные Fab-фрагменты. Получение библиотек созреваания аффинности проводили для пяти исходных антител (YY01, YY04, YY05, YY06 и YY07). Для получения библиотеки всех кандидатов для созреваания аффинности обрабатывали по отдельности. Библиотеки с созревшей аффинностью успешно клонировали, и размеры библиотек составляли от $6,2 \times 10^8$ до $4,5 \times 10^9$ КОЕ.

[0383] С целью отслеживания эффективности клонирования исходные HCDR1/2 и LCDR3 заменяли на MBP-вставки перед вставкой диверсифицированных YMM. Фрагменты расщепленного вектора лигировали с 2-кратным молярным избытком фрагментов вставки, несущих диверсифицированные HCDR1/2 или LCDR3. Смеси для лигирования вводили посредством электропорации в клетки E. coli с получением $>10^8$ независимых колоний. Амплификацию библиотеки проводили, как описано в литературе (Tiller et al. (2013): A fully synthetic human Fab antibody library based on fixed VH/VL framework pairings with favorable biophysical properties; mAbs 5 (3), pp. 445-470, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки с данной целью). Для контроля качества случайным образом отбирали и секвенировали примерно 10-20 одиночных клонов на библиотеку.

Пример 14. Варианты пэннинга и скрининга - Ylanthia®

[0384] Девять библиотек созреваания аффинности использовали для четырех разных стратегий пэннинга для созреваания аффинности, предназначенных для обогащения

потомков с улучшенной аффинностью по сравнению с исходными клонами. Кроме того, в соответствующих случаях включали материал от крысы и варианты пэннинга проводили с высокой жесткостью касательно концентрации антигена и условий промывания. Во время процесса пэннинга библиотеки YY01 и YY04 (только LCDR3), а также YY05 и YY07 объединяли, в тоже время библиотеки YY06 содержали по отдельности. Стратегии пэннинга подробно обобщены в таблице 18. Лизаты бактериальных клеток (BEL) выходных материалов после третьих раундов пэннинга непосредственно использовали для предварительного скрининга на основе ELISA и для SET-скрининга.

Таблица 18. Обзор стратегий пэннинга для созревания аффинности Ylanthia®

Стратегия	Исходные антигены	1 ^{ый} раунд	2 ^{ой} раунд	3 ^{ий} раунд	Комментарии
1	YY01/ YY04	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Комплекс rNPR1-ANP в растворе	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение стабилизаторов комплекса NPR1-ANP
2	YY06	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Комплекс hNPR1-ANP в растворе	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение стабилизаторов комплекса NPR1-ANP
3	YY06 YY05/ YY07	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP hNPR1 в растворе	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP hNPR1 в растворе	Предварительная адсорбция на комплексе NPR1-ANP hNPR1 в растворе	Пэннинг в растворе, направленный на обогащение конкурентов ANP
4	YY05/ YY07	Предварительная адсорбция на комплексе	Предварительная адсорбция на комплексе	Предварительная адсорбция на комплексе	Пэннинг в растворе, направленный на

		NPR1-ANP hNPR1 в растворе	NPR1-ANP hNPR1 в растворе	NPR1-ANP rNPR1 в растворе	обогащение конкурентов ANP
--	--	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------

[0385] Выходные материалы третьих раундов пэннинга использовали для предварительного скрининга на основе ELISA, чтобы гарантировать, что только клоны, связывающиеся с NPR1 и/или комплексом NPR1-ANP, отобраны для дальнейшего скрининга на основе титрования при равновесии в растворе (SET). В общей сложности 880 клонов анализировали в SET-скрининге в отношении улучшенной аффинности к hNPR1 и/или комплексу hNPR1-ANP по сравнению с исходными клонами.

[0386] Во время SET скрининга идентифицировали 263 улучшенных производных с уникальными HCDR1//2 или LCDR3, которые привели к 112 уникальным клонам после секвенирования и преобразования в формат IgG1_LALA. При сравнении производных YY05 и YY07 с их исходными клонами аффинность к NPR1 не улучшилась, но к комплексу NPR1-ANP улучшилась до 200 раз. Производные YY01 характеризовались аффинностью, аналогичной таковой у исходного клона YY04, производные которого характеризовались только слегка улучшенной аффинностью. Аффинность производных YY06 улучшалась в 4-40 раз к NPR1 и в 7-70 раз к комплексу NPR1-ANP. См. фиг. 24 (на которой показана аффинность к hNPR1) и фиг. 25 (на которой показана аффинность к комплексу hNPR1-ANP). На обеих фигурах аффинность (K_D [пМ]) указана на оси x под названием исходного клона.

Пример 15. Определение характеристик кандидатов с созревшей аффинностью - Ylanthia[®]

[0387] Для усовершенствованного продуцирования отобрали 95 из 112 улучшенных кандидатов. 77 из 95 клонов прошли контроль качества продуцирования, и их характеризовали с точки зрения связывания с релевантными антигенами, связывания с релевантными линиями клеток и функциональной активности в анализе продукции cGMP в сравнении с их исходными клонами. После подробного определения характеристик IgG отобрали 17 кандидатов (подробно описаны в таблице 19), их получали при продуцировании IgG в исследовательском масштабе и дополнительно анализировали с помощью ЗР-анализа. Кроме того, их преобразовали в формат FabCys для определения их аффинности к NPR1 человека и крысы в отсутствие и в присутствии ANP с помощью измерения K_D в SET.

Таблица 19. Обзор кандидатов Ylanthia[®] с созревшей аффинностью

Антитело с созревшей аффинностью	Исходное антитело	CDR с созревшей аффинностью
ZZ01	YY07	LCDR3
ZZ02	YY05	LCDR3
ZZ03	YY07	LCDR3

ZZ04	YY07	LCDR3
ZZ05	YY07	LCDR3
ZZ06	YY07	LCDR3
ZZ07	YY07	LCDR3
ZZ08	YY07	LCDR3
ZZ09	YY05	HCDR1+2
ZZ10	YY05	HCDR1+2
ZZ11	YY04	LCDR3
ZZ12	YY01	HCDR1+2
ZZ13	YY01	HCDR1+2
ZZ14	YY06	HCDR1+2
ZZ15	YY06	HCDR1+2
ZZ16	YY06	HCDR1+2
ZZ17	YY06	HCDR1+2

[0388] Аффинность для 16 кандидатов Ylanthia® с созревшей аффинностью (в моновалентном формате FabCys) определяли при измерении с помощью SET и/или с помощью Octet. Результаты обобщены в таблицах 20 и 21 ниже в сравнении с аффинностью исходных клонов.

Таблица 20. Краткое описание данных по аффинности (SET) для YY01, YY06, ZZ12, ZZ13, ZZ15, ZZ16 и ZZ17 в формате FabCys

Антител о	Аффинность (измерение с помощью SET)				
	FabCys, K _D [нМ]				Комментарий
	hNPR 1	hNPR1+ ANP	rNPR1	rNPR1 +ANP	
YY01	-	16,00	-	14,00	Определение K _D с помощью Octet
ZZ12	6,70	0,32	2,10	1,40	
ZZ13	9,90	1,30	2,30	1,40	
YY04	4,90	1,10	-	1,00	Определение K _D с помощью Octet
ZZ11	46,00	2,40	21,00	18,00	
YY05	0,90	350,00	700,00	16000,00	Определение K _D с помощью Octet; достигнут предел измерения анализа
ZZ02	0,37	0,58	-	-	
ZZ09	0,49	0,57	-	-	
ZZ10	0,52	1,40	-	-	
YY06	0,50	1,00	1600,0	1400,0	Определение K _D с помощью Octet

			0	0	
ZZ15	0,053	0,074	-	-	
ZZ16	0,040	0,034	62,00	51,00	
ZZ17	0,046	0,050	52,00	36,00	
YY07	1,80	590,0	-	-	
ZZ01	0,65	0,85	-	-	
ZZ03	0,75	1,30	-	-	
ZZ04	0,30	0,38	-	-	
ZZ05	0,74	1,20	-	-	
ZZ06	0,35	0,50	-	-	
ZZ07	0,62	1,50	-	-	
ZZ08	0,57	1,30	-	-	

Таблица 21. Краткое описание данных по аффинности (Octet) для YY01, YY06, ZZ12, ZZ13, ZZ15, ZZ16 и ZZ17 в формате FabCys

Антител о	Аффинность (измерение с помощью Octet)				
	FabCys, K _D [нМ]				Комментарий
	hNPR 1	hNPR1+ ANP	rNPR1	rNPR1+ ANP	
YY01	-	26,00	-	8,80	Гетерогенное связывание
ZZ12	-	0,04	-	0,10	
ZZ13	-	0,14	66,00	0,10	
YY06	0,62	0,80	100,00	38,00	
ZZ15	0,26	0,19	-	-	
ZZ16	0,14	0,11	-	-	
ZZ17	0,16	0,09	-	-	

Пример 16. Определение эпитопа для конкурирующих с ANP и не конкурирующих с ANP агонистических антител

[0389] Кристаллическую структуру комплекса hNPR1 и Fab XX16 использовали для идентификации эпитопа для Fab XX16 на hNPR1. Поверхность взаимодействия на hNPR1 для Fab XX16 была образована несколькими непрерывными и прерывистыми (т. е. несмежными) последовательностями, подробно описанными в таблице 22. Эти остатки образуют трехмерный конформационный эпитоп, распознаваемый Fab XX16.

[0390] Результаты картирования эпитопа Fab XX16 (не конкурирующее с ANP) показаны в таблице 22. Остатки hNPR1 пронумерованы на основе SEQ ID NO: 1 (P16066). Остатки в Fab пронумерованы на основе его линейной аминокислотной последовательности. Показано, что остатки hNPR1 имеют по меньшей мере один атом в

пределах 5 Å от атома Fab XX16, что обеспечивает потенциальные взаимодействия, опосредованные водной средой.

Таблица 22. Картирование эпитопов для Fab XX16

Антитело Fab XX16			Антиген (NPR1)		
Аминокислота	Номер	Цепь	Аминокислота	Номер	Цепь
SER	31	H	TRP	106	A
TYR	32	H	TRP	106	A
			TRP	106	B
TRP	33	H	ASN	109	A
GLU	52	H	HIS	108	A
			ASN	109	A
SER	53	H	GLU	107	A
			ASN	109	A
LYS	54	H	GLU	107	A
ASN	56	H	GLY	33	A
			ASN	34	A
			THR	36	A
			TRP	76	A
TYR	57	H	ASN	34	A
			TRP	76	A
			ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	374	A
PHE	59	H	THR	375	A
			THR	375	A
ARG	100	H	TRP	106	A
			ASP	103	B
			GLU	107	B
TYR	101	H	VAL	102	A
			TRP	106	A
			VAL	102	B
			ASP	103	B
			TRP	106	B

			GLU	107	B
SER	102	H	LYS	105	A
			TRP	106	A
MET	103	H	VAL	102	A
			LYS	105	A
			TRP	106	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			VAL	102	B
			ASP	103	B
ILE	104	H	LYS	105	A
			HIS	131	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			ALA	100	B
			ASP	103	B
TYR	105	H	LYS	105	A
			TRP	132	A
SER	106	H	LYS	105	A
			HIS	131	A
			TRP	132	A
			ARG	133	A
TYR	107	H	LYS	105	A
			ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	134	A
			THR	375	A
ASP	113	H	GLU	107	B
ARG	18	L	GLN	336	B
SER	30	L	GLU	86	B
			ASN	87	B
			ALA	88	B
SER	31	L	SER	84	B

			GLU	86	B
TYR	32	L	HIS	131	A
TYR	49	L	ASP	103	B
			LEU	104	B
			GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	52	L	LEU	43	B
			LEU	82	B
THR	53	L	VAL	81	B
			LEU	82	B
			GLY	83	B
			LEU	104	B
			HIS	108	B
LEU	54	L	ARG	79	B
			VAL	81	B
			HIS	108	B
GLN	55	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	56	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
VAL	58	L	ARG	79	B
PRO	59	L	ARG	79	B
SER	60	L	ARG	79	B
SER	65	L	THR	44	B
GLY	66	L	THR	44	B
SER	67	L	THR	44	B
			GLU	86	B
			ASN	87	B
SER	76	L	GLN	336	B
TRP	92	L	HIS	131	A
			ARG	133	A
			ALA	88	B
ARG	93	L	ARG	133	A
			GLU	378	A

LYS	94	L	ASP	376	A
-----	----	---	-----	-----	---

[0391] Остатки эпитопа, критически важные для связывания Fab XX16 и NPR1, которые определили с применением данных структурного анализа и созревания аффинности, включают (первый уровень) 99-103, 105-111, 131-133, 378; а также (второй уровень): 33-34, 76, 82, 104, 374-375. Аминокислоты 99-103 из NPR1 (SEQ ID NO: 1) содержат как остов E106, который обеспечивает возможность созревания аффинности путем введения D54K в HCDR2, так и W106 из обоих протомеров NPR1, который фиксирует Y101 из HCDR3. Некоторые критически важные остатки эпитопа показаны в таблице 23 ниже. Области NPR1, охватывающие такие критически важные остатки включают N34, W76, L82, V102 - A111, H131 - V134 и V374 - E378.

Таблица 23. Критически важные остатки эпитопа для Fab XX16 (не конкурирующее с ANP)

Критически важный остаток эпитопа (аминокислота)	Критически важный остаток эпитопа (номер)	Пояснение
N	34	Н-связь с N56 (остов) VH
L	82	Н-связь (цепь В) с T53 (боковая цепь) VL
V	102	Упаковка напротив M103 (боковая цепь) VH
D	103	Солевой мостик (цепь В) с R100 (боковая цепь) VH
K	105	Н-связь (остов) с M103 (остов) и Y105 (остов) VH
W	106	Упаковка между Y32 (боковая цепь) и Y101 (боковая цепь) VH
E	107	Солевой мостик (цепь В) с R100 (боковая цепь) VH
E	107	Н-связь (остов) с K54 (боковая цепь) VH
N	109	Н-связь с E52 (боковая цепь), S53 (боковая цепь) и W33 (боковая цепь) VH
W	132	Упаковка напротив M103 (боковая цепь) VH
R	133	Н-связь с S106 (боковая цепь) VH
T	375	Упаковка напротив Y57 (боковая цепь) VH
E	378	Солевой мостик с R93 (боковая цепь) VL

[0392] Кристаллическую структуру комплекса hNPR1 и Fab WW03 использовали для идентификации эпитопа для Fab WW03 на hNPR1. Поверхность взаимодействия на

hNPR1 для Fab WW03 была образована несколькими непрерывными и прерывистыми (т. е. несмежными) последовательностями, подробно описанными в таблице 24. Эти остатки образуют трехмерный конформационный эпитоп, распознаваемый Fab WW03.

[0393] Результаты картирования эпитопа Fab WW03 (не конкурирующее с ANP) показаны в таблице 24. Остатки hNPR1 пронумерованы на основе SEQ ID NO: 1 (P16066). Остатки в Fab пронумерованы на основе его линейной аминокислотной последовательности. Показано, что остатки hNPR1 имеют по меньшей мере один атом в пределах 5 Å от атома Fab WW03, что обеспечивает потенциальные взаимодействия, опосредованные водной средой.

Таблица 24. Картирование эпитопов для Fab WW03

Антитело Fab WW03			Антиген (NPR1)		
Аминокислота	Номер	Цепь	Аминокислота	Номер	Цепь
SER	31	H	TRP	106	A
TYR	32	H	TRP	106	A
			TRP	106	B
TRP	33	H	ASN	109	A
SER	52	H	HIS	108	A
			ASN	109	A
SER	53	H	TRP	106	A
			GLU	107	A
			ASN	109	A
ASP	54	H	THR	36	A
			ARG	79	A
SER	56	H	ASN	34	A
TYR	57	H	ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	374	A
			THR	375	A
TYR	59	H	THR	375	A
ARG	100	H	ASP	103	B
			TRP	106	B
			GLU	107	B
TYR	101	H	VAL	102	A
			TRP	106	A

			VAL	102	B
			ASP	103	B
			TRP	106	B
			GLU	107	B
SER	102	H	LYS	105	A
			TRP	106	A
			ASN	109	A
MET	103	H	VAL	102	A
			LYS	105	A
			TRP	106	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			VAL	102	B
			ASP	103	B
ILE	104	H	HIS	131	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			ASP	103	B
TYR	105	H	LYS	105	A
			TRP	132	A
SER	106	H	LYS	105	A
			TRP	132	A
			ARG	133	A
TYR	107	H	LYS	105	A
			ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	134	A
			THR	375	A
ASP	113	H	GLU	107	B
ARG	18	L	GLN	336	B
SER	30	L	ASN	87	B
			ALA	88	B

SER	31	L	SER	84	B
TYR	32	L	HIS	131	A
TYR	49	L	ASP	103	B
			GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	52	L	LEU	43	B
			LEU	82	B
THR	53	L	VAL	81	B
			LEU	82	B
			GLY	83	B
			LEU	104	B
			HIS	108	B
LEU	54	L	ARG	79	B
			VAL	81	B
			HIS	108	B
GLN	55	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	56	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
VAL	58	L	ARG	79	B
PRO	59	L	ARG	79	B
SER	60	L	ARG	79	B
GLY	66	L	THR	44	B
SER	67	L	THR	44	B
			GLU	86	B
			ASN	87	B
TYR	92	L	ARG	133	A
GLU	93	L	ARG	133	A
LYS	94	L	ASP	376	A

[0394] Остатки эпитопа, критически важные для связывания Fab WW03 и NPR1, которые определили с применением данных структурного анализа и созревания аффинности, включают остатки, показанные в таблице 25. Области NPR1, охватывающие такие критически важные остатки включают R79, L82, L99 - A111, H131 - V134 и V374 - T375.

Таблица 25. Критически важные остатки эпитопа для Fab WW03 (не конкурирующее с ANP)

Критически важный остаток эпитопа (аминокислота)	Критически важный остаток эпитопа (номер)	Пояснение
R	79	Солевой мостик с D54 (боковая цепь) VH; Н-связь (цепь В) с S60 (боковая цепь) VL
L	82	Н-связь (остов) с T53 (боковая цепь) VL
L	99	Упаковка напротив M103 (боковая цепь) и I104 (боковая цепь) VH
V	102	Упаковка напротив M103 (боковая цепь) VH
D	103	Солевой мостик с R100 (боковая цепь) VH
K	105	Н-связь с M103 (остов) и Y105 (остов) VH
W	106	Упаковка между Y32 (боковая цепь) и Y101 (боковая цепь) VH; стэкинг (цепь В) напротив Y101 (боковая цепь) VH
N	109	Н-связь с S53 (боковая цепь) VH
H	131	Н-связь с I104 (остов) VH
W	132	Н-связь с M103 (боковая цепь) VH
T	375	Н-связь с Y59 (боковая цепь) VH; упаковка напротив Y57 (боковая цепь) VH

[0395] Кристаллическую структуру комплекса hNPR1 и Fab WW06 использовали для идентификации эпитопа для Fab WW06 на hNPR1. Поверхность взаимодействия на hNPR1 для Fab WW06 была образована несколькими непрерывными и прерывистыми (т. е. несмежными) последовательностями, подробно описанными в таблице 26. Эти остатки образуют трехмерный конформационный эпитоп, распознаваемый Fab WW06.

[0396] Результаты картирования эпитопа Fab WW06 (конкурирующее с ANP) показаны в таблице 26. Остатки hNPR1 пронумерованы на основе SEQ ID NO: 1 (P16066). Остатки в Fab WW06 пронумерованы на основе его линейной аминокислотной последовательности. Показано, что остатки hNPR1 имеют по меньшей мере один атом в пределах 5 Å от атома Fab WW06, что обеспечивает потенциальные взаимодействия, опосредованные водной средой.

Таблица 26. Картирование эпитопов для Fab WW06 (конкурирующее с ANP)

Антитело Fab WW06			Антиген (NPR1)		
Аминокислота	Номер	Цепь	Аминокислота	Номер	Цепь

Y	27	H	R	294	B
		H	G	295	B
S	28	H	R	294	B
		H	G	295	B
		H	D	296	B
S	31	H	R	230	A
		H	D	296	B
Y	32	H	G	295	B
		H	D	296	B
		H	G	297	B
W	33	H	Y	188	A
		H	E	219	A
R	50	H	F	197	A
		H	E	219	A
D	52	H	Y	188	A
		H	A	221	A
		H	H	227	A
D	54	H	D	224	A
N	55	H	Y	188	A
		H	P	190	A
		H	A	221	A
		H	D	223	A
Y	57	H	Y	188	A
		H	R	189	A
		H	P	190	A
		H	G	191	A
		H	D	192	A
		H	E	193	A
		H	E	194	A
		H	F	197	A
T	58	H	E	194	A
R	59	H	E	194	A
		H	F	197	A
		H	E	201	A

Q	65	H	D	94	A
		H	E	194	A
R	98	H	G	295	B
W	99	H	E	219	A
L	100	H	R	230	A
S	101	H	H	217	A
P	102	H	K	238	A
G	103	H	D	216	A
		H	H	217	A
		H	T	234	A
		H	K	238	A
Y	104	H	L	218	A
		H	E	219	A
		H	F	220	A
		H	H	227	A
		H	R	230	A
		H	L	231	A
		H	T	234	A
		H	K	238	A
A	105	H	K	238	A
L	106	H	R	233	A
		H	T	234	A
		H	R	237	A
		H	K	238	A
G	107	H	R	237	A
Q	109	H	G	297	B
Q		H	V	300	B
I	29	L	R	208	A
G	30	L	R	208	A
A	31	L	F	204	A
		L	R	208	A
G	32	L	R	208	A
Y	33	L	Y	186	A
		L	E	201	A

		L	F	204	A
		L	H	217	A
Y	93	L	F	197	A
		L	E	201	A
L	95	L	L	144	A
		L	E	201	A
		L	F	204	A
		L	M	205	A
Q	96	L	L	144	A
		L	G	145	A
		L	V	148	A
		L	M	205	A
S	98	L	F	197	A
		L	F	198	A
		L	E	201	A
R	100	L	E	219	A

[0397] Остатки эпитопа, критически важные для связывания WW06 и NPR1, которые определили с применением данных структурного анализа и созревания аффинности, включают остатки, показанные в таблице 27. Области NPR1, охватывающие такие критически важные остатки включают Y188 - F198, E201 - R208, V215 - K238 и R294 - G297.

