

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202292315** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.10.28

(51) Int. Cl. *C07K 16/10* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.11

(54) **МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ЧЕЛОВЕКА К ТЯЖЕЛОМУ ОСТРОМУ
РЕСПИРАТОРНОМУ СИНДРОМУ КОРОНАВИРУСА 2 (SARS-CoV-2)**

(31) 62/972,877; 62/994,627

(32) 2020.02.11; 2020.03.25

(33) US

(86) PCT/US2021/017571

(87) WO 2021/163265 2021.08.19

(71) Заявитель:
ВАНДЕРБИЛТ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:
Кроу Джеймс Э., Зост Сет, Карнехэн
Роберт, Гилчук Павло (US)

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

(57) Изобретение направлено на антитела, связывающие и нейтрализующие коронавирус, обозначенный как SARS-CoV-2, и способы их применения.

202292315

A1

A1

202292315

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575262EA/061

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ЧЕЛОВЕКА К ТЯЖЕЛОМУ ОСТРОМУ РЕСПИРАТОРНОМУ СИНДРОМУ КОРОНАВИРУСА 2 (SARS-CoV-2) ОПИСАНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ

Это изобретение было осуществлено при поддержке правительства в соответствии с HR0011-18-2-0001, выданным Управлением перспективных исследовательских проектов министерства обороны США (DARPA), и контрактом NHS 75N93019C00074, выданным Национальными институтами аллергии и инфекционных заболеваний/Национальными институтами здравоохранения. Правительство имеет определенные права на изобретение.

ПРИОРИТЕТ

По настоящей заявке испрашивается приоритет временных заявок на патент США с серийными №№ 62/972,877, поданной 11 февраля 2020, и 62/994,627, поданной 25 марта 2020, причем полное содержание обеих заявок настоящим включено посредством ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Список последовательностей, содержащийся в файле с именем «VBLTP0307WO1_ST25.txt» размером 4165 КБ (по данным Microsoft Windows®), созданном 10 февраля 2021, прилагается к настоящему описанию путем подачи в электронном виде и включен в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1. Область техники

Настоящее описание в целом относится к областям медицины, инфекционных заболеваний и иммунологии. В частности, описание относится к антителам человека, связывающимся с новым коронавирусом, обозначенным как SARS-CoV-2, и к способам их применения.

2. Уровень техники

Эпидемия нового коронавируса (SARS-CoV-2) затронула материковый Китай, наряду с случаями заболевания в 179 других странах и территориях. Он был обнаружен в Ухане, столице китайской провинции Хубэй, после того, как у 41 человека развилась пневмония без ясной причины. Вирус, вызывающий острое респираторное заболевание, обозначенное как коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), способен передаваться от человека к человеку. Инкубационный период (время от контакта до появления симптомов) составляет от 0 до 24 дней, в среднем 3-5 дней, но в этот период и после выздоровления он может быть заразным. Симптомы включают лихорадку, кашель и затрудненное дыхание. По оценкам, уровень смертности в феврале 2020 года составил 2% от подтвержденных случаев, что выше среди тех, кому требуется госпитализация.

По состоянию на 10 февраля 2020 года было подтверждено 40627 случаев (6495 серьезных), в том числе во всех провинциях Китая. Возможно, инфицировано, но не выявлено, большее количество людей (особенно легкие случаи). По состоянию на 10 февраля 2020 года с момента первой подтвержденной смерти от вируса 9 января, было

зарегистрировано 910 смертей, при этом 3323 человека выздоровели. Первая локальная передача за пределами Китая произошла во Вьетнаме между членами семьи, и первая международная передача без участия семьи произошла в Германии 22 января. Первая смерть за пределами Китая была на Филиппинах, где 1 февраля скончался мужчина из Уханя. По состоянию на 10 февраля 2020 года, число погибших от этого вируса превысило глобальную вспышку атипичной пневмонии в 2003 году.