Таблица 27. Критически важные остатки эпитопа WW06 (конкурирующее с ANP)

Критически важный остаток эпитопа (аминокислота)	Критически важный остаток эпитопа (номер)	Пояснение
Y	188	Упаковка напротив W33 (боковая цепь) VH
D	192	Н-связь с Y57 (боковая цепь) VH
E	194	Солевой мостик с R59 (боковая цепь) VH
F	197	Стэкинг напротив R59 (боковая цепь) VH
E	201	Н-связь с S98 (боковая цепь) VL
R	208	Н-связь с G30 (остов) VL
E	219	Солевой мостик с R50 (боковая цепь) VH
G	295	Н-связь (остов, цепь B) с S28 (остов) VH

Пример 17. Определение характеристик воздействия WW06 на cGMP в плазме крови мыши in vivo

[0398] FabCys WW06 применяли в in vivo исследовании на мышах, трансгенных по hNPR1, для определения воздействия данного антитела на уровни cGMP в плазме крови in vivo.

[0399] Чтобы проанализировать образцы плазмы крови на уровень cGMP, способ обнаружения на основе LC-MS/MS с применением $^{15}\text{N}_2$, ^{13}C cGMP в качестве внутреннего стандарта адаптировали из Oeckl and Ferger, Journal of Neuroscience Methods 203 (2012) 338-343; и Zhang et al., J. Chromatogr B:Analyt Technol Biomed Life Sci 2009; 877:513-20; содержание каждого из которых настоящим включено посредством ссылки с данной целью).

[0400] Концентрация cGMP в плазме крови у Tg-мышей с hNPR1, которым внутривенно вводили Fab WW06, повышалась в момент времени 5 минут, и сигнал возвращался к исходному уровню через 3 ч. Как предполагалось и согласно данным, показанным на фиг. 26 и 27, $T_{1/2}$ для антитела FabCys составило <30 мин. Каждое показанное значение является средним значением для трех точек, полученных у трех отдельных животных. Данные доза-ответ показаны на фиг. 26, а данные РК показаны на фиг. 27.

Пример 18. Воздействие XX16 на массу сердца и содержание NT-proBNP у мышей с КО по ANP и мышей WT

[0401] XX16 применяли в in vivo исследовании, чтобы определить его воздействие на массу сердца и уровни NT-proBNP у мышей с нокаутом (КО) по ANP и мышей дикого типа (WT).

[0402] Мыши с нокаутом по ANP характеризуются гипертензией и имеют гипертрофию сердца (повышенное соотношение HW/BW). NT-proBNP является биомаркером сердечной дисфункции. XX16 вводили из расчета 0,3 или 3 мг/кг подкожно один раз в две недели в течение четырех недель мышам с нокаутом по ANP и мышам дикого типа.

[0403] Результаты показаны на фиг. 28. Через две недели после второй обработки XX16 дозозависимым образом снижал соотношение масса сердца/масса тела и содержание NT-proBNP как у мышей дикого типа, так и у мышей с КО по ANP в сравнении с животными, обработанными средой-носителем.

Пример 19. Кратковременное воздействие XX16 на кровяное давление и скорость потока мочи у крыс с гипертензией

[0404] XX16 применяли для определения его воздействия на кровяное давление и скорость потока мочи у крыс с гипертензией (предрасположенные к развитию инсульта крысы со спонтанной гипертензией, SHRsp). Животным вводили внутривенно 0,3 мг/кг XX16, 1 мг/кг XX16 или контроль со средой-носителем (однократно). Кровяное давление измеряли с применением катетера в бедренной артерии. Измерения производили через три часа после внутривенного введения и результаты показаны на фиг. 29.

[0405] Обработка с внутривенным введением XX16 кратковременно нормализовала среднее артериальное давление и повышала скорость потока мочи у крыс с гипертензией (SHRsp) в сравнении с животными, обработанными средой-носителем.

Пример 20. Долгосрочное воздействие XX16 на кровяное давление и содержание cGMP в плазме крови у крыс Wistar-Kyoto

[0406] Оценивали долгосрочные воздействия XX16 на гемодинамику у нормальных крыс с имплантированным телеметрическим устройством. XX16 (в дозе, составляющей 0,1, 0,3, 1, 3, 10 и 30 мг/кг) вводили подкожно один раз. Результаты показаны на фиг. 30. Подкожное введение XX16 снижало среднее артериальное давление (МАР) у всех групп за исключением группы 0,1 мг/кг. Наблюдался нижний предел (около 95 мм рт. ст.) снижения МАР. Для времени возвращение МАР к исходному уровню наблюдали дозозависимый эффект; при этом данный эффект составлял более 70 дней у группы обработки 30 мг/кг. Концентрация cGMP в плазме крови также характеризовалась верхним пределом около 90 нмоль/л, после которого содержание cGMP в плазме крови постепенно снижалось в направлении исходного уровня. Данное воздействие было очень похожим на реакцию кровяного давления.

Пример 21. Сравнение имеющихся антител к NPR1 с антителами по настоящей заявке

[0407] Антитело WW03 сравнивали с антителом 5591-IgG из заявки согласно РСТ № WO2010/065293A1 с точки зрения способности обоих антител вызывать продукцию cGMP в человеческих клетках, экспрессирующих hNPR1, или клетках крысы, экспрессирующих rNPR1 (в присутствии или в отсутствие 0,075 нМ ANP человека или крысы соответственно). В обеих линиях клеток антитело WW03 проявляло превосходящее усиление в отсутствие ANP. Более того, антитело WW03 продемонстрировало превосходящее усиление в клетках крысы, экспрессирующих rNPR1 (как в присутствии, так и в отсутствие ANP).

[0408] Подводя итог, предшествующие антитела (например, антитела из WO2010/065293, включая 5591-IgG) демонстрируют отсутствие активности *in vivo* (например, с использованием анализа активации с применением анализов продукции cGMP). В отличие от этого, антитела по настоящему изобретению демонстрировали активность *in vivo* как у мыши, так и у крысы. Кроме того, с применением данных кристаллической структуры было продемонстрировано, что связывание эпитопа антителами, описанными в данном документе, отличается от антител из WO2010/065293. Активность, перекрестная реактивность и кристаллографические данные, описанные в данном документе, демонстрируют отличающиеся и превосходящие эффекты антител, описанных в данной заявке, по сравнению с предыдущими антителами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые (i) связываются с рецептором-1 натрийуретического пептида (NPR1) и (ii) способны активировать NPR1 в отсутствие предсердного натрийуретического пептида (ANP).

2. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которые являются не конкурирующими с ANP.

3. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которые являются конкурирующими с ANP.

4. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 99-133 из SEQ ID NO: 1.

5. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2 или п. 4, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с конформационным эпитопом NPR1 человека, и где конформационный эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 99-103 из SEQ ID NO: 1, (ii) 105-111 из SEQ ID NO: 1, (iii) 131-134 из SEQ ID NO: 1, и дополнительно связываются с аминокислотой 375 и/или 378 из SEQ ID NO: 1.

6. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 3, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом в пределах аминокислот 188-219 из SEQ ID NO: 1.

7. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 3 или п. 6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с конформационным эпитопом в пределах NPR1, и где конформационный эпитоп содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток в пределах каждой области из (i) аминокислот 188-198 из SEQ ID NO: 1, (ii) 201-208 из SEQ ID NO: 1, (iii) 215-238 из SEQ ID NO: 1 и (iv) 294-297 из SEQ ID NO: 1, где необязательно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с по меньшей мере аминокислотами 188, 192, 194, 197, 201, 208 и 219 из SEQ ID NO: 1.

8. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2, 4 или п. 5, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

N, и X₄ представляет собой I или T, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 36, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 47, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 45, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁QY₂Y₃Y₄Y₅PRT (SEQ ID NO: 430); где Y₁ представляет собой M или Q, Y₂ представляет собой S, E, T или I, Y₃ представляет собой Y или W, Y₄ представляет собой E, V, R, A, T или M, и Y₅ представляет собой K, V, R или A;

(b) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28; HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой S или E, X_3 представляет собой D или K, X_4 представляет собой S или N, X_5 представляет собой I или T, и X_6 представляет собой Y или F; HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30; LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41; LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42; и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); где Y_1 представляет собой S, E, T или I, Y_2 представляет собой V, R, A, T или M, и Y_3 представляет собой K, V, R или A;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 31; HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1IX_2SX_3GX_4YX_5X_6YADSVKG$ (SEQ ID NO: 429), где X_1 представляет собой A или V, X_2 представляет собой S или E, X_3 представляет собой D или K, X_4 представляет собой S или N, X_5 представляет собой I или T, и X_6 представляет собой Y или F; HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 41, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 42, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $QQY_1WY_2Y_3PRT$ (SEQ ID NO: 434); где Y_1 представляет собой S, E, T или I, Y_2 представляет собой V, R, A, T или M, и Y_3 представляет собой K, V, R или A;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 32, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1SX_2GX_3Y$ (SEQ ID NO: 431), где X_1 представляет собой S или E, X_2 представляет собой D или K, или X_3 представляет собой S или N, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 30, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 44, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 45, и LCDR3 содержит

LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 21, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 22; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁THY (SEQ ID NO: 440), где X₁ представляет собой N, S или Q, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ISY₁SGY₂Y₃T (SEQ ID NO: 444), где Y₁ представляет собой S или G, Y₂ представляет собой S или Q, и Y₃ представляет собой S или N, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 12, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 23, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 21, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 19;

(f) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFX₁FSX₂YX₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 445), где X₁ представляет собой S или T, X₂ представляет собой S, K или R, X₃ представляет собой W или Y, X₄ представляет собой I или L, и X₅ представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁IY₂QY₃Y₄Y₅EY₆Y₇YVESVKG (SEQ ID NO: 446), где Y₁ представляет собой S или N, Y₂ представляет собой K или H, Y₃ представляет собой S, Q или H, Y₄ представляет собой G или A, Y₅ представляет собой S, H или L, Y₆ представляет собой T или K, и Y₇ представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде X₁YX₂X₃X₄ (SEQ ID NO: 447), где X₁ представляет собой S, K или R, X₂ представляет собой W или Y, X₃ представляет собой I или L, и X₄ представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде Y₁IY₂QY₃Y₄Y₅EY₆Y₇YVESVKG (SEQ ID NO: 446), где Y₁ представляет собой S или N, Y₂ представляет собой K или H, Y₃ представляет собой S, Q или H, Y₄ представляет собой G или A, Y₅ представляет собой S, H или L, Y₆ представляет собой T или K, и Y₇ представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

изложенной в виде GFX_1FSX_2Y (SEQ ID NO: 448), где X_1 представляет собой S или T, и X_2 представляет собой S, K или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), где Y_1 представляет собой K или H, Y_2 представляет собой S, Q или H, Y_3 представляет собой G или A, и Y_4 представляет собой S, H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, и X_3 представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), где Y_1 представляет собой K или H, Y_2 представляет собой S, Q или H, Y_3 представляет собой G или A, Y_4 представляет собой S, H или L, и Y_5 представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(g) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 445), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, X_3 представляет собой W или Y, X_4 представляет собой I или L, и X_5 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, Y_4 представляет собой T или K, и Y_5 представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 447), где X_1 представляет собой S, K или R, X_2 представляет собой W или Y, X_3 представляет собой I или L, и X_4 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), где Y_1 представляет

с собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, Y_4 представляет собой T или K, и Y_5 представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFX_1FSX_2Y (SEQ ID NO: 448), где X_1 представляет собой S или T, и X_2 представляет собой S, K или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $HQY_1Y_2Y_3E$ (SEQ ID NO: 456), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, и Y_3 представляет собой H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFX_1FSX_2YX_3$ (SEQ ID NO: 450), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой S, K или R, и X_3 представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $INQY_1Y_2Y_3EY_4$ (SEQ ID NO: 458), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, и Y_4 представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(h) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFSX_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 452), где X_1 представляет собой S или R, X_2 представляет собой W или Y, и X_3 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), где Y_1 представляет собой S или N, Y_2 представляет собой K или H, Y_3 представляет собой S, Q или H, Y_4 представляет собой G или A, Y_5 представляет собой S, H или L, Y_6 представляет собой T или K, и Y_7 представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и

LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), где X_1 представляет собой S или R, X_2 представляет собой W или Y, и X_3 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$ (SEQ ID NO: 446), где Y_1 представляет собой S или N, Y_2 представляет собой K или H, Y_3 представляет собой S, Q или H, Y_4 представляет собой G или A, Y_5 представляет собой S, H или L, Y_6 представляет собой T или K, и Y_7 представляет собой Y, K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFSX_1Y$ (SEQ ID NO: 455), где X_1 представляет собой S или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1QY_2Y_3Y_4E$ (SEQ ID NO: 449), где Y_1 представляет собой K или H, Y_2 представляет собой S, Q или H, Y_3 представляет собой G или A, и Y_4 представляет собой S, H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFSX_1YX_2$ (SEQ ID NO: 457), где X_1 представляет собой S или R, и X_2 представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$ (SEQ ID NO: 451), где Y_1 представляет собой K или H, Y_2 представляет собой S, Q или H, Y_3 представляет собой G или A, Y_4 представляет собой S, H или L, и Y_5 представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239; или

(i) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFSX_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 452), где X_1 представляет собой S или R, X_2 представляет собой W или Y, и X_3 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде

SIHQY₁Y₂Y₃EY₄Y₅YVESVKG (SEQ ID NO: 453), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, Y₃ представляет собой H или L, Y₄ представляет собой T или K, и Y₅ представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 454), где X_1 представляет собой S или R, X_2 представляет собой W или Y, и X_3 представляет собой S или N, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$ (SEQ ID NO: 453), где Y_1 представляет собой Q или H, Y_2 представляет собой G или A, Y_3 представляет собой H или L, Y_4 представляет собой T или K, и Y_5 представляет собой K или R, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 237, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 238, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁Y (SEQ ID NO: 455), где X₁ представляет собой S или R, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде HQY₁Y₂Y₃E (SEQ ID NO: 456), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, и Y₃ представляет собой H или L, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFSX₁YX₂ (SEQ ID NO: 457), где X₁ представляет собой S или R, и X₂ представляет собой W или Y, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде IHQY₁Y₂Y₃EY₄ (SEQ ID NO: 458), где Y₁ представляет собой Q или H, Y₂ представляет собой G или A, Y₃ представляет собой H или L, и Y₄ представляет собой T или K, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

изложенной под SEQ ID NO: 239.

9. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 3, 6 или п. 7, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(а) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 310, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), где X_1 представляет собой A или S, X_2 представляет собой V или L, X_3 представляет собой A или P, и X_4 представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GNSNRPY_1$ (SEQ ID NO: 460), где Y_1 представляет собой S или N, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), где Z_1 представляет собой Y, D или G, Z_2 представляет собой T, S или A, Z_3 представляет собой S, P или F, Z_4 представляет собой S, T или P, Z_5 представляет собой H, S или R, Z_6 представляет собой G, S или F, и Z_7 представляет собой P, S или V;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 229, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), где X_1 представляет собой A или S, X_2 представляет собой V или L, X_3 представляет собой A или P, и X_4 представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GNSNRPY_1$ (SEQ ID NO: 460), где Y_1 представляет собой S или N, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), где Z_1 представляет собой Y, D или G, Z_2 представляет собой T, S или A, Z_3 представляет собой S, P или F, Z_4 представляет собой S, T или P, Z_5 представляет собой H, S или R, Z_6 представляет собой G, S или F, и Z_7 представляет собой P, S или V;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 80, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 313, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 459), где X_1 представляет собой A или S, X_2 представляет собой V или L, X_3 представляет собой A или P, и X_4 представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 323, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под

SEQ ID NO: 324, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $YZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$ (SEQ ID NO: 462), где Z_1 представляет собой Y, D или G, Z_2 представляет собой T, S или A, Z_3 представляет собой S, P или F, Z_4 представляет собой S, T или P, Z_5 представляет собой H, S или R, Z_6 представляет собой G, S или F, и Z_7 представляет собой P, S или V; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 82, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 314, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $ARGX_1X_2X_3GX_4LGFDH$ (SEQ ID NO: 463), где X_1 представляет собой A или S, X_2 представляет собой V или L, X_3 представляет собой A или P, и X_4 представляет собой Q или L, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 326, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 324, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$ (SEQ ID NO: 461), где Z_1 представляет собой Y, D или G, Z_2 представляет собой T, S или A, Z_3 представляет собой S, P или F, Z_4 представляет собой S, T или P, Z_5 представляет собой H, S или R, Z_6 представляет собой G, S или F, и Z_7 представляет собой P, S или V;

(b) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2YAX_3X_4$ (SEQ ID NO: 464), где X_1 представляет собой S или G, X_2 представляет собой S или T, X_3 представляет собой I или M, и X_4 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1ISY_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7YAY_8SVKG$ (SEQ ID NO: 465), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой A, S или G, Y_3 представляет собой S или H, Y_4 представляет собой G или Y, Y_5 представляет собой S или Y, Y_6 представляет собой T или A, Y_7 представляет собой Y, R или N, и Y_8 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой I или M, и X_3 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $Y_1ISY_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7YAY_8SVKG$ (SEQ ID NO: 465), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой A, S или G, Y_3 представляет собой S или H, Y_4 представляет собой G или Y, Y_5 представляет собой S или Y, Y_6 представляет собой T или A, Y_7 представляет собой Y, R или N, и Y_8 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит

или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂Y (SEQ ID NO: 467), где X₁ представляет собой S или G, и X₂ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SY₁Y₂GY₃Y₄ (SEQ ID NO: 468), где Y₁ представляет собой A, S или G, Y₂ представляет собой S или H, Y₃ представляет собой G или Y, и Y₄ представляет собой S или Y, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂YA (SEQ ID NO: 469), где X₁ представляет собой S или G, и X₂ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ISY₁Y₂GY₃Y₄T (SEQ ID NO: 470), где Y₁ представляет собой S или G, Y₂ представляет собой S или H, Y₃ представляет собой G или Y, и Y₄ представляет собой S или Y, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339; или

(с) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде GFTFX₁X₂YAX₃X₄ (SEQ ID NO: 464), где X₁ представляет собой S или G, X₂ представляет собой S или T, X₃ представляет собой I или M, и X₄ представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SISY₁Y₂GYYY₃Y₄YAY₅SVKG (SEQ ID NO: 471), где Y₁ представляет собой A или S, Y₂ представляет собой S или H, Y₃ представляет собой T или A, Y₄ представляет собой R или N, и Y₅ представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $X_1YAX_2X_3$ (SEQ ID NO: 466), где X_1 представляет собой S или T, X_2

представляет собой I или M, и X_3 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $SISY_1Y_2GYYY_3Y_4YAY_5SVKGG$ (SEQ ID NO: 471), где Y_1 представляет собой A или S, Y_2 представляет собой S или H, Y_3 представляет собой T или A, Y_4 представляет собой R или N, и Y_5 представляет собой E или G, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 337, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 338, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339;

(III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2Y$ (SEQ ID NO: 467), где X_1 представляет собой S или G, и X_2 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде SY_1Y_2GYY (SEQ ID NO: 472), где Y_1 представляет собой A или S, и Y_2 представляет собой S или H, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 331, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 340, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 342; или

(IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде $GFTFX_1X_2YA$ (SEQ ID NO: 469), где X_1 представляет собой S или G, и X_2 представляет собой S или T, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной в виде ISY_1Y_2G (SEQ ID NO: 473), где Y_1 представляет собой A, S или G, и Y_2 представляет собой S или H, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 332, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339.

10. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2, 4, 5 или п. 8, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 28, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 29, 119 и 190, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID

[illegible]

(b) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 4, 112 и 165, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 5, 100 и 151, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 6, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 17, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 18, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 19; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 7, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 5, 100 и 151, HCDR3 содержит или состоит из

382, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 228, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 240, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 242; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 34, 372 и 383, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 231, 373 и 384, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 232, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 243, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 241, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 239.

11. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 3, 6, 7 или п. 9, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), и где:

(a) (I) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 310, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 312 и 348, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 321 и 354, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 322, 355 и 361; (II) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 229, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 311, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 312 и 348, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 320, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 321 и 354, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 322, 355 и 361; (III) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 80, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 313, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 312 и 348, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под

SEQ ID NO: 323, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 324, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 325, 356 и 362; или (IV) HCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 82, HCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 314, HCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 315 и 349, LCDR1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 326, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 324, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под любым из SEQ ID NO: 322, 355 и 361; или

[illegible]

последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 343, LCDR2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 341, и LCDR3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, изложенной под SEQ ID NO: 339.

12. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2, 4, 5, 8 или п. 10, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из:

(a) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(b) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 127 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 126 (LCDR3);

(c) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 146 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 145 (LCDR3);

(d) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO:

45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(e) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3);

(f) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3);

(g) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(h) (I) SEQ ID NO: 112 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 100 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 113 (HCDR1), SEQ ID NO: 101 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 114 (HCDR1), SEQ ID NO: 102 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(i) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 119 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 120 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 121 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO:

21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(o) (I) SEQ ID NO: 165 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 151 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 166 (HCDR1), SEQ ID NO: 152 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 167 (HCDR1), SEQ ID NO: 153 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(p) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(q) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 179 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 178 (LCDR3);

(r) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 185 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 184 (LCDR3);

(s) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 135 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO:

45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 134 (LCDR3);

(t) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 190 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 191 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 173 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 172 (LCDR3);

(u) (I) SEQ ID NO: 4 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 7 (HCDR1), SEQ ID NO: 5 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 17 (LCDR1), SEQ ID NO: 18 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 8 (HCDR1), SEQ ID NO: 9 (HCDR2), SEQ ID NO: 6 (HCDR3), SEQ ID NO: 20 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 22 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 10 (HCDR1), SEQ ID NO: 11 (HCDR2), SEQ ID NO: 12 (HCDR3), SEQ ID NO: 23 (LCDR1), SEQ ID NO: 21 (LCDR2) и SEQ ID NO: 19 (LCDR3);

(v) (I) SEQ ID NO: 28 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 29 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 41 (LCDR1), SEQ ID NO: 42 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 33 (HCDR2), SEQ ID NO: 30 (HCDR3), SEQ ID NO: 44 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 46 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 35 (HCDR2), SEQ ID NO: 36 (HCDR3), SEQ ID NO: 47 (LCDR1), SEQ ID NO: 45 (LCDR2) и SEQ ID NO: 43 (LCDR3);

(w) (I) SEQ ID NO: 367 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 369 (HCDR1), SEQ ID NO: 368 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 370 (HCDR1), SEQ ID NO: 371 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 372 (HCDR1), SEQ ID NO: 373 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(x) (I) SEQ ID NO: 378 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 380 (HCDR1), SEQ ID NO: 379 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 381 (HCDR1), SEQ ID NO: 382 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242

(LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 383 (HCDR1), SEQ ID NO: 384 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(y) (I) SEQ ID NO: 226 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 227 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 230 (HCDR2), SEQ ID NO: 228 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 242 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 34 (HCDR1), SEQ ID NO: 231 (HCDR2), SEQ ID NO: 232 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 239 (LCDR3);

(z) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 282 (LCDR1), SEQ ID NO: 261 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 272 (HCDR3), SEQ ID NO: 284 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 285 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 277 (HCDR3), SEQ ID NO: 286 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 283 (LCDR3); или

(aa) (I) SEQ ID NO: 291 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 294 (HCDR1), SEQ ID NO: 292 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 237 (LCDR1), SEQ ID NO: 238 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 295 (HCDR1), SEQ ID NO: 296 (HCDR2), SEQ ID NO: 293 (HCDR3), SEQ ID NO: 240 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 305 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 297 (HCDR1), SEQ ID NO: 298 (HCDR2), SEQ ID NO: 299 (HCDR3), SEQ ID NO: 243 (LCDR1), SEQ ID NO: 241 (LCDR2) и SEQ ID NO: 304 (LCDR3).

13. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 3, 6, 7, 9 или п. 11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), выбранные из:

(a) (I) SEQ ID NO: 52 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 55 (HCDR1), SEQ ID NO: 53 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 65 (LCDR1), SEQ ID NO: 66 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2), SEQ ID NO: 54 (HCDR3), SEQ ID NO: 68 (LCDR1),

SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 70 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 58 (HCDR1), SEQ ID NO: 59 (HCDR2), SEQ ID NO: 60 (HCDR3), SEQ ID NO: 71 (LCDR1), SEQ ID NO: 69 (LCDR2) и SEQ ID NO: 67 (LCDR3);

(b) (I) SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 79 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 89 (LCDR1), SEQ ID NO: 90 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 81 (HCDR2), SEQ ID NO: 78 (HCDR3), SEQ ID NO: 92 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 94 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 83 (HCDR2), SEQ ID NO: 84 (HCDR3), SEQ ID NO: 95 (LCDR1), SEQ ID NO: 93 (LCDR2) и SEQ ID NO: 91 (LCDR3);

(c) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 362 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 361 (LCDR3);

(d) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 389 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 390 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 391 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3);

(e) (I) SEQ ID NO: 407 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 409 (HCDR1), SEQ ID NO: 408 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 410 (HCDR1), SEQ ID NO: 411 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 412 (HCDR1), SEQ ID NO: 413 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3);

(f) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322

(LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 321 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 312 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 325 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 315 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 322 (LCDR3);

(g) (I) SEQ ID NO: 270 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 273 (HCDR1), SEQ ID NO: 271 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 337 (LCDR1), SEQ ID NO: 338 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 32 (HCDR1), SEQ ID NO: 274 (HCDR2), SEQ ID NO: 331 (HCDR3), SEQ ID NO: 340 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 342 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 275 (HCDR1), SEQ ID NO: 276 (HCDR2), SEQ ID NO: 332 (HCDR3), SEQ ID NO: 343 (LCDR1), SEQ ID NO: 341 (LCDR2) и SEQ ID NO: 339 (LCDR3); или

(h) (I) SEQ ID NO: 310 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (II) SEQ ID NO: 229 (HCDR1), SEQ ID NO: 311 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 320 (LCDR1), SEQ ID NO: 354 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3); (III) SEQ ID NO: 80 (HCDR1), SEQ ID NO: 313 (HCDR2), SEQ ID NO: 348 (HCDR3), SEQ ID NO: 323 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 356 (LCDR3); или (IV) SEQ ID NO: 82 (HCDR1), SEQ ID NO: 314 (HCDR2), SEQ ID NO: 349 (HCDR3), SEQ ID NO: 326 (LCDR1), SEQ ID NO: 324 (LCDR2) и SEQ ID NO: 355 (LCDR3).

14. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2, 4, 5, 8, 10 или п. 12, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136;

(b) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136;

(c) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128;

(d) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128;

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 244;

(ff) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 278, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 287; или

(gg) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 300, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 306.

15. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 3, 6, 7, 9, 11 или п. 13, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 61, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72;

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 96;

(c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 363;

(d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 392, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344;

(e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 414, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344;

(f) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 316, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 327;

(g) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 333, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 344; или

(h) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 350, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 357.

16. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 2, 4, 5, 8, 10, 12 или п. 14, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 203, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 138;

NO: 138;

(cc) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176;

(dd) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26;

(ee) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 50;

(ff) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246;

(gg) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 387, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246;

(hh) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 235, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 246;

(ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 280, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 289; или

(jj) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 302, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 308.

17. Выделенное антитело к NPR1 или антигенсвязывающий фрагмент или антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 3, 6, 7, 9, 11, 13 или п. 15, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 63, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74;

(b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 98;

(c) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 365;

(d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 394, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346;

(е) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 416, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346;

(f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 318, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 329;

(g) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 335, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 346; или

(h) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 352, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 359.

18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-17, которые представляют собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, однодоменного антитела (dAb) и одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv).

19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются терапевтическими.

20. Выделенная нуклеиновая кислота или нуклеиновые кислоты, кодирующие аминокислотную последовательность антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-19.

21. Вектор, содержащий выделенную(-ые) нуклеиновую(-ые) кислоту(-ы) по п. 20.

22. Клетка-хозяин, содержащая выделенную(-ые) нуклеиновую(-ые) кислоту(-ы) по п. 20 или вектор по п. 21.

23. Способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-19, предусматривающий культивирование клетки-хозяина по п. 22 в условиях, подходящих для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, где необязательно способ дополнительно предусматривает очистку антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19 или полученные с помощью способа по п. 23 и фармацевтически приемлемый носитель; где необязательно композиция дополнительно содержит дополнительное терапевтическое средство.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24 или комбинация, содержащие антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ACE (ангиотензинпревращающий фермент), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, бета-блокатора, диуретика, блокатора кальциевых каналов, сердечного гликозида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i), ингибитора ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNi), кортикостероида, модификатора лейкотриенов, бронходилататора,

антагониста бета-адренорецепторов, ингибитора угольной ангидразы, агониста альфа-2-адренорецепторов, парасимпатомиметика, аналога простагландинов, ингибитора rho-киназы и их комбинаций.

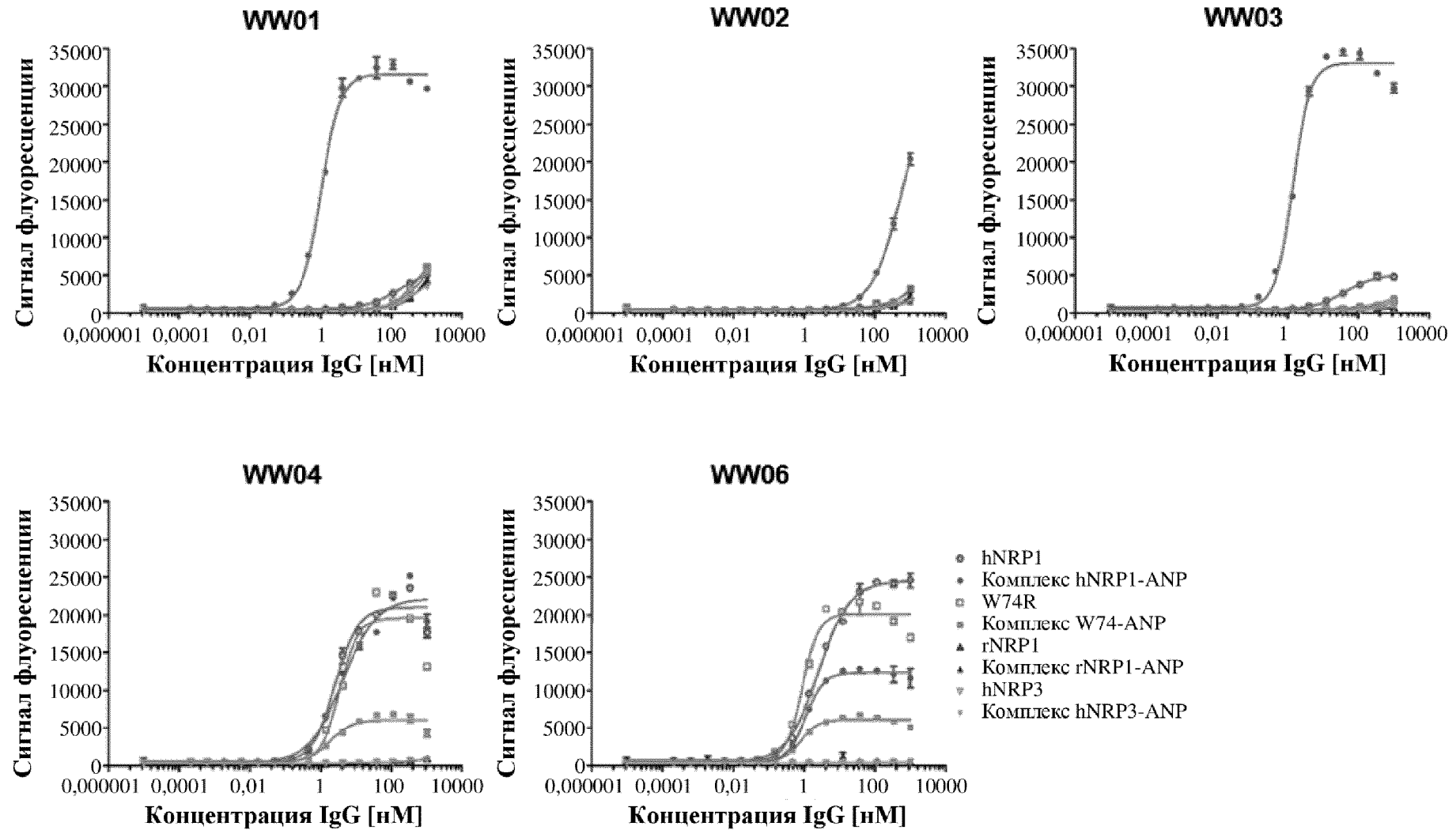
26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19 или фармацевтическая композиция по п. 24 или п. 25 для применения в лечении нарушения или заболевания, ассоциированных с активностью рецептора натрийуретического пептида, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19 или фармацевтическая композиция или комбинация по п. 24 или п. 25 для применения в лечении сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где необязательно сердечно-сосудистое нарушение выбрано из гипертензии, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, заболевания коронарных артерий (CAD), ишемической болезни сердца (IHD), митрального стеноза и регургитации, стенокардии, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых аритмий, сердечной аритмии, фибрилляции предсердий (AF), выявленной впервые фибрилляции предсердий, рецидивирующей фибрилляции предсердий, фиброза миокарда, трепетания предсердий, неблагоприятного ремоделирования сосудов, стабилизации бляшек и инфаркта миокарда (MI).

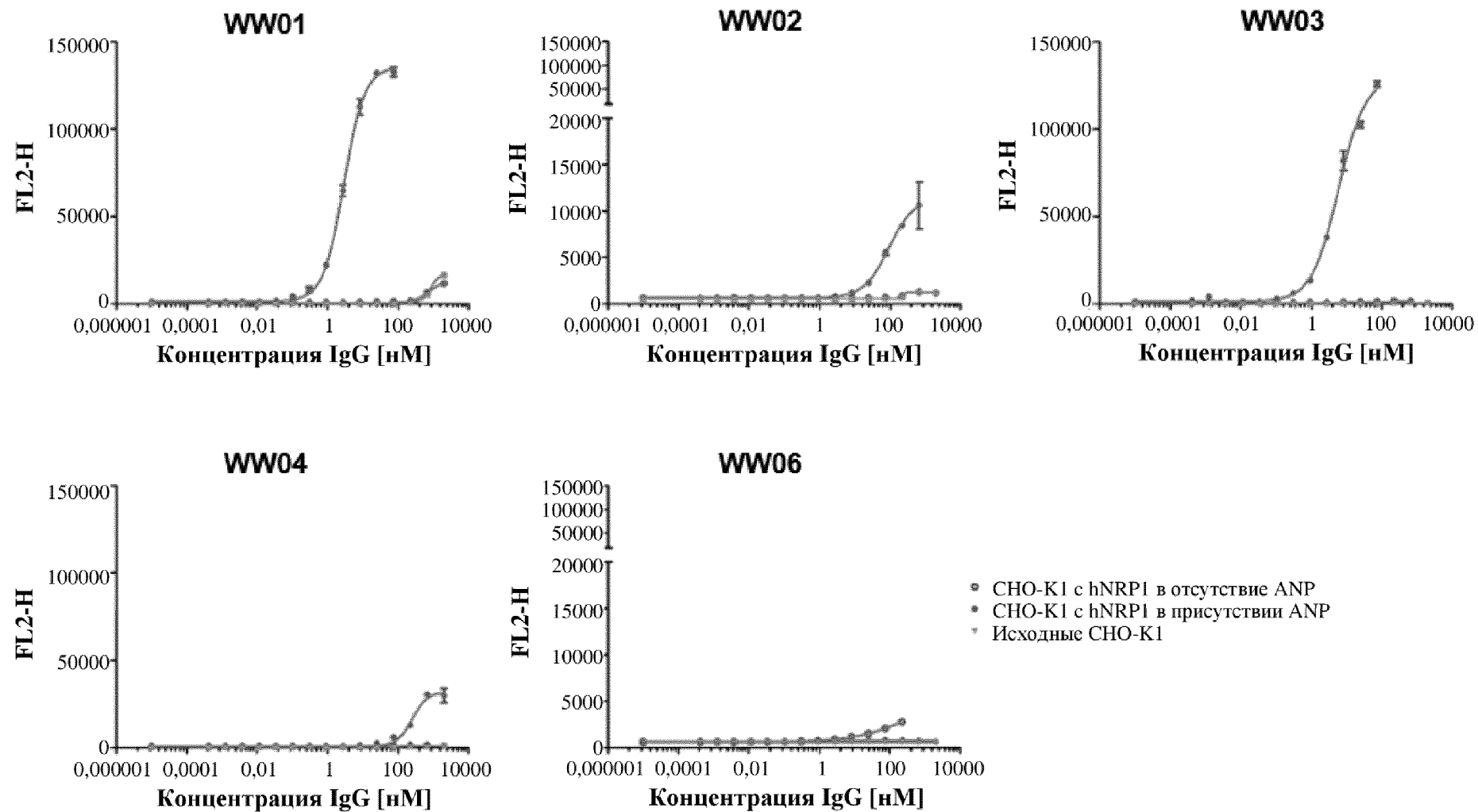
28. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19 или фармацевтическая композиция или комбинация по п. 24 или п. 25 для применения в лечении сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), гипертензии, преэклампсии, астмы, глаукомы, нарушения со стороны почек и/или синдрома высвобождения цитокинов у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где необязательно сердечная недостаточность выбрана из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда или острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

По доверенности

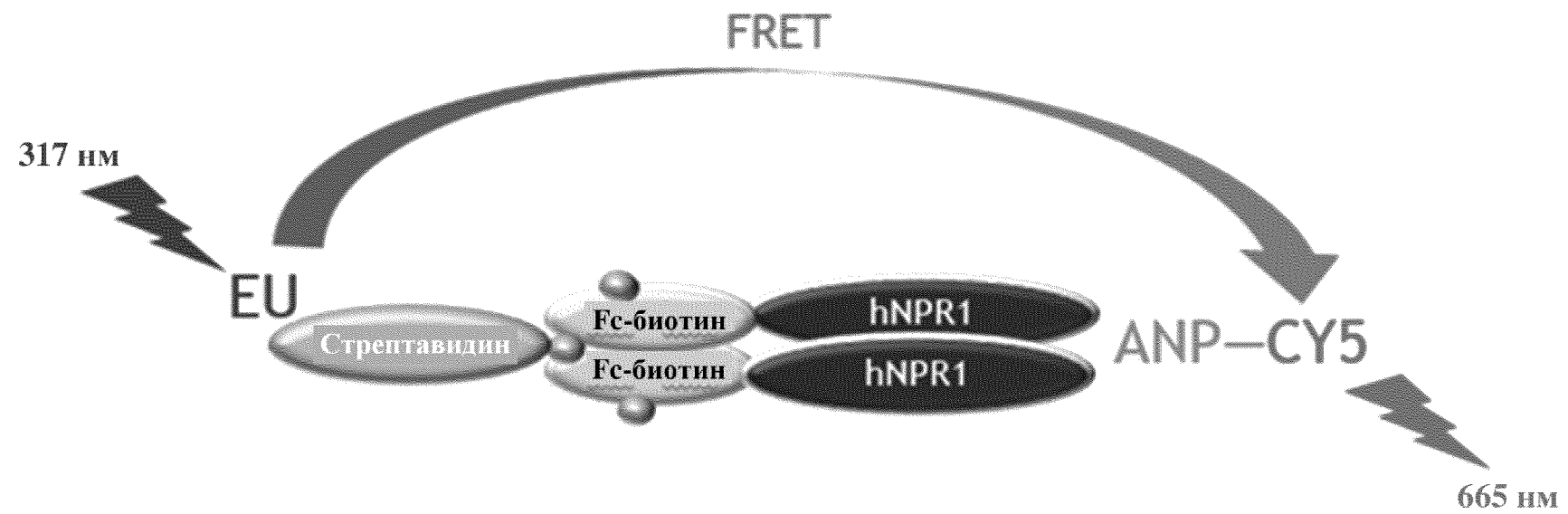
Фиг. 1



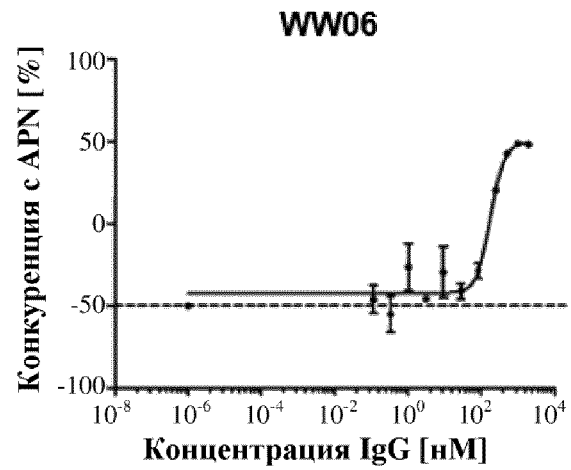
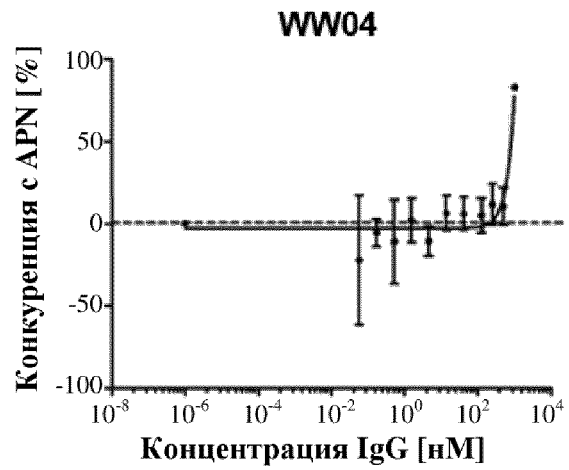
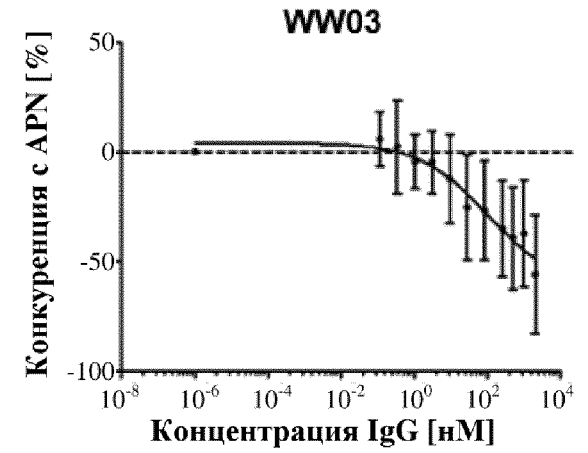
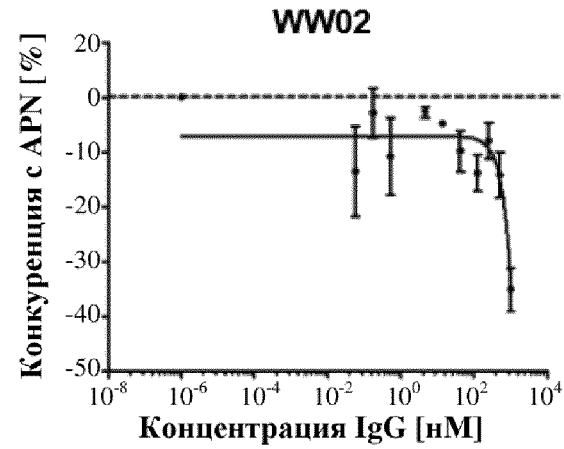
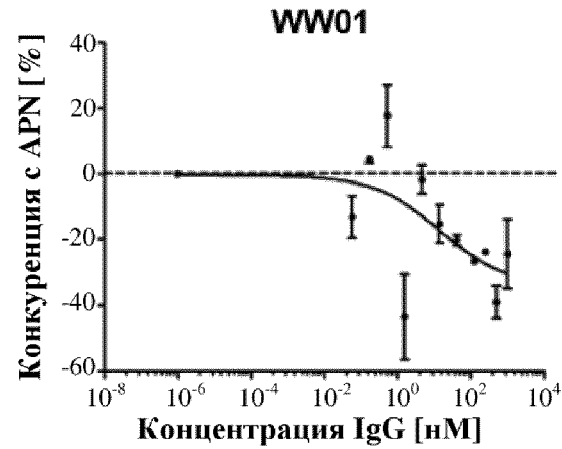
Фиг. 2