По состоянию на начало февраля 2020, не существует ни лицензированной вакцины, ни специфического лечения, хотя в настоящее время исследуются несколько подходов к вакцинам и противовирусным препаратам. Вспышка была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (PHEIC), на основании возможных последствий, которые может иметь вирус, если он распространится в страны с более слабыми системами здравоохранения. Таким образом, существует острая необходимость в изучении биологии и патологии SARS-CoV-2, а также иммунного ответа человека на этот вирус.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, в соответствии с настоящим раскрытием, изобретение относится к способу выявления инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, у субъекта, включающему (а) контакт образца от указанного субъекта с антителом или фрагментом антитела, имеющими клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепи из таблиц 3 и 4, соответственно; и (b) обнаружение SARS-CoV-2 в указанном образце путем связывания указанного антитела или фрагмента антитела с антигеном SARS-CoV-2 в указанном образце. Образец может представлять собой жидкость организма, такую как кровь, мокрота, слезы, слюна, слизь или сыворотка, сперма, цервикальный или вагинальный секрет, амниотическая жидкость, ткани плаценты, моча, экссудат, транссудат, соскобы тканей или фекалии. Обнаружение может включать ELISA, RIA, анализ в латеральном потоке или вестерн-блоттинг. Способ может дополнительно включать выполнение стадий (а) и (b) во второй раз и определение изменения уровней антигена SARS-CoV-2 по сравнению с первым анализом. Антитело или фрагмент антитела могут кодироваться клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1. Антитело или фрагмент антитела могут кодироваться переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1, или переменными последовательностями легкой и тяжелой цепи, имеющими 100% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в таблице 1. Антитело или фрагмент антитела могут содержать переменные области легкой и тяжелой цепи последовательности в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2, или переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2. Антитело или фрагмент антитела могут

связываться с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2. Фрагмент антитела может представлять собой рекомбинантное scFv антитело (вариабельный одноцепочечный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, или снижения вероятности заражения субъекта, подверженного риску заражения SARS-CoV-2, включающему доставку указанному субъекту антитела или фрагмента антитела, имеющего клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно. Антитело или фрагмент антитела могут кодироваться вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, обладающими, по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичностью с клон-спаренными вариабельными последовательностями, как указано в таблице 1, или вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими 100% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в Таблице 1. Антитело или фрагмент антитела могут содержать вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из Таблицы 2, или вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепи, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность клон-спаренным последовательностям из таблицы 2. Фрагмент антитела может представлять собой рекомбинантное scFv антитело (одноцепочечный вариабельный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Антитело может быть химерным антителом или биспецифическим антителом. Антитело может представлять собой IgG или рекомбинантное антитело IgG или фрагмент антитела, содержащий Fc часть, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или повышения терапевтической эффективности, например, мутацию LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным шаблоном гликозилирования. Антитело или фрагмент антитела могут связываться с антигеном SARS-CoV-2, таким как поверхностный шиповидный белок. Антитело или фрагмент антитела можно вводить до инфицирования или после инфицирования. Субъект может быть в возрасте 60 лет или старше, может иметь ослабленный иммунитет или может страдать респираторным и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Доставка может включать введение антитела или фрагмента антитела или генетическую доставку с помощью последовательности РНК или ДНК, или вектора, кодирующего антитело или фрагмент антитела. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления в этом абзаце может использоваться антитело,

имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к моноклональному антителу, где антитело или фрагмент антитела характеризуются клон-спаренными последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно. Антитело или фрагмент антитела могут кодироваться переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1, или переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими 100% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в Таблице 1. Антитело или фрагмент антитела могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из Таблицы 2, или переменные последовательности легкой и тяжелой цепи, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность клон-спаренным последовательностям из таблицы 2.

Фрагмент антитела может представлять собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Антитело может представлять собой химерное антитело, биспецифическое антитело или интратело. Антитело может представлять собой IgG или рекомбинантное IgG антитело или фрагмент антитела, содержащий Fc часть, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или повышения терапевтической эффективности, например, мутации LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным шаблоном гликозилирования. Антитело или фрагмент антитела могут связываться с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления, в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

Гибридома или сконструированная клетка, кодирующая антитело или фрагмент антитела, где антитело или фрагмент антитела характеризуются клон-спаренными последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно. Антитело или фрагмент антитела могут кодироваться переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1, или переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими 100% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в Таблице 1. Антитело или фрагмент антитела могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными

последовательностями из Таблицы 2, или переменные последовательности легкой и тяжелой цепи, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2. Фрагмент антитела может представлять собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Антитело может представлять собой химерное антитело, биспецифическое антитело или интратело. Антитело может представлять собой IgG или рекомбинантное антитело IgG, или фрагмент антитела, содержащий часть Fc, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или повышения терапевтической эффективности, например, мутации LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным шаблоном гликозилирования. Антитело или фрагмент антитела могут связываться с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления, в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к вакцинному составу, содержащему одно или более антител или фрагментов антител, характеризующихся клон-спаренными последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно. По меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител может кодироваться переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из Таблицы 1, переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность к клон-спаренным последовательностям из Таблицы 1, или переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность к клон-спаренным последовательностям из Таблицы 1. По меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител может содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2, или могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2. По меньшей мере один из указанных фрагментов антител представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. По меньшей мере одно из указанных антител может быть химерным антителом, биспецифическим антителом или интрателом. Антитело может представлять собой IgG или рекомбинантное антитело IgG или фрагмент антитела, содержащий Fc фрагмент, мутированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени

полужизни и/или повышения терапевтической эффективности, например, мутации LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным шаблоном гликозилирования. Антитело или фрагмент антитела могут связываться с шиповидным белком на поверхности антигена SARS-CoV-2. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к вакцинному составу, содержащему один или более векторов экспрессии, кодирующих первое антитело или фрагмент антитела, как описано в настоящем изобретении. Вектор(ы) экспрессии может быть вирусом Синдбис или вектором(ами) VEE. Вакцина может быть составлена для доставки путем инъекции иглой, струйной инъекции или электропорации. Вакцинный состав может дополнительно содержать один или более векторов экспрессии, кодирующих второе антитело или фрагмент антитела, например отдельное антитело или фрагмент антитела, как описано в настоящем изобретении.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу защиты здоровья субъекта в возрасте 60 лет или старше, субъекта с ослабленным иммунитетом, субъекта или субъекта, страдающего респираторным и/или сердечно-сосудистым заболеванием, который инфицирован или подвергается риску инфицирования SARS-CoV-2, включающему доставку указанному субъекту антитела или фрагмента антитела, имеющего клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно. Антитело или фрагмент антитела могут кодироваться переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1, или переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими 100% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в Таблице 1. Антитело или фрагмент антитела могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из Таблицы 2, или переменные последовательности легкой и тяжелой цепи, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность клон-спаренным последовательностям из таблицы 2. Фрагмент антитела может представлять собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Антитело может представлять собой IgG или рекомбинантное антитело IgG или фрагмент антитела, содержащий Fc часть, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или повышения терапевтической эффективности, например, мутации LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких