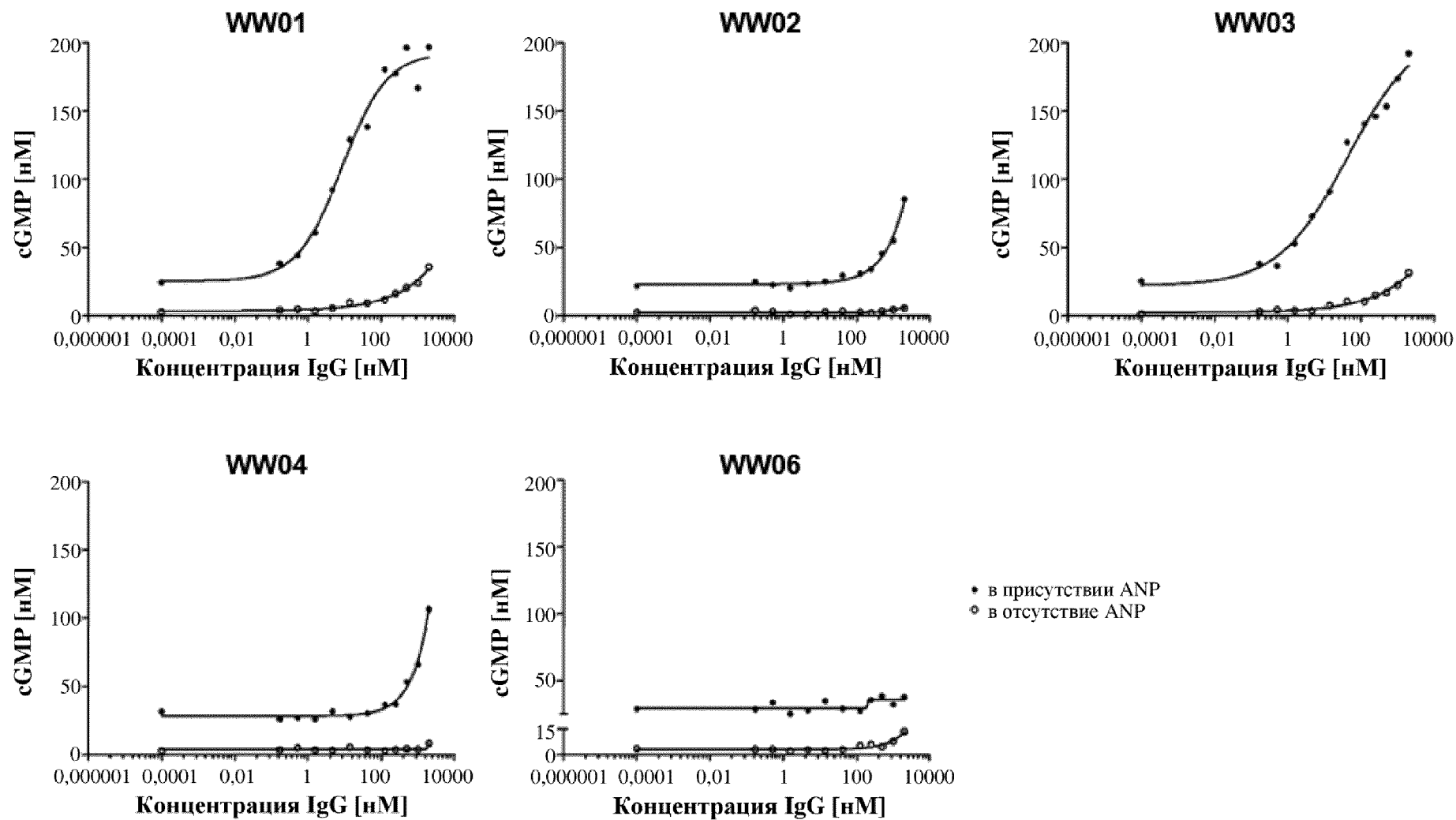
Фиг. 3



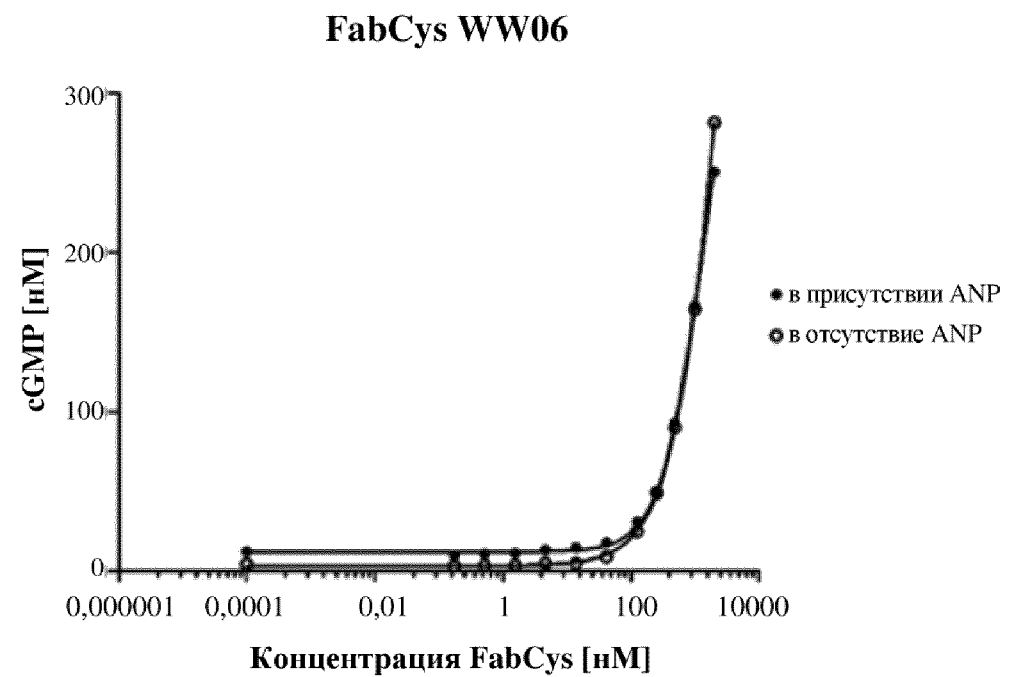
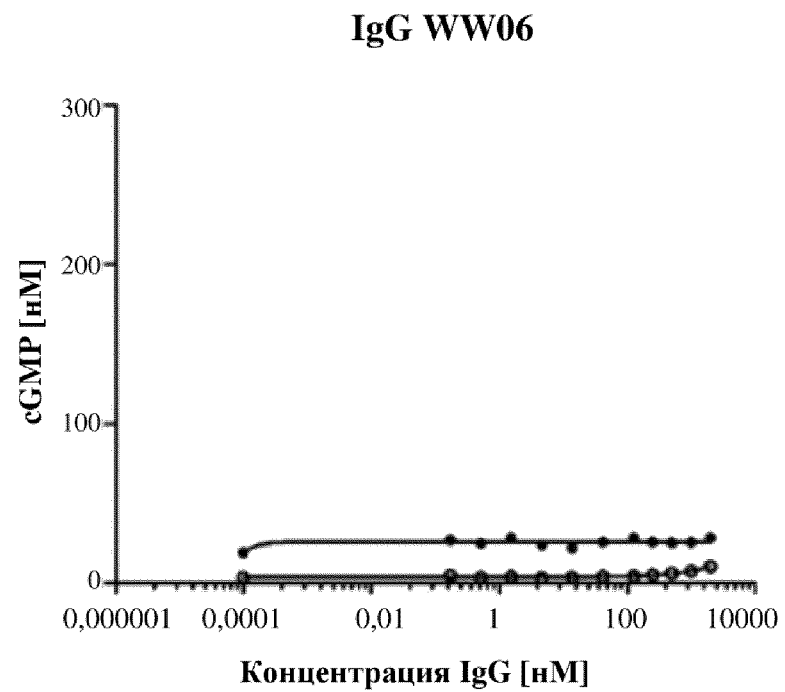
Фиг. 4



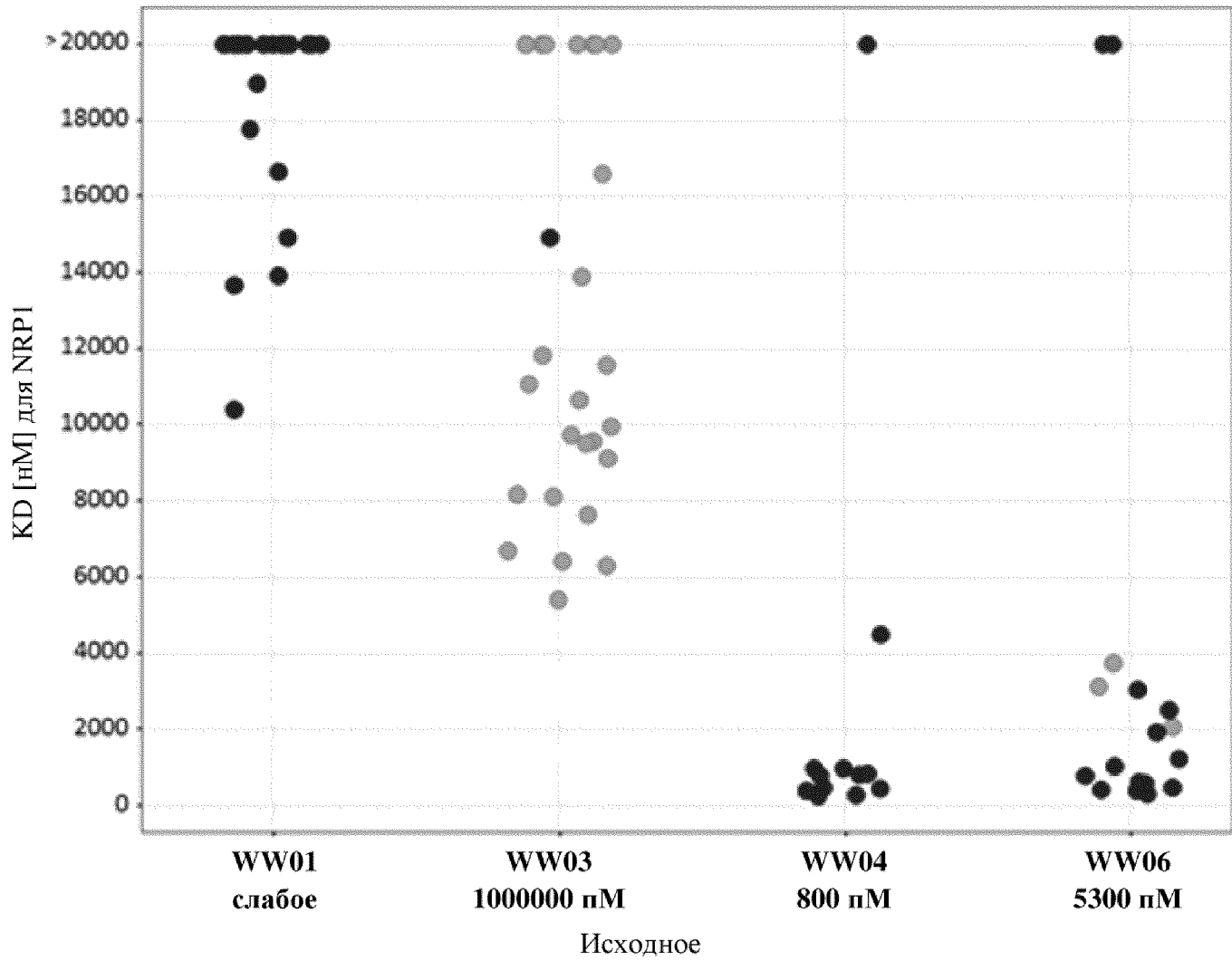
Фиг. 5

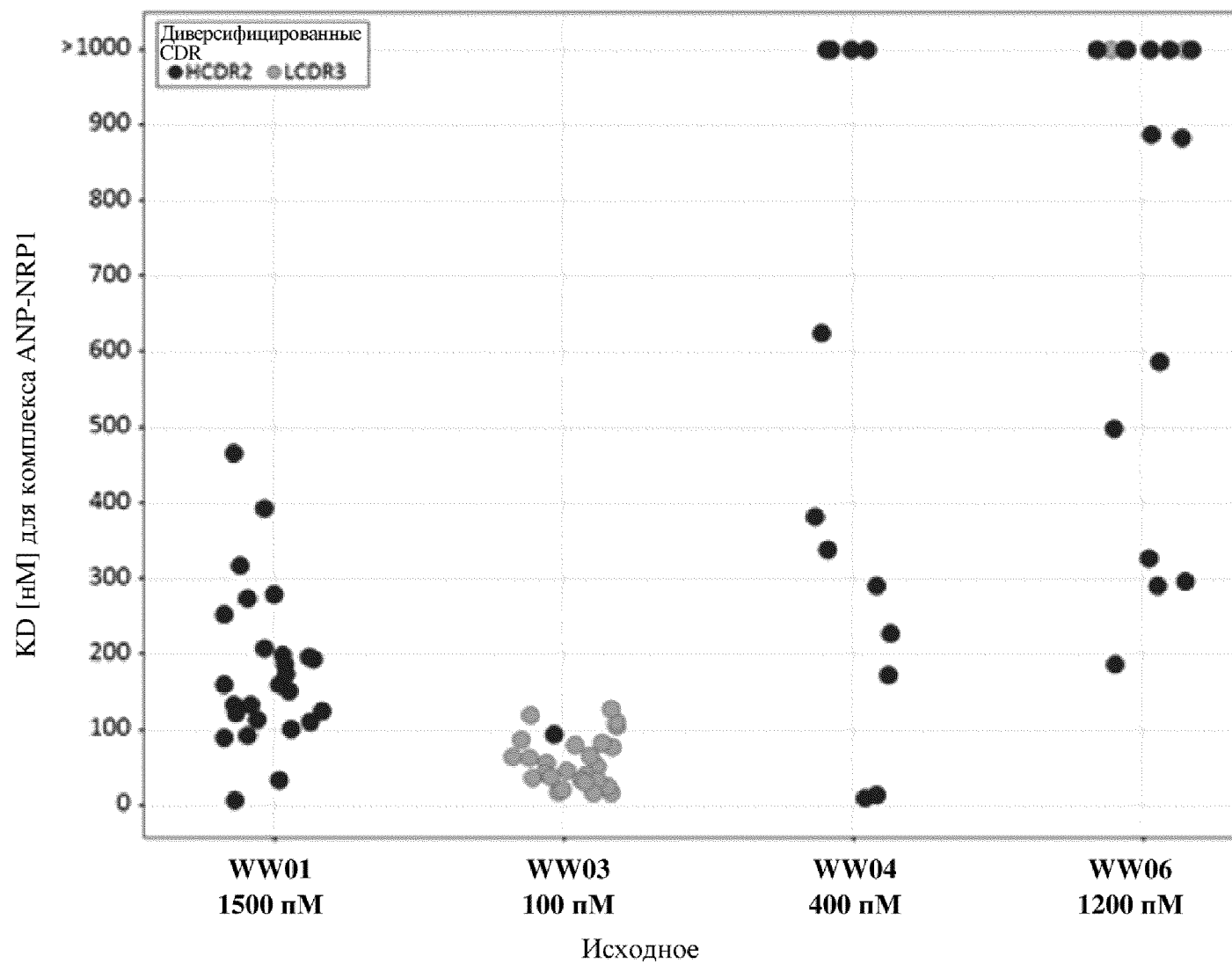


Фиг. 6



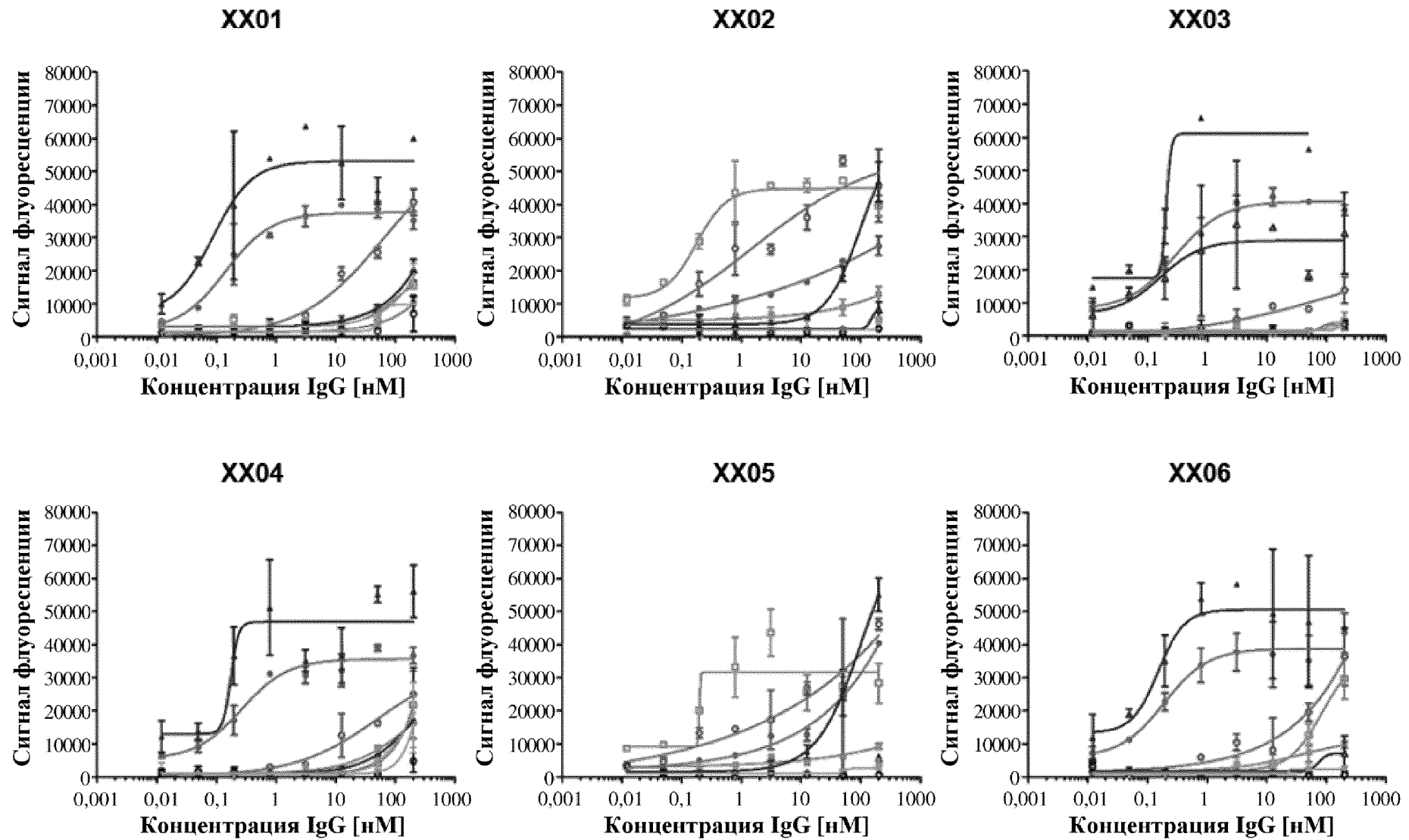
Фиг. 7



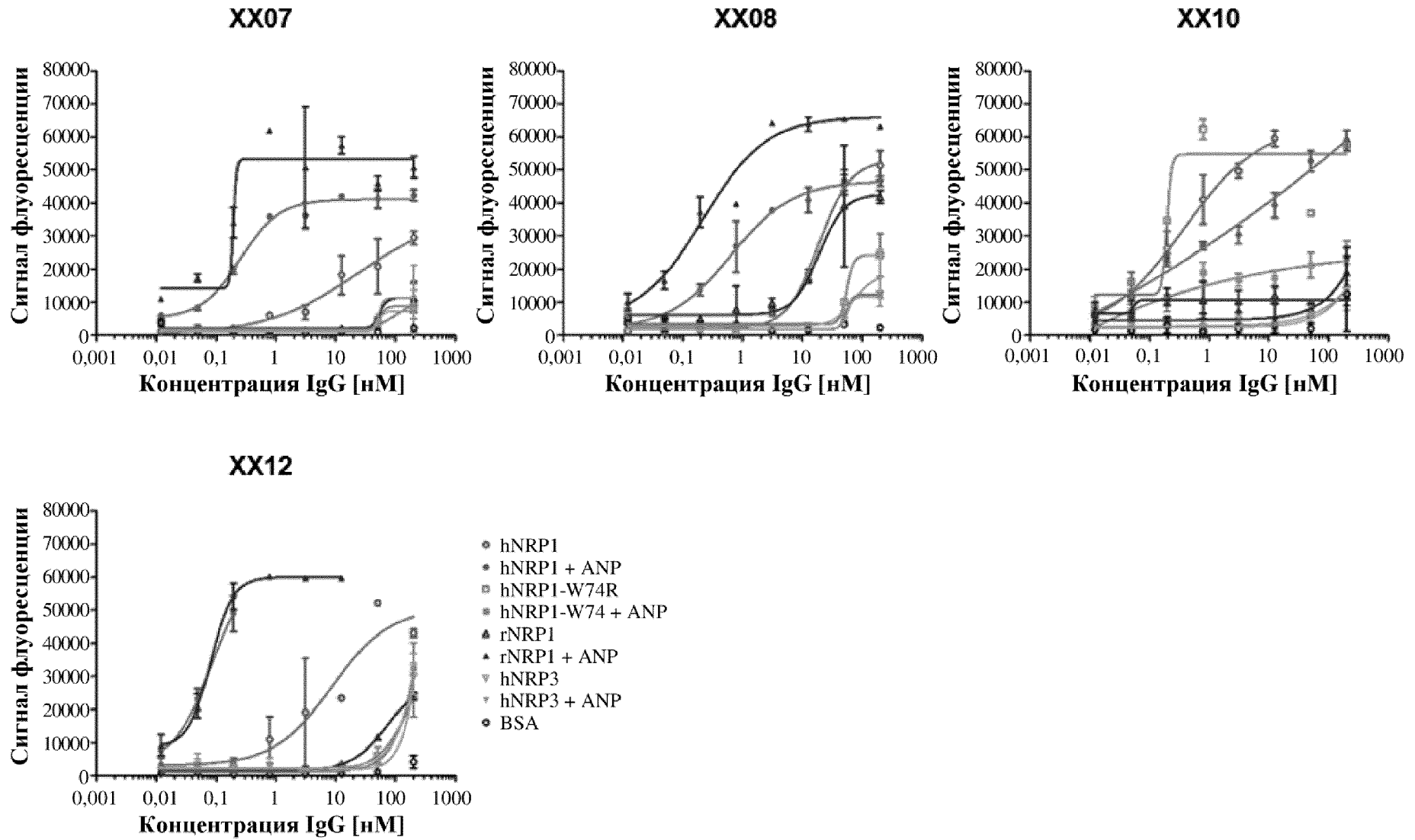


Фиг. 8

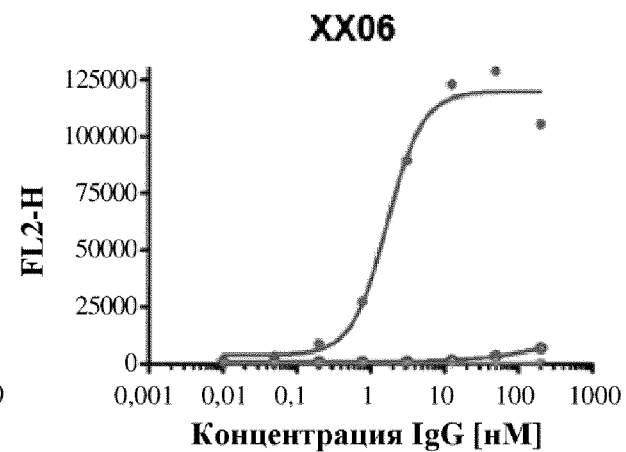
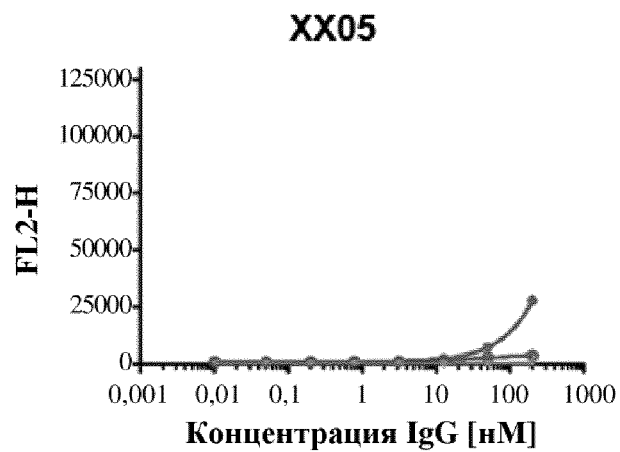
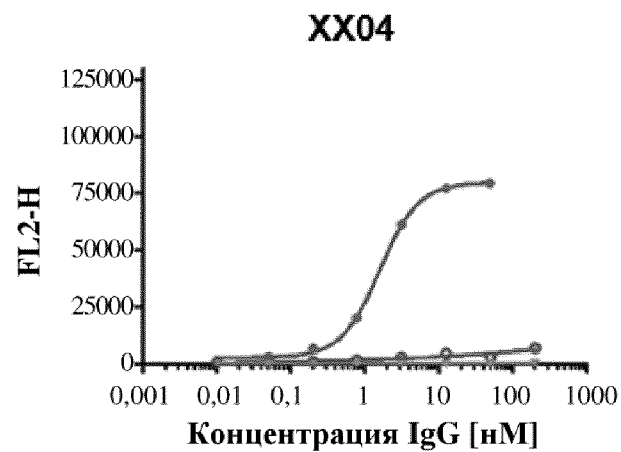
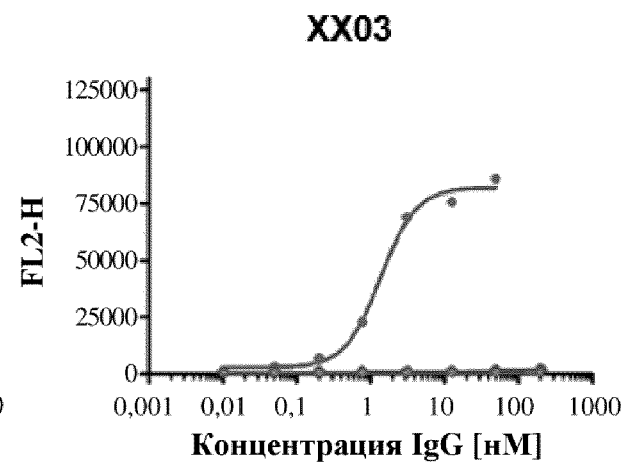
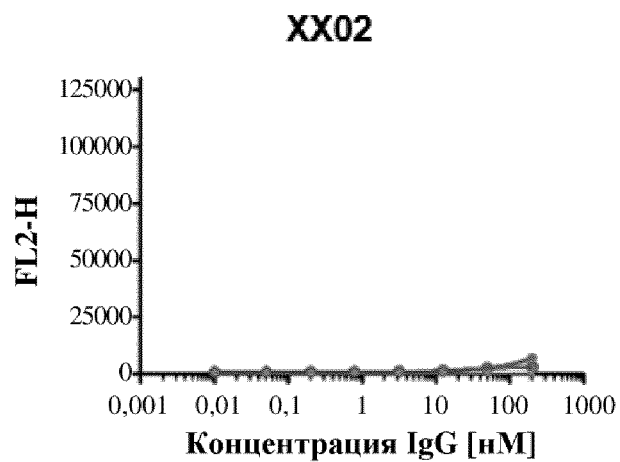
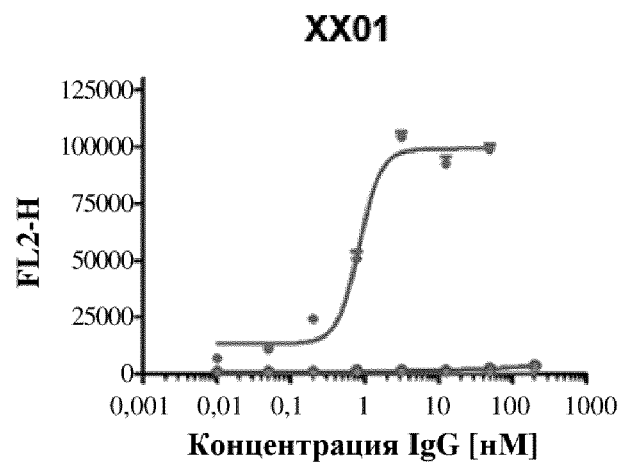
Фиг. 9



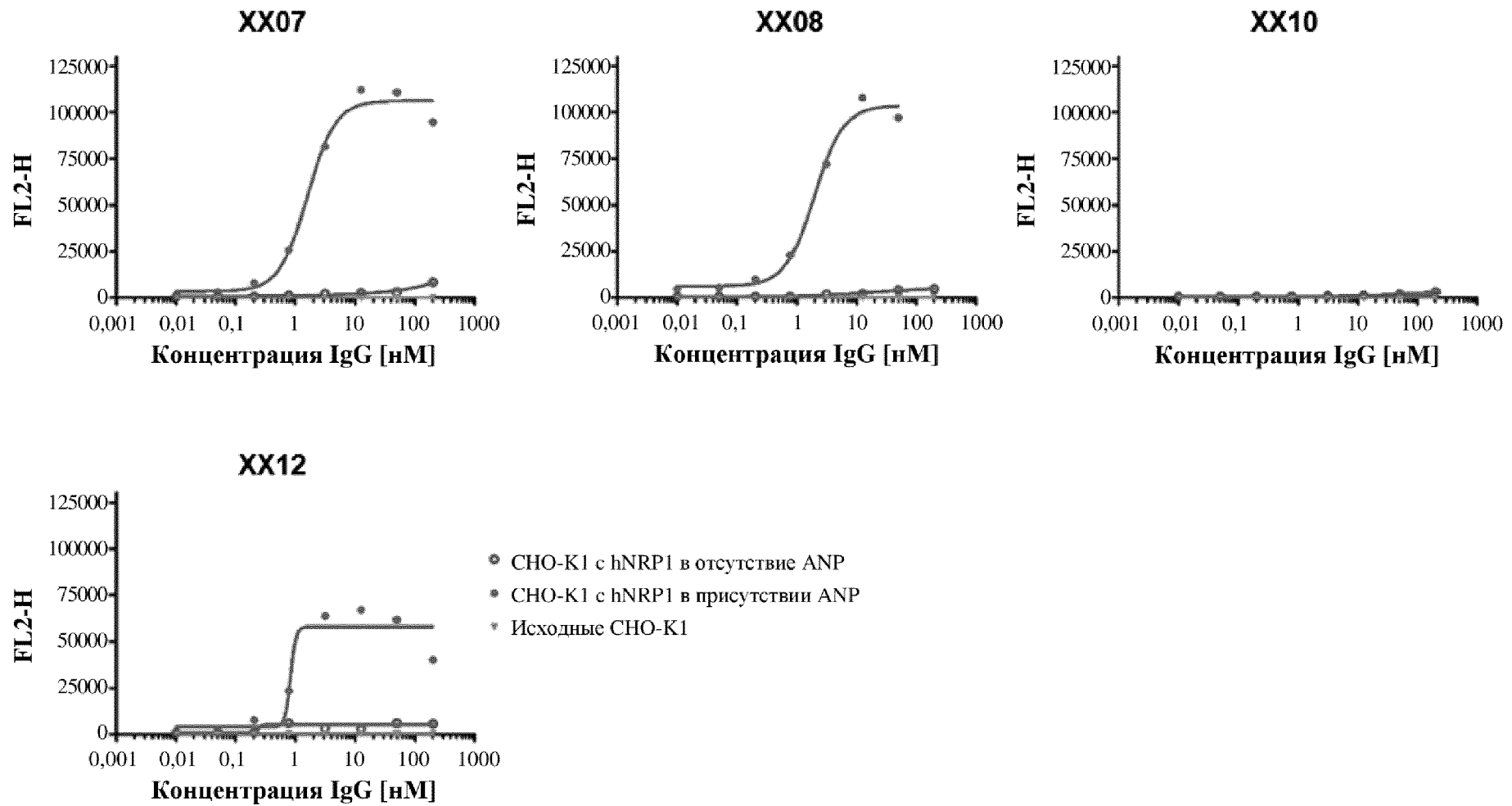
Фиг. 9 (продолж.)



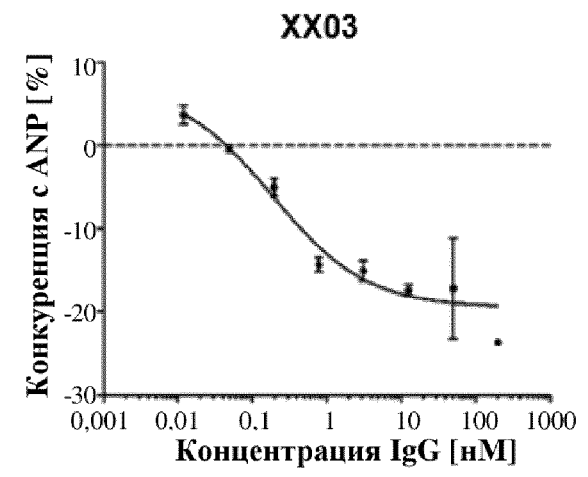
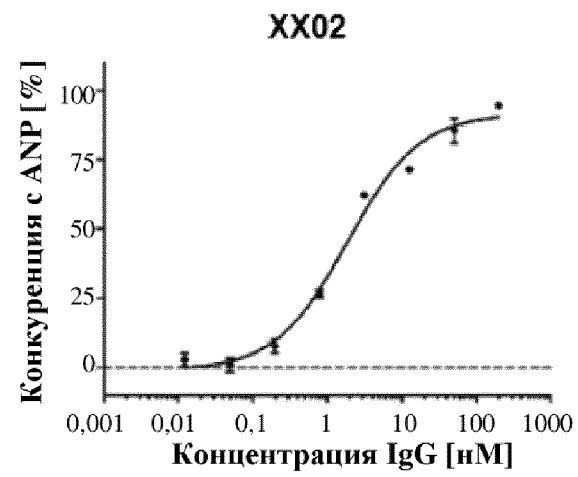
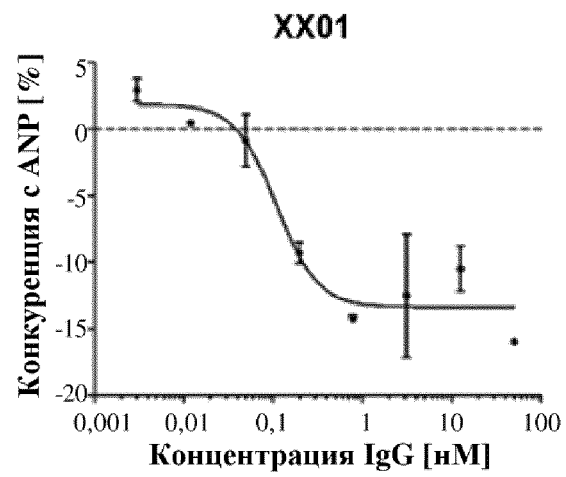
Фиг. 10



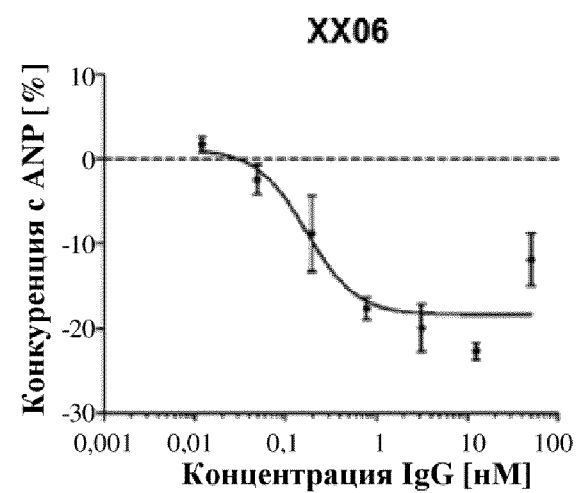
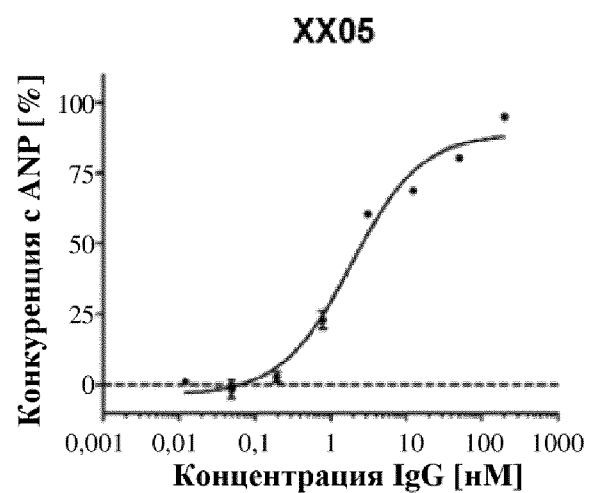
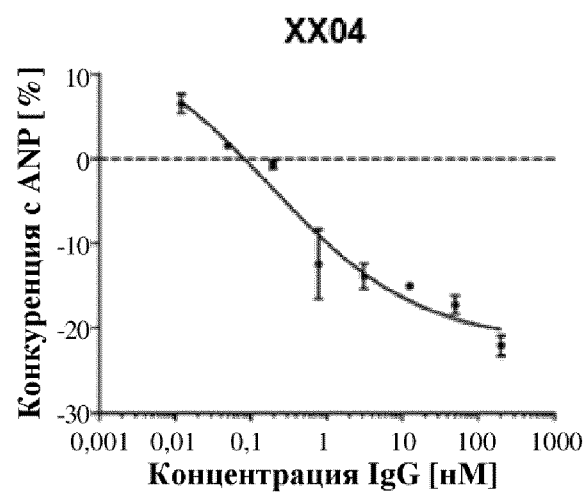
Фиг. 10 (продолж.)



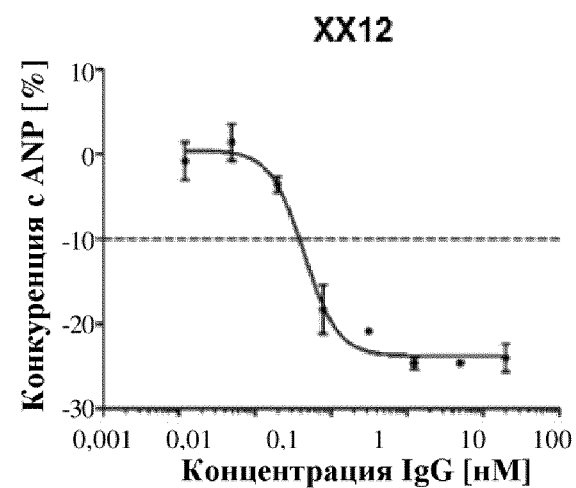
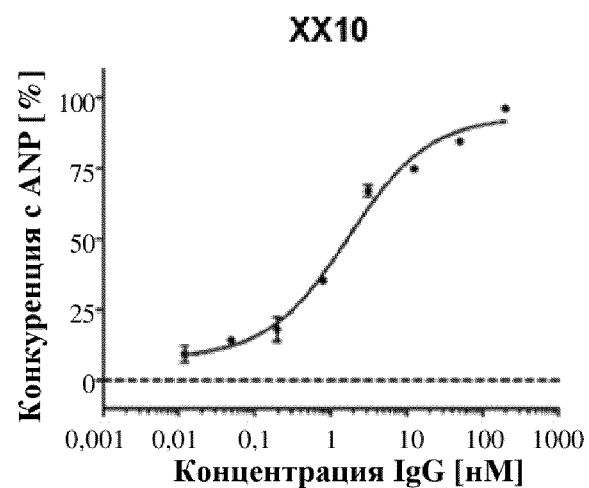
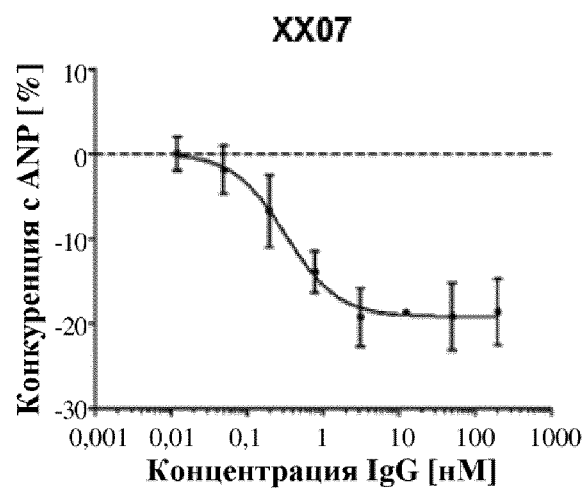
Фиг. 11



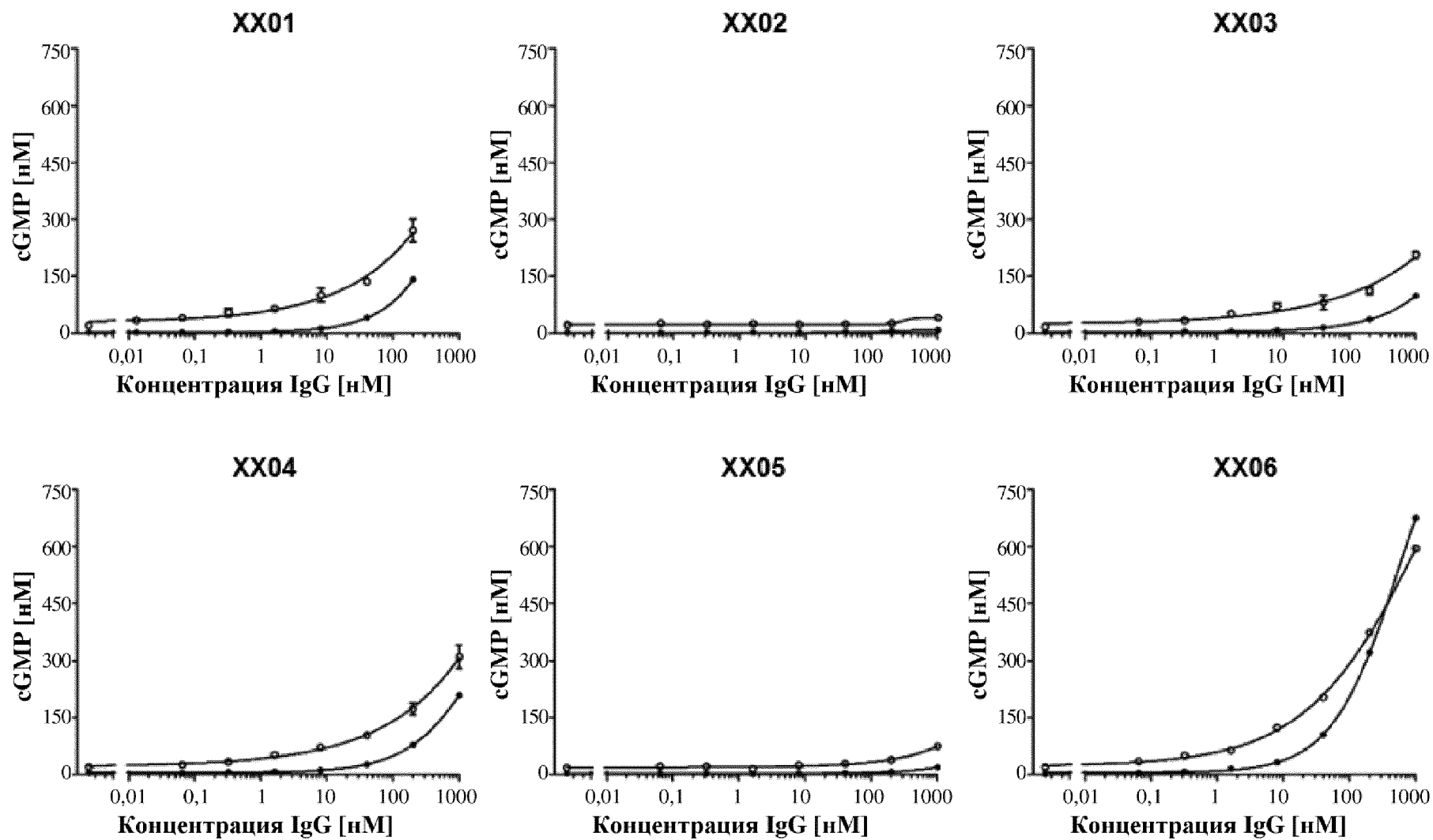
Фиг. 11 (продолж.)



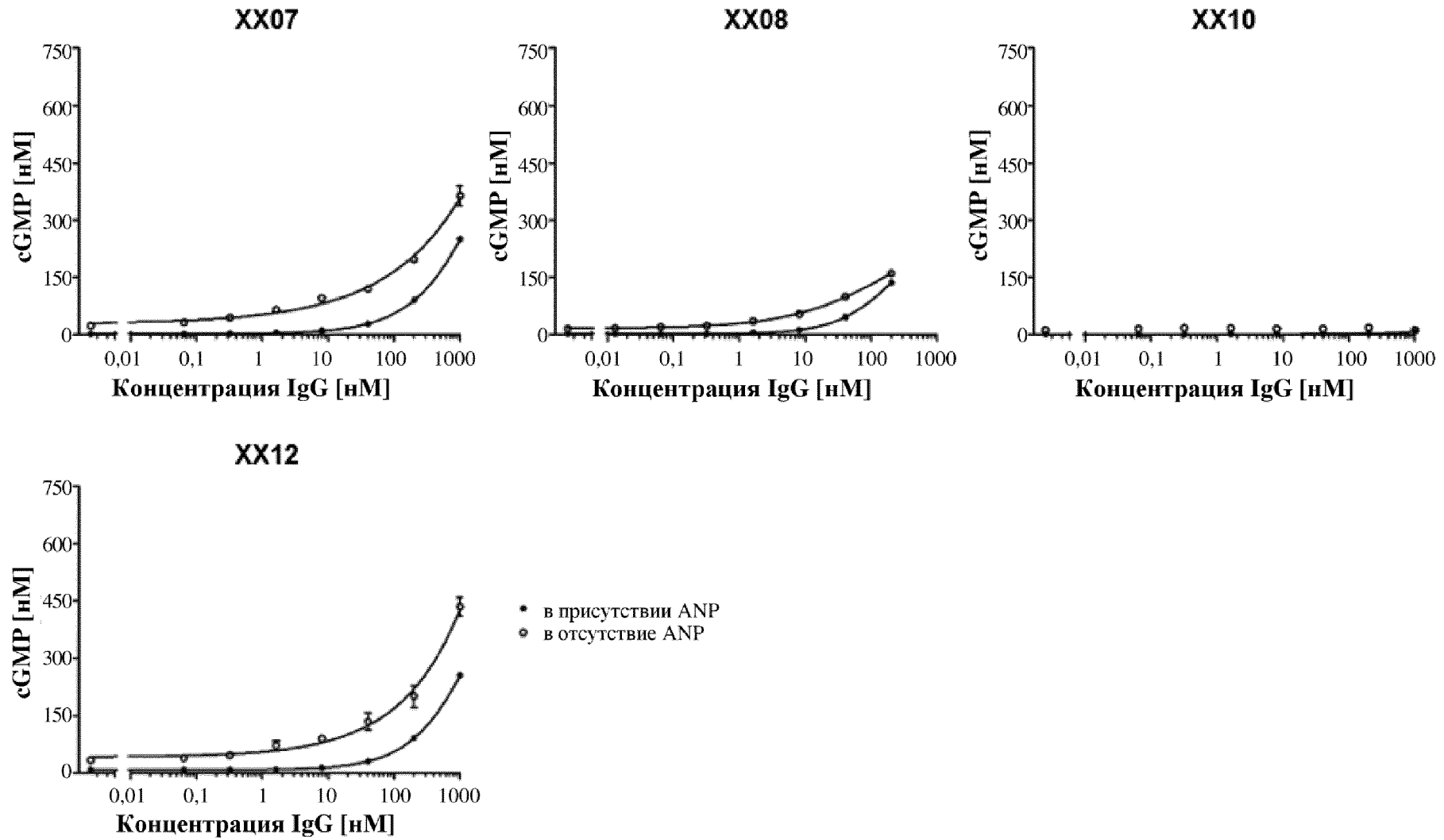
Фиг. 11 (продолж.)



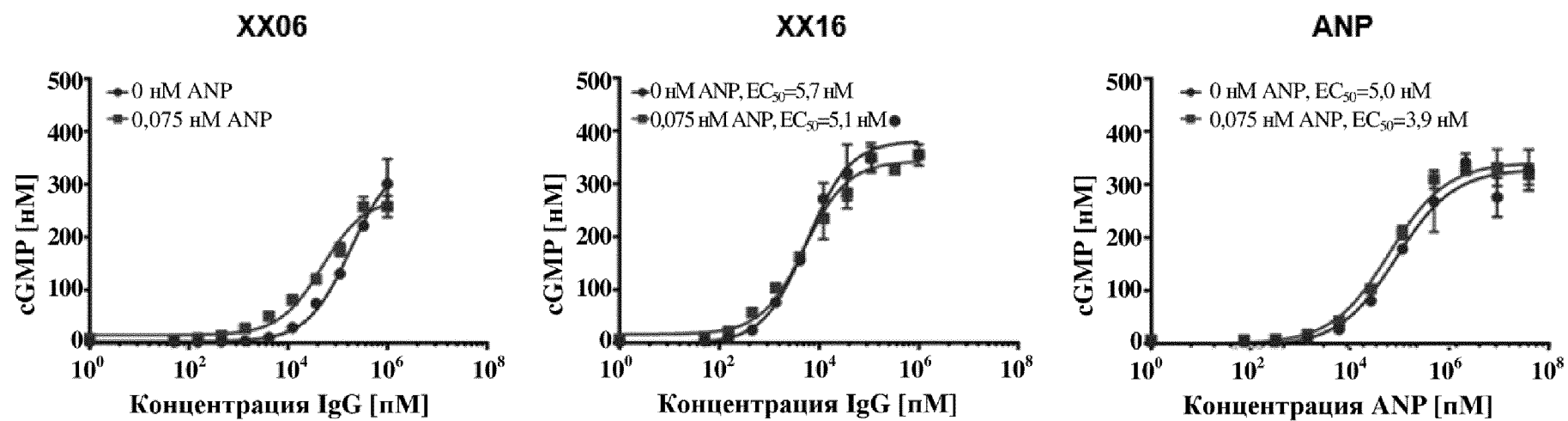
Фиг. 12



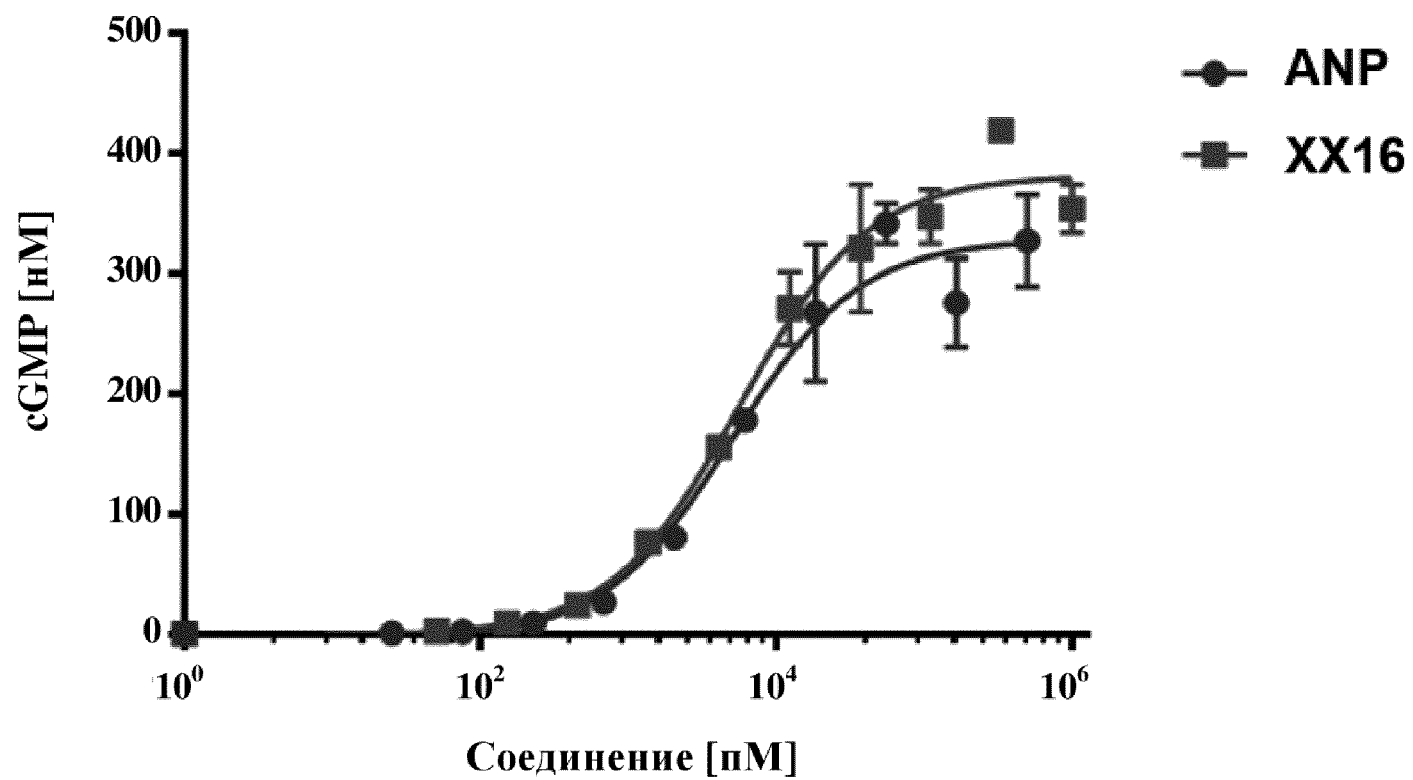
Фиг. 12 (продолж.)



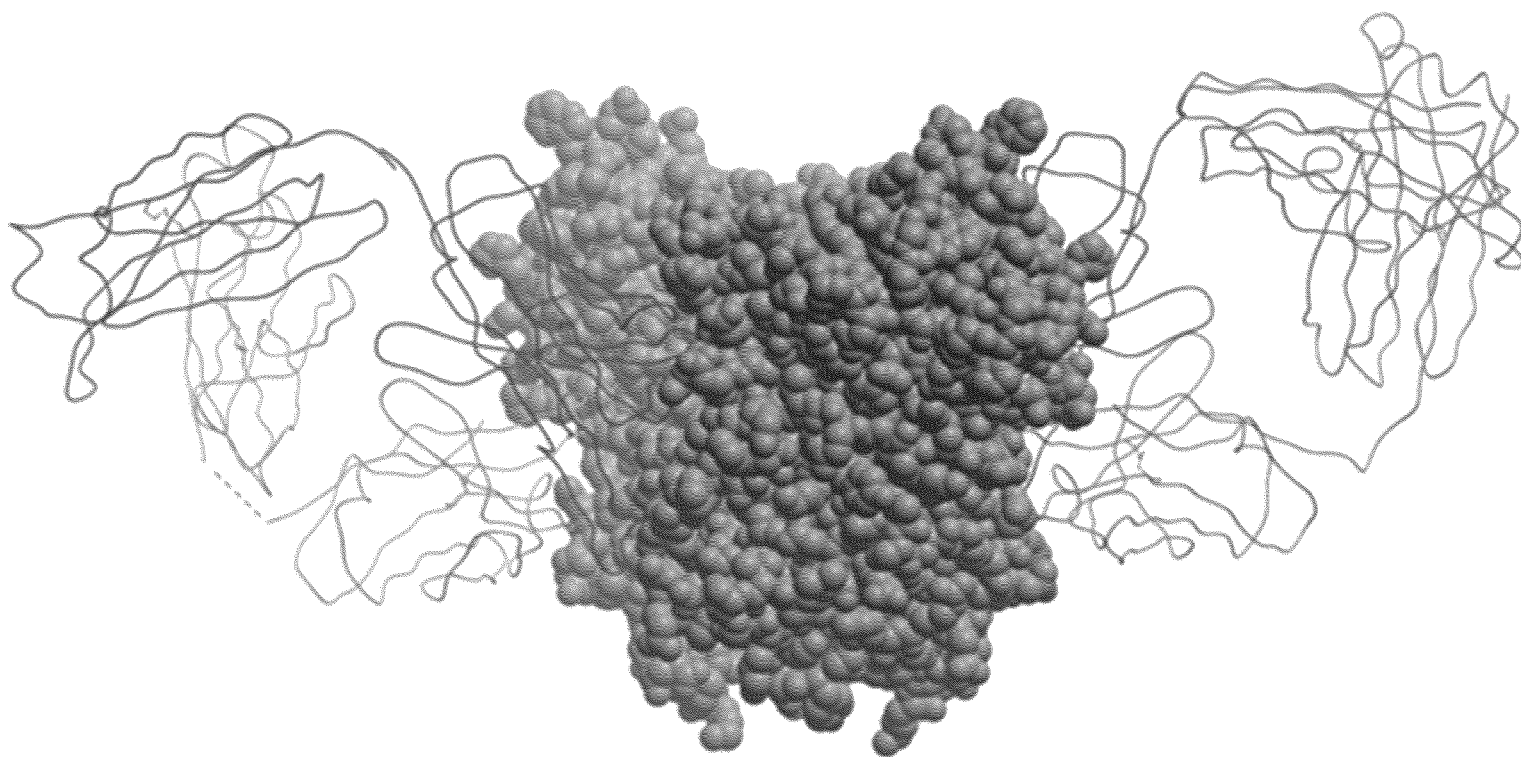
Фиг. 13



Фиг. 14



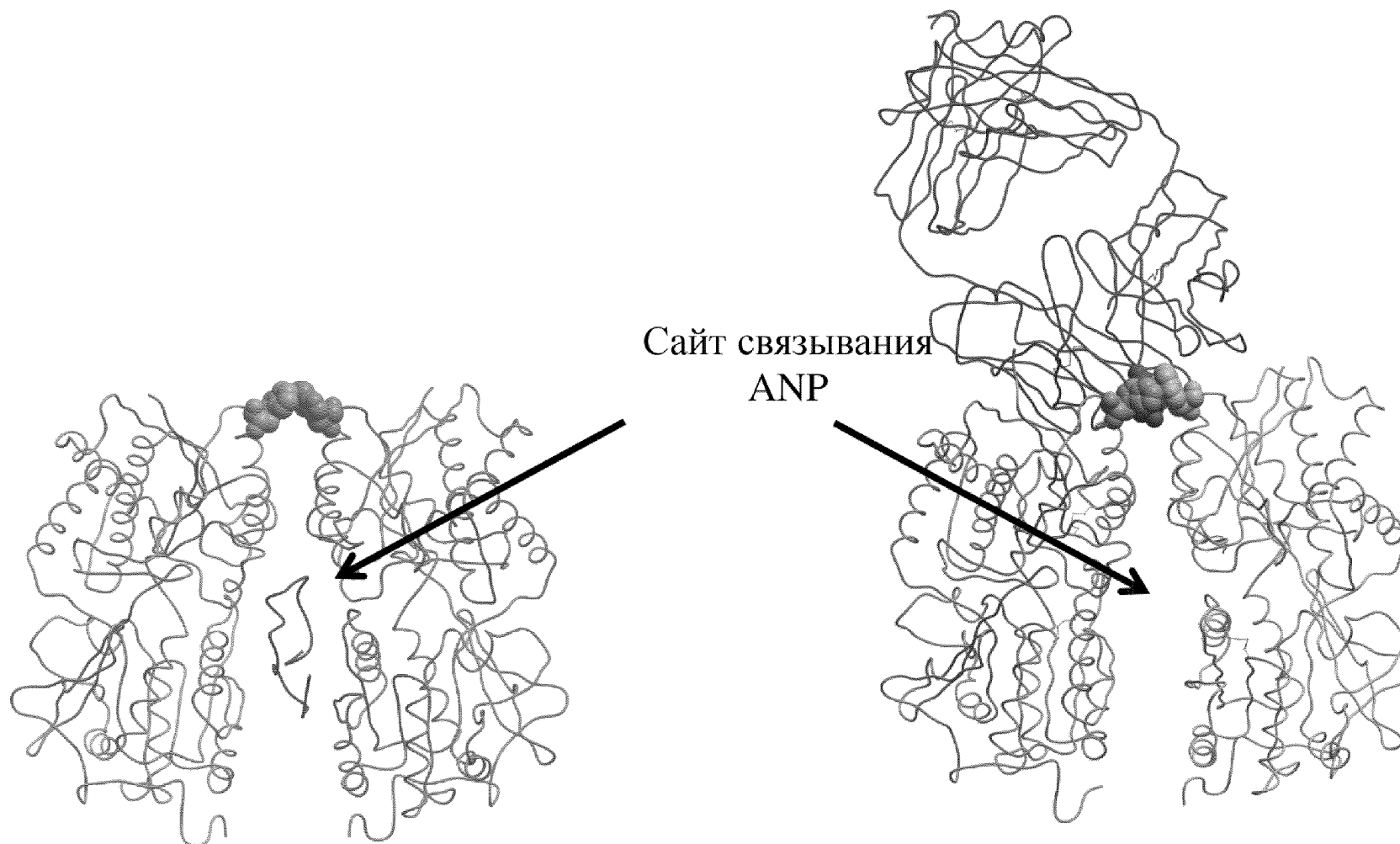
Фиг. 15



Фиг. 16

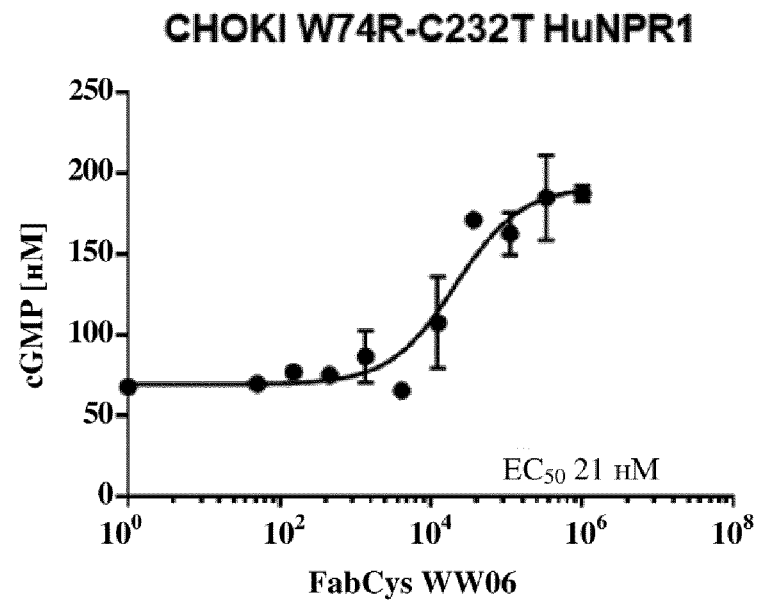


Фиг. 17

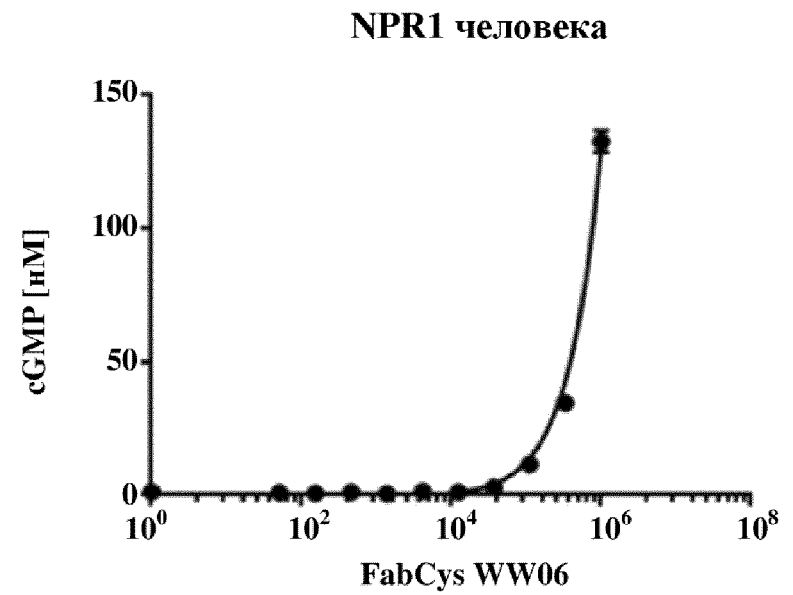


Фиг. 18

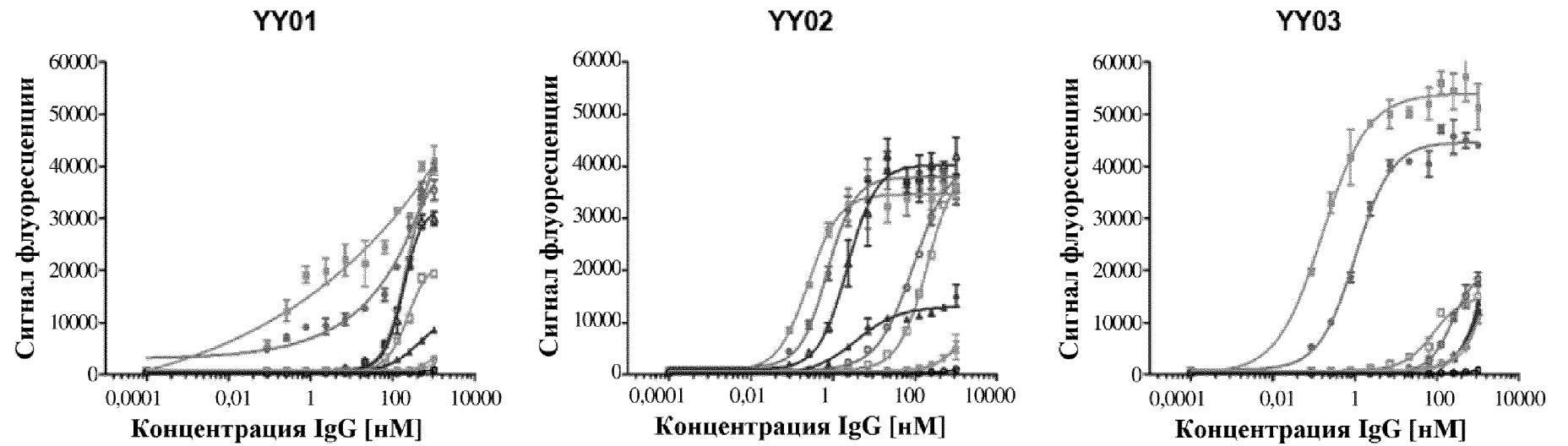
A



B

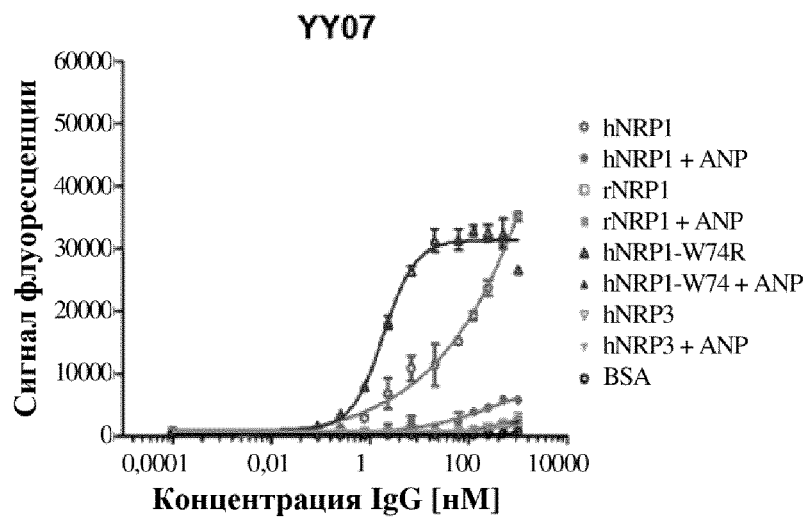
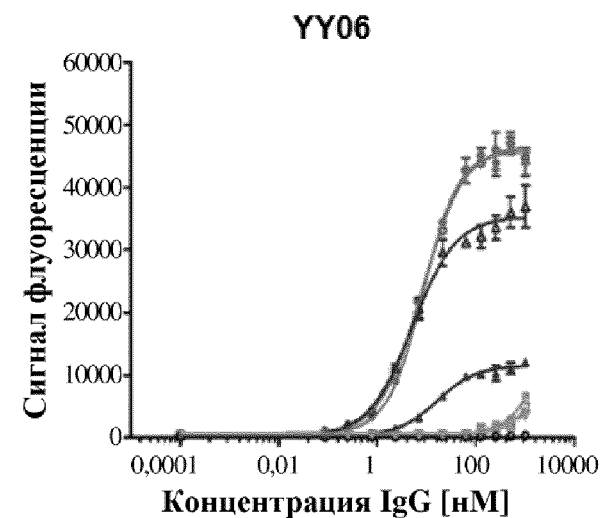
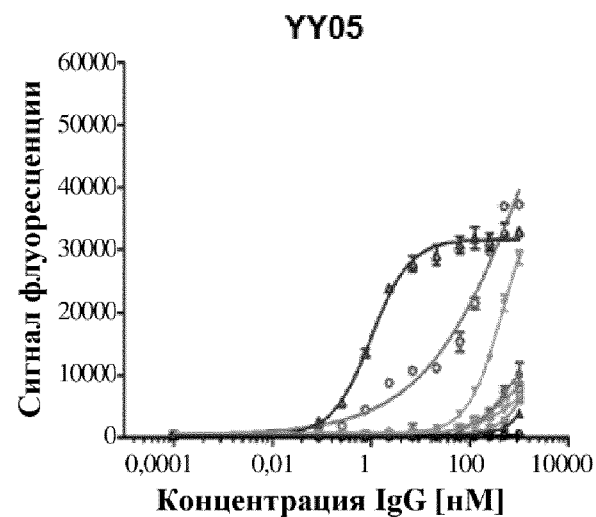
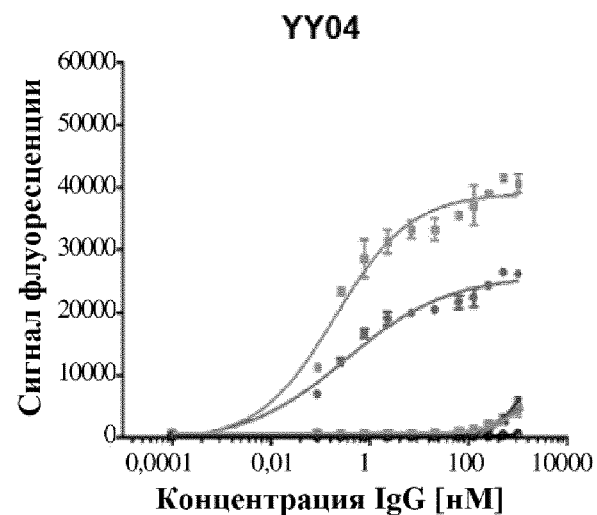


Фиг. 19

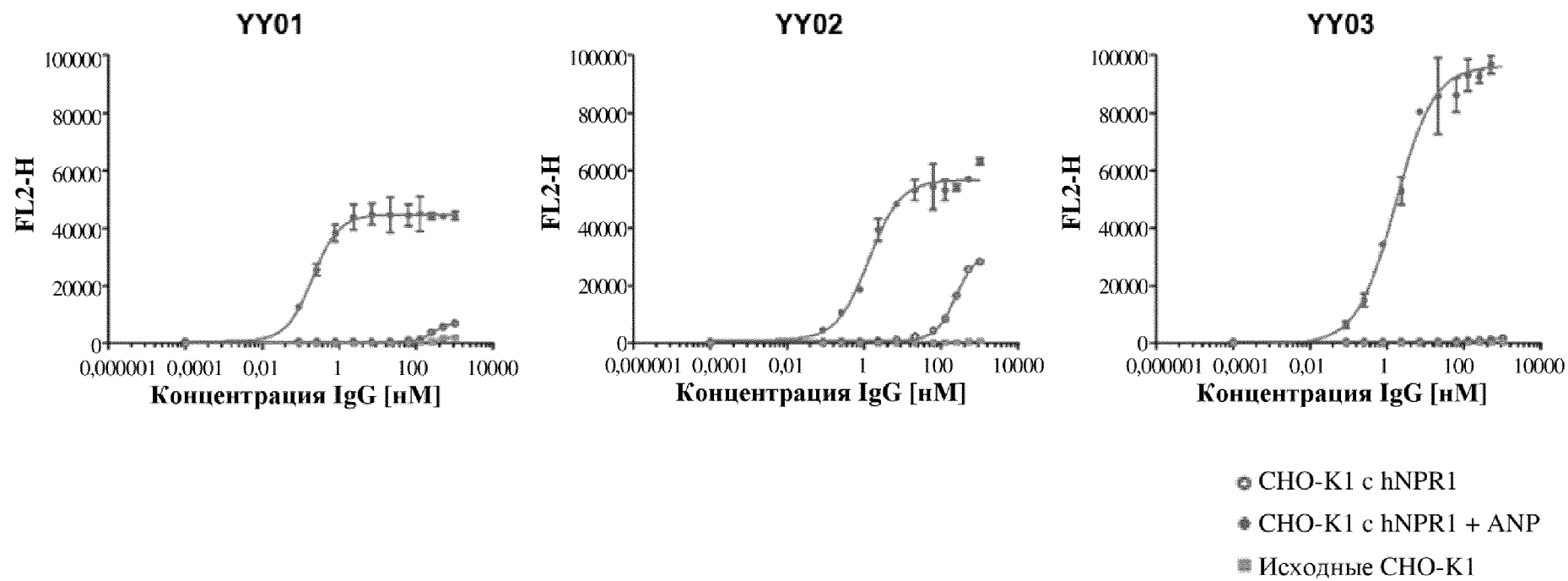


- ⊙ hNRP1
- hNRP1 + ANP
- rNRP1
- rNRP1 + ANP
- ▲ hNRP1-W74R
- △ hNRP1-W74 + ANP
- ▽ hNRP3
- ▼ hNRP3 + ANP
- BSA

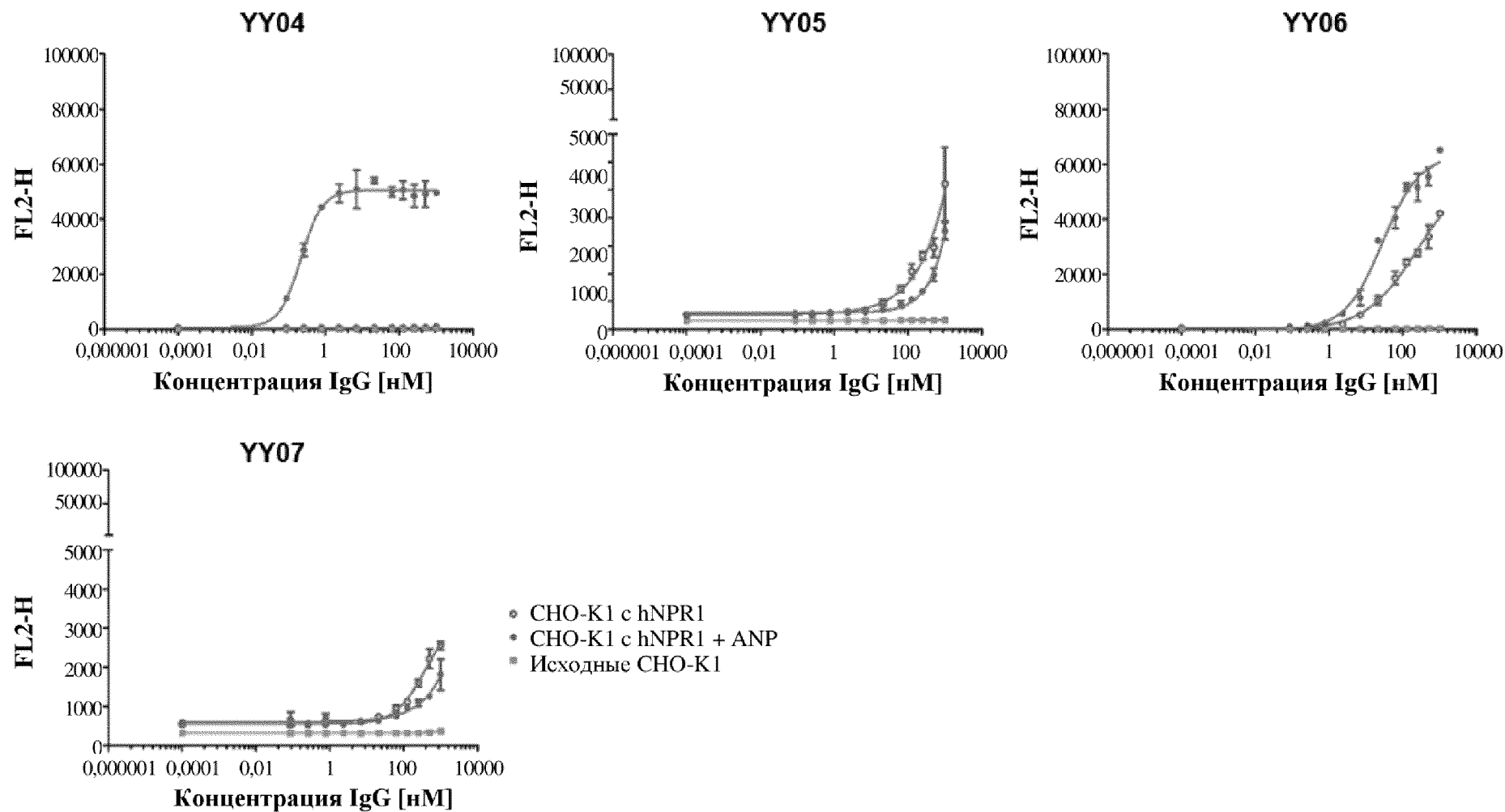
Фиг. 19 (продолж.)



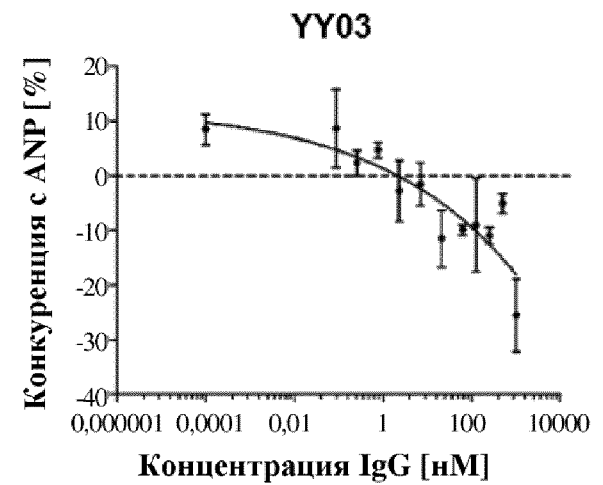
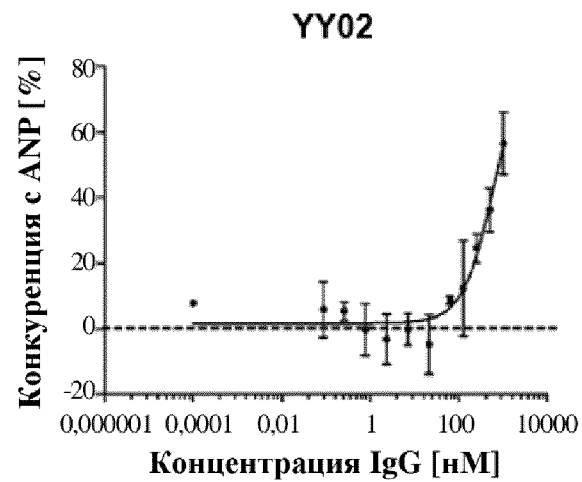
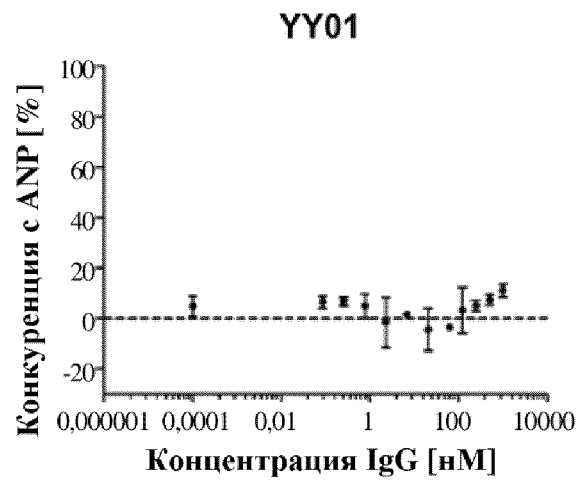
Фиг. 20



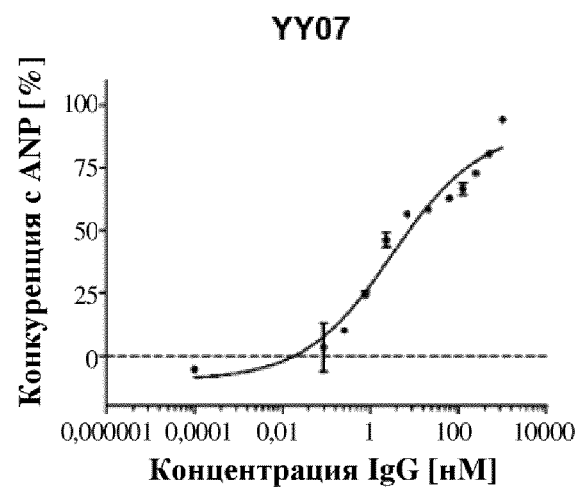
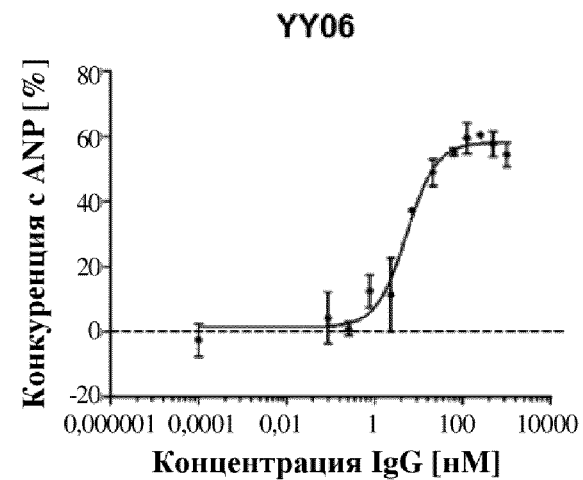
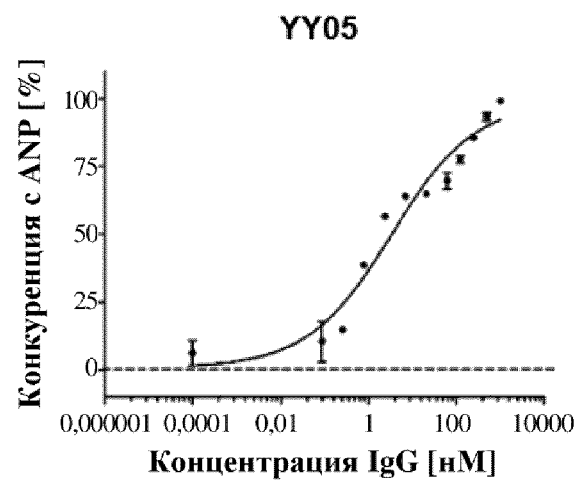
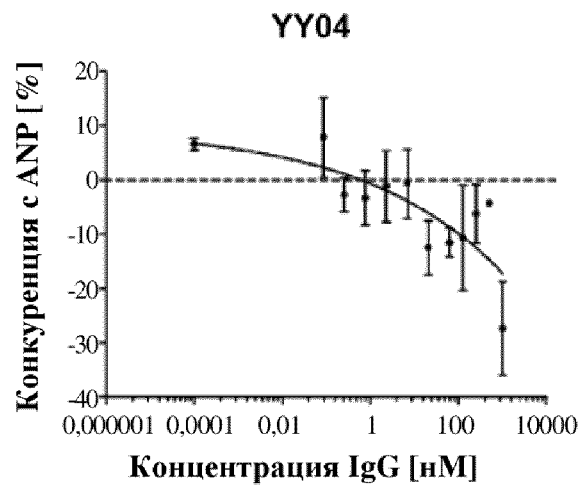
Фиг. 20 (продолж.)



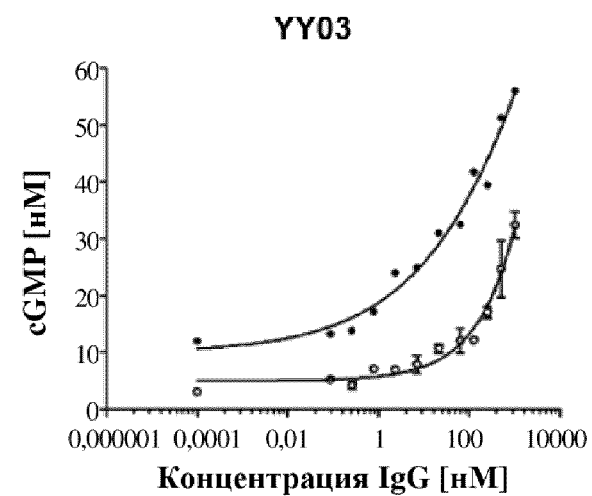
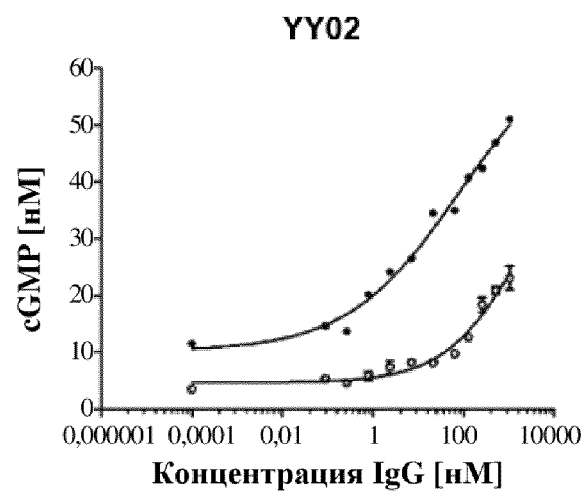
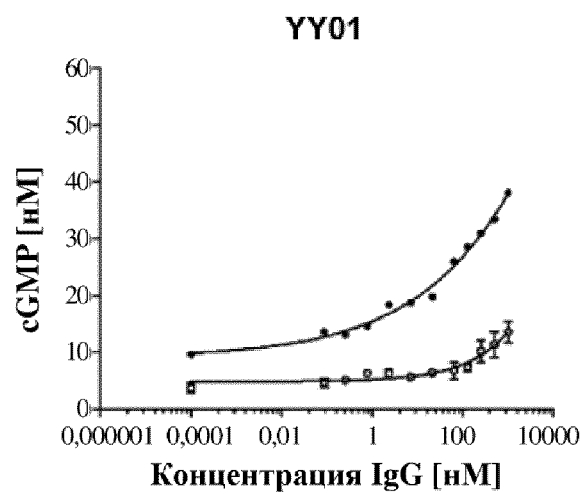
Фиг. 21



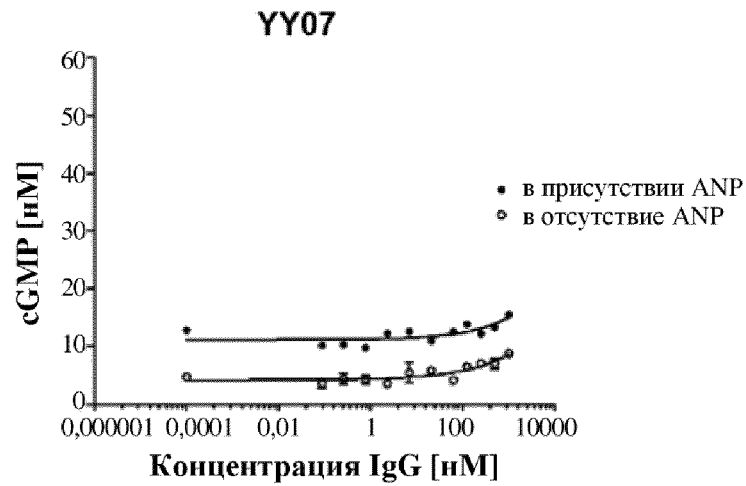
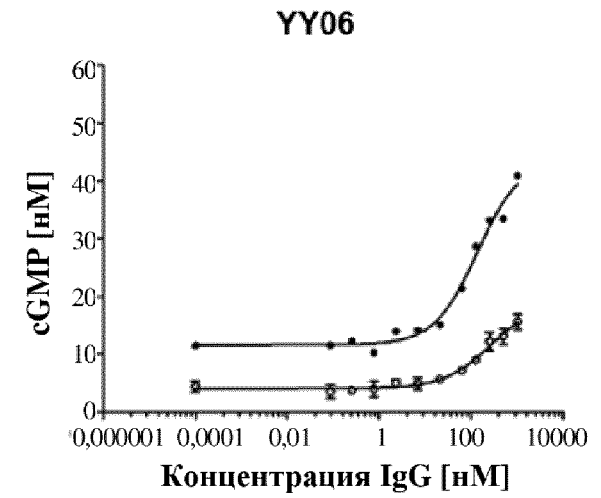
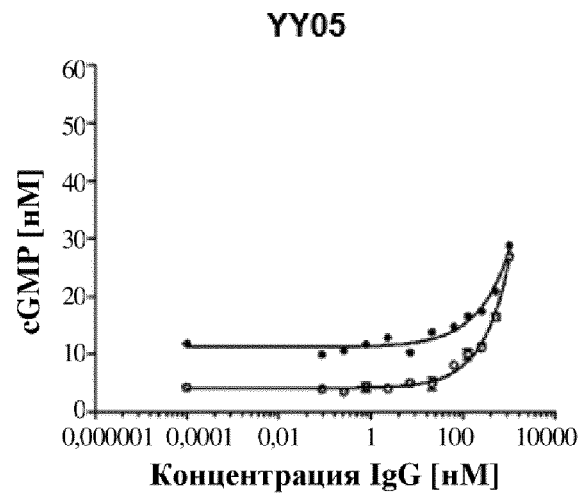
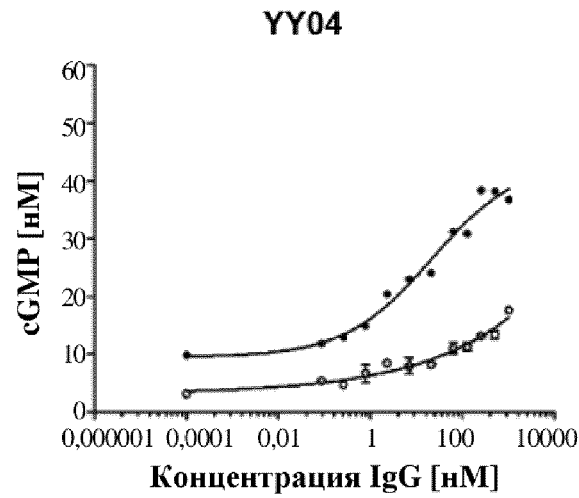
Фиг. 21 (продолж.)



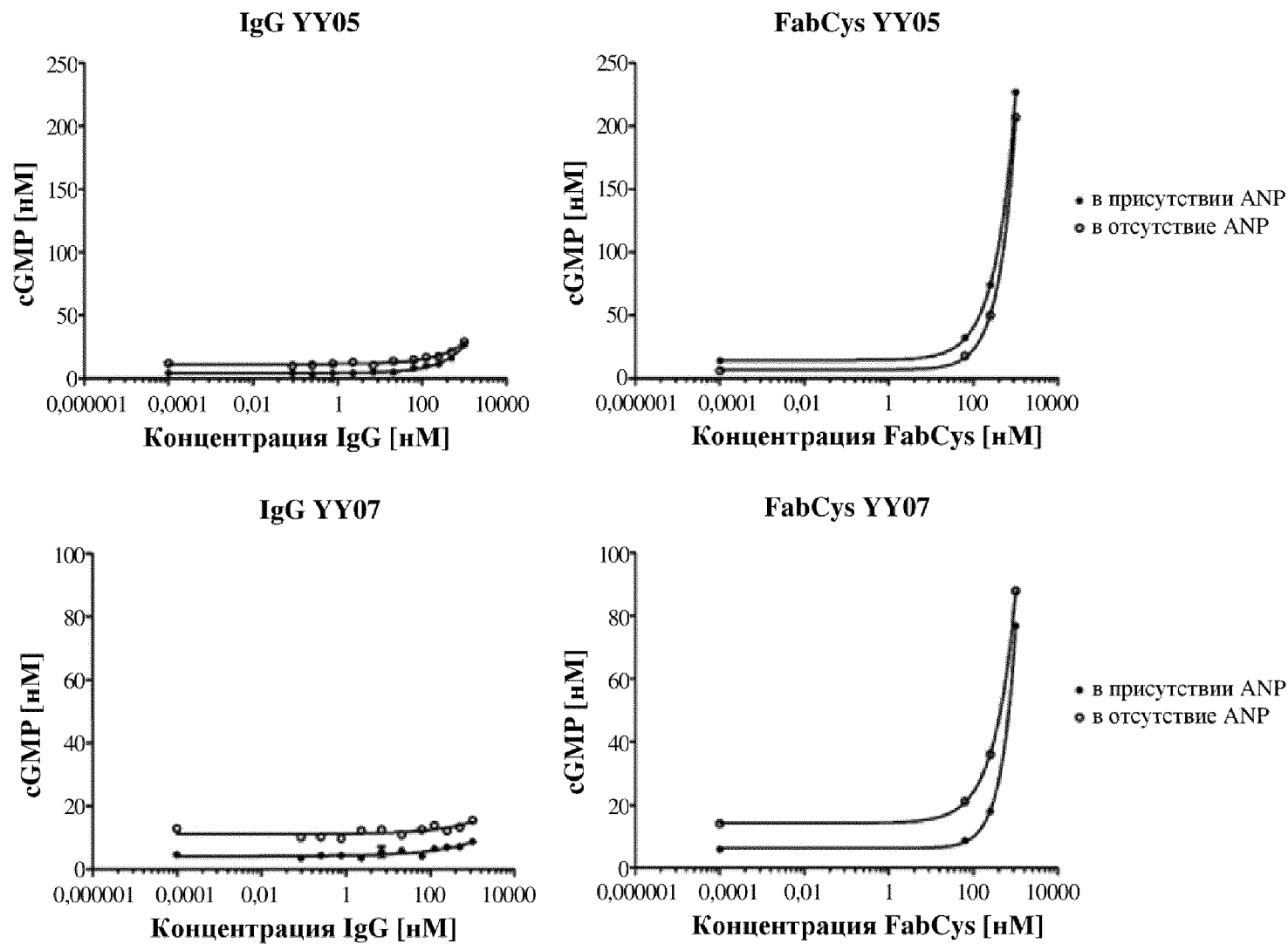
Фиг. 22



Фиг. 22 (продолж.)



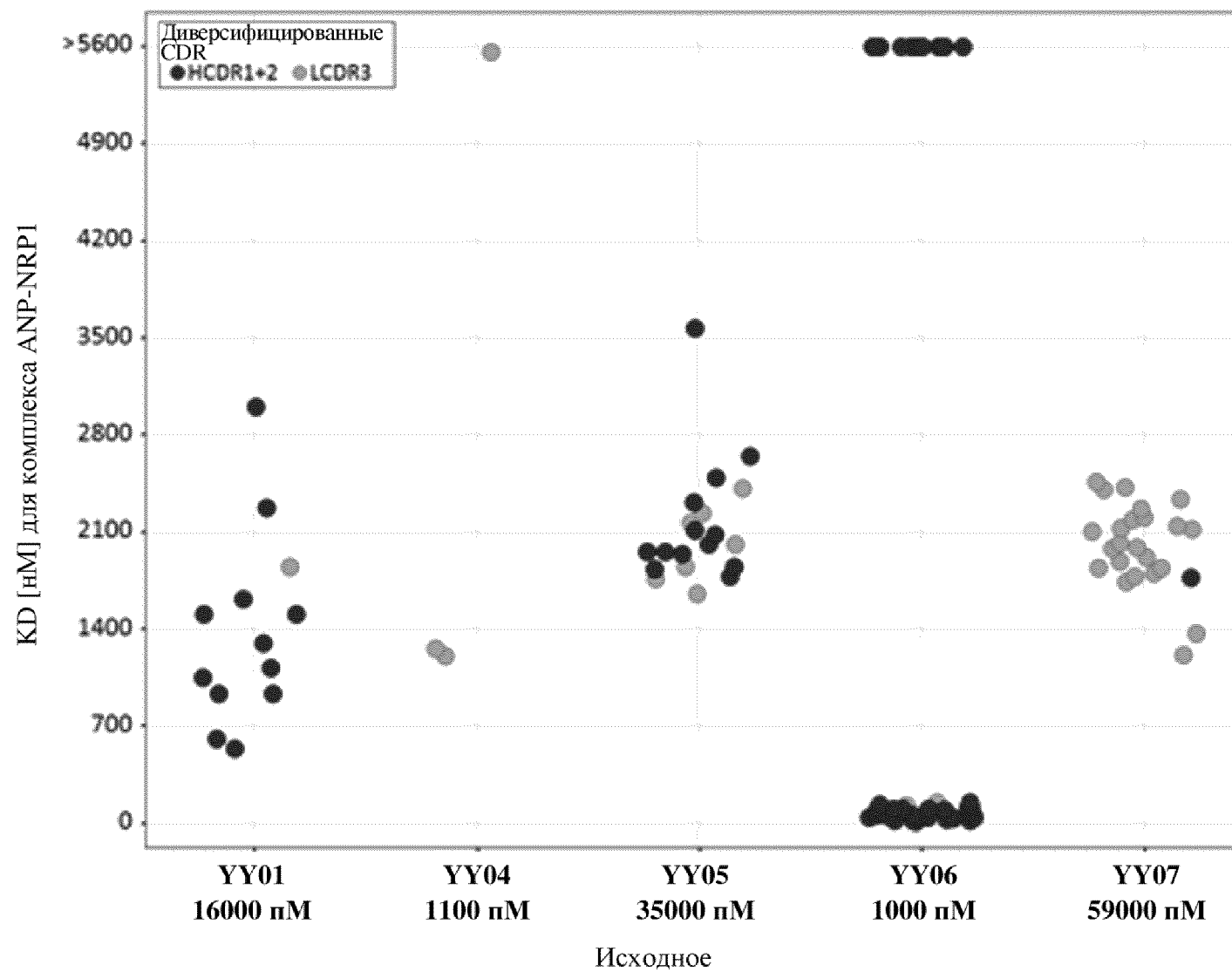
Фиг. 23



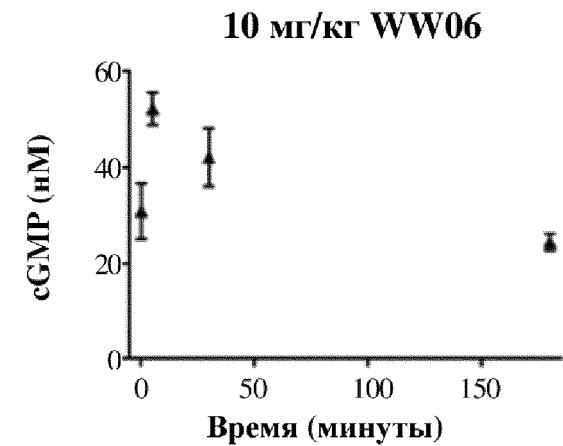
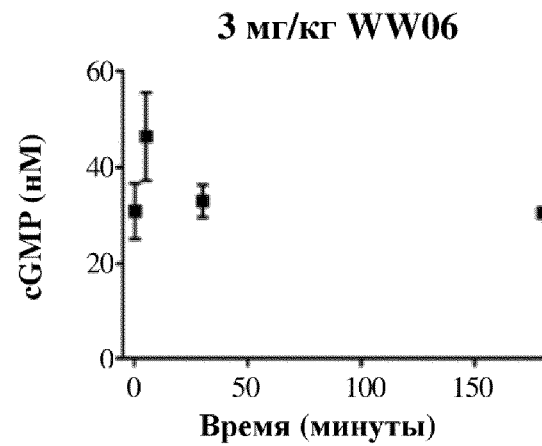
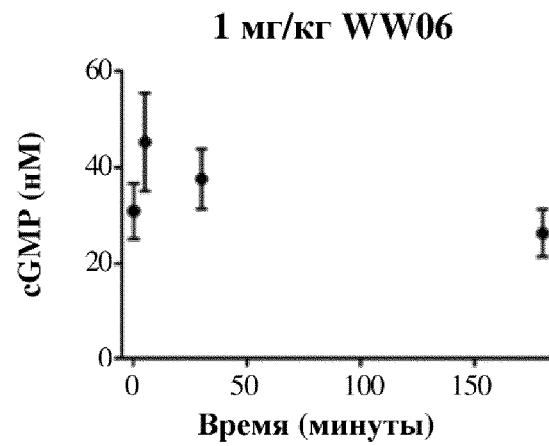
Исходное



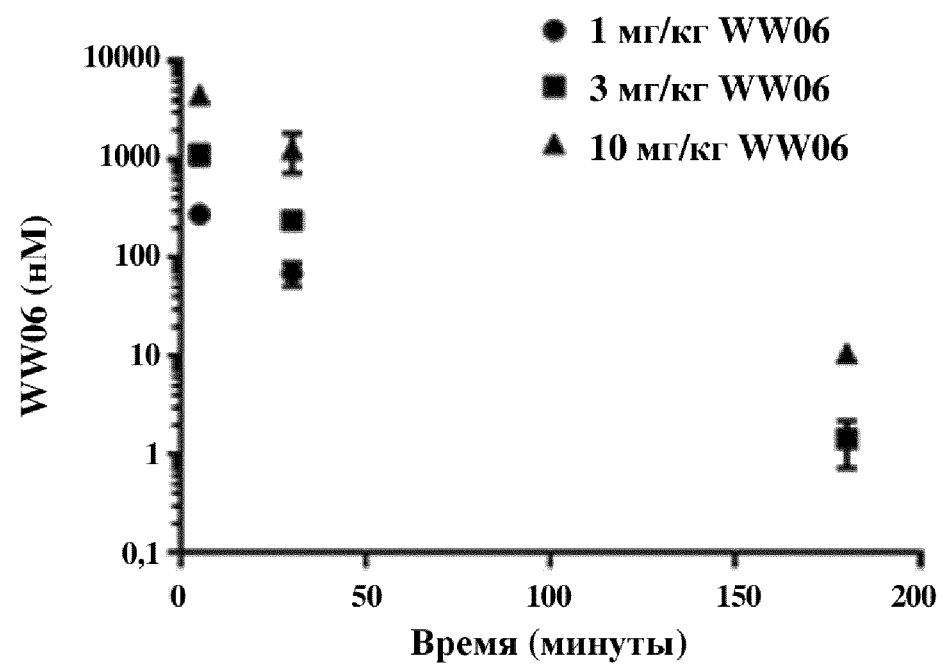
Фиг. 25



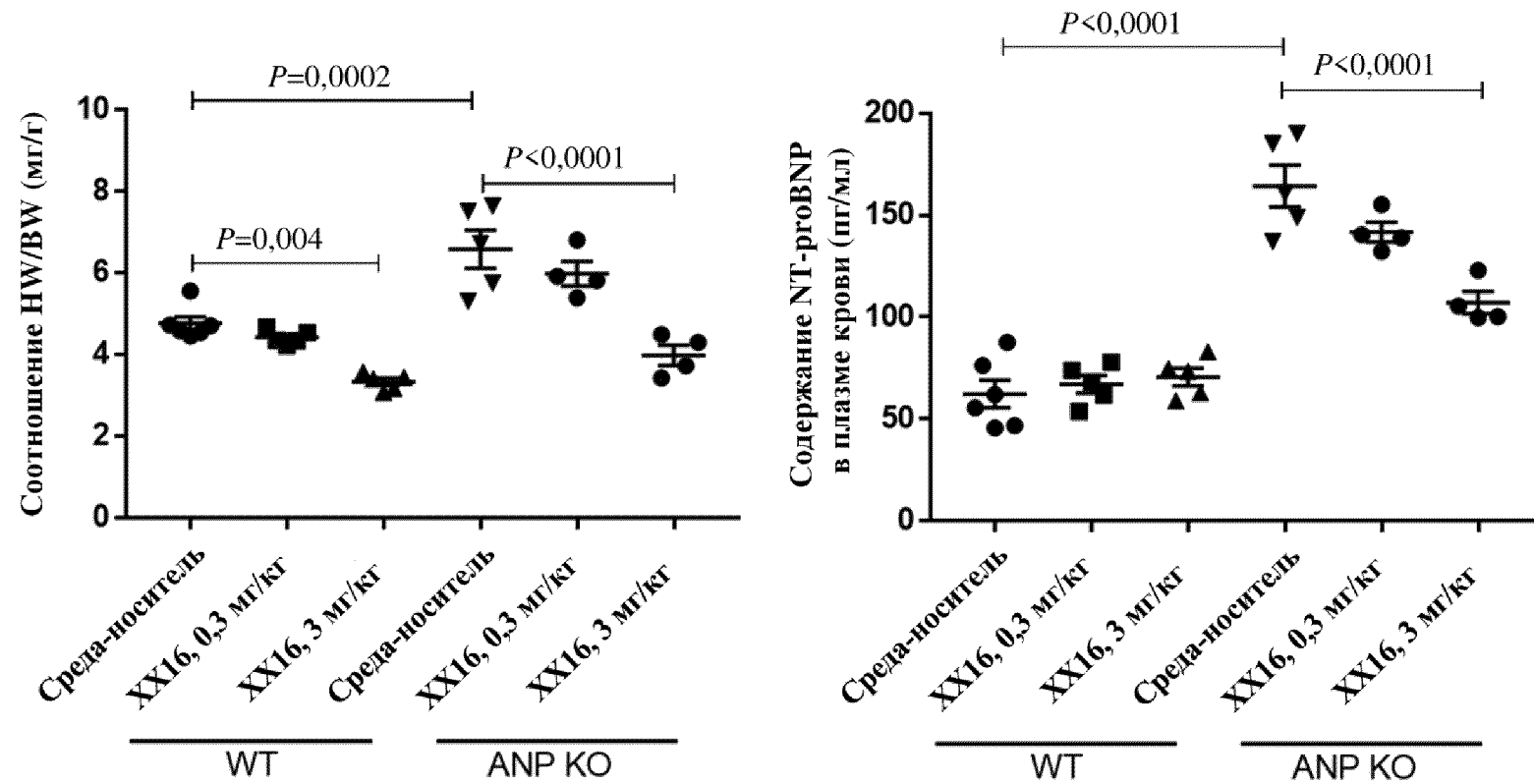
Фиг. 26



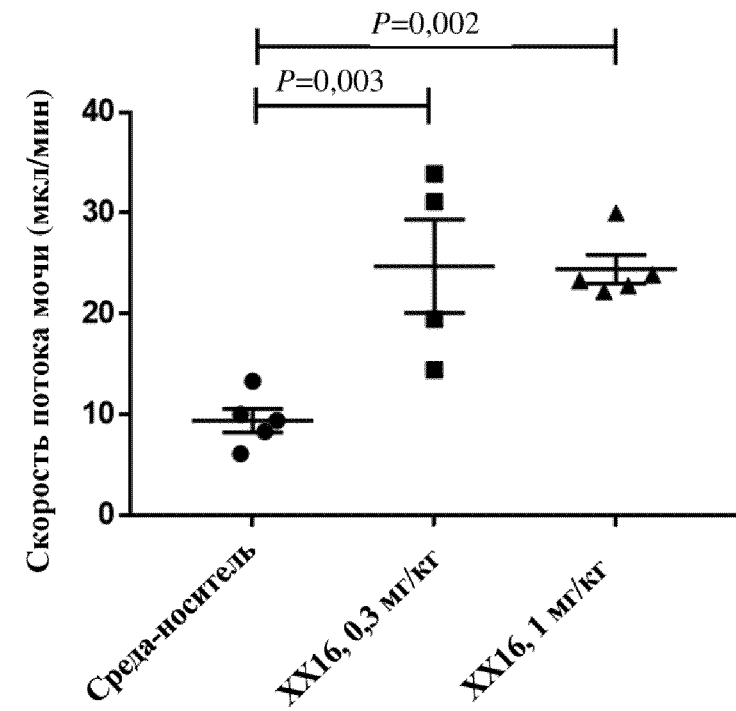
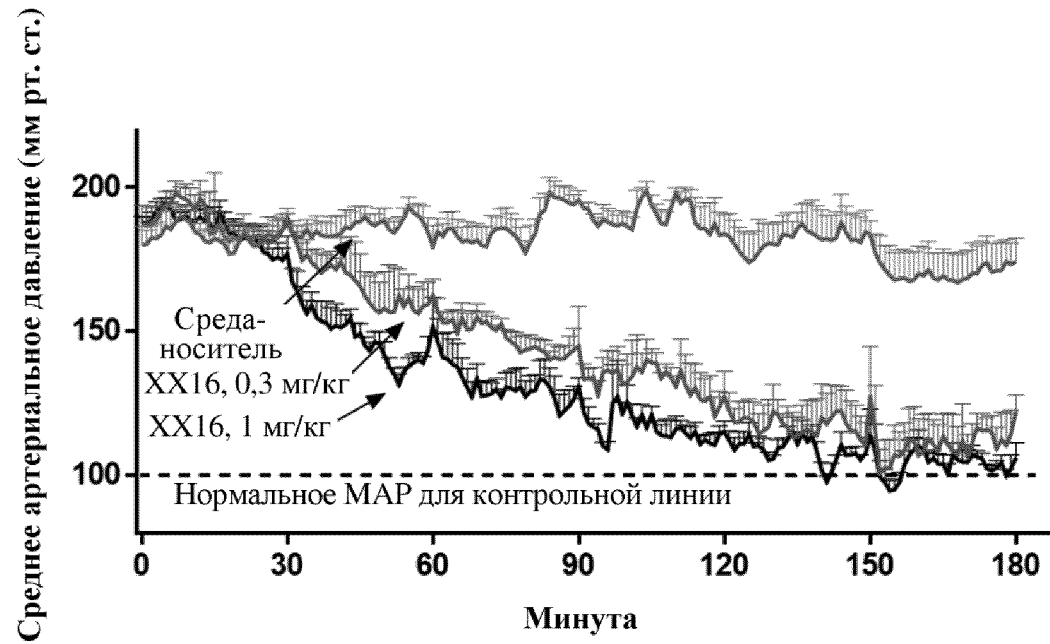
Фиг. 27



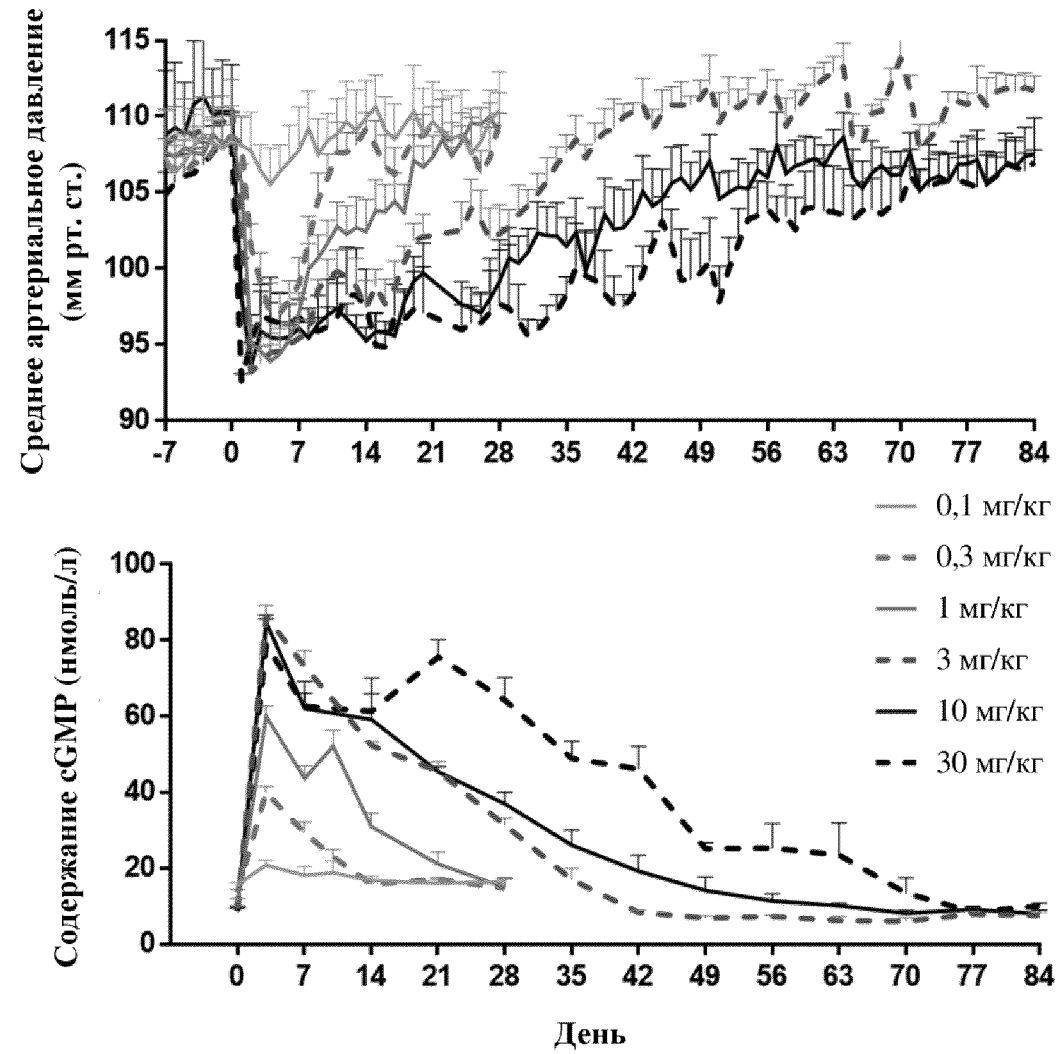
Фиг. 28



Фиг. 29



Фиг. 30



Фиг. 31