как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным шаблоном гликозилирования. Антитело может быть химерным антителом или биспецифическим антителом. Указанное антитело или фрагмент антитела можно вводить до инфицирования или после инфицирования. Антитело или фрагмент антитела могут связываться с антигеном SARS-CoV-2, таким как поверхностный шиповидный белок. Доставка может включать введение антитела или фрагмента антитела или генетическую доставку с помощью последовательности РНК или ДНК или вектора, кодирующего антитело или фрагмент антитела. Антитело или фрагмент антитела могут улучшать дыхание субъекта по сравнению с нелеченным контролем и/или могут снижать вирусную нагрузку по сравнению с нелеченным контролем. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления, в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу определения антигенной целостности, правильной конформации и/или правильной последовательности поверхностного шиповидного белка SARS-CoV-2, включающему (а) контакт образца, содержащего указанный антиген, с первым антителом или фрагментом антитела, имеющим клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно; и (b) определение антигенной целостности, правильной конформации и/или правильной последовательности указанного антигена путем обнаруживаемого связывания указанного первого антитела или фрагмента антитела с указанным антигеном. Образец может содержать антиген, полученный рекомбинантным путем, или вакцинный состав, или производственную партию вакцины. Обнаружение может включать ELISA, RIA, вестерн-блоттинг, биосенсор с использованием поверхностного плазмонного резонанса или биослойную интерферометрию или окрашивание с помощью проточной цитометрии. Первое антитело или фрагмент антитела могут кодироваться клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1, переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1, или переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в Таблице 1. Первое антитело или фрагмент антитела могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2, могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2, или могут содержать переменные последовательности легкой и тяжелой цепи, имеющие по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2. Первый фрагмент

антитела может представлять собой рекомбинантное антитело scFv (вариабельный одноцепочечный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Способ может дополнительно включать выполнение стадий (a) и (b) во второй раз для определения антигенной стабильности антигена с течением времени. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления, в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

Способ может дополнительно включать (c) контакт образца, содержащего указанный антиген, со вторым антителом или фрагментом антитела, имеющими клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно; и (d) определение антигенной целостности указанного антигена путем обнаруживаемого связывания указанного второго антитела или фрагмента антитела с указанным антигеном. Второе антитело или фрагмент антитела может кодироваться клон-спаренными вариабельными последовательностями, как указано в таблице 1, вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными вариабельными последовательностями, как указано в таблице 1, или вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в Таблице 1. Второе антитело или фрагмент антитела могут содержать вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2, могут содержать вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2, или могут содержать вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепи, имеющие по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2. Второй первый фрагмент антитела может представлять собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный вариабельный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент. Способ может дополнительно включать выполнение стадий (c) и (d) во второй раз для определения антигенной стабильности антигена с течением времени. Альтернативно, в любом из вариантов осуществления, в этом абзаце может использоваться антитело, имеющее последовательность или кодируемое последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-9151.

Также изобретение относится к моноклональному антителу человека или фрагменту антитела, или гибридоме, или сконструированной клетке, продуцирующей их, где указанное антитело связывается с шиповидным белком на поверхности антигена SARS-CoV-2.

Использование форм единственного числа в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но также согласуется со значением «один или более, «по меньшей мере один» и «один или более». Слово

«приблизительно» означает плюс-минус 5% от указанного числа.

Предполагается, что любой способ или композиция, описанные в настоящем изобретении, могут быть реализованы в отношении любого другого способа или композиции, описанных в настоящем изобретении. Другие цели, признаки и преимущества настоящего описания станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления изобретения, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сути и объема изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Как обсуждалось выше, SARS-CoV-2 представляет собой серьезную проблему для здоровья, число активных случаев заболевания увеличивается с каждым днем. Поэтому понимание биологии этого вируса, а также характера и степени иммунного ответа человека на вирус имеет первостепенное значение. Авторы изобретения идентифицировали последовательности антител человека к SARS-CoV-2. Эти последовательности и применение таких антител описаны в настоящем изобретении.

Эти и другие аспекты описания подробно описаны ниже.

I. Коронавирус 2019 (SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2 представляет собой контагиозный вирус, вызывающий острое респираторное заболевание, обозначенное как коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), респираторная инфекция. Это причина продолжающейся вспышки коронавируса в 2019-2020 годах, глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения. Геномное секвенирование показало, что это коронавирус с положительно-полярной одноцепочечной РНК.

Во время продолжающейся вспышки, вирус часто упоминался в просторечии как «коронавирус», «новый коронавирус» и «уханьский коронавирус», в то время как ВОЗ рекомендует обозначение «SARS-CoV-2». Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) объявил, что официальное название вируса SARS-CoV-2.

Многие ранние случаи были связаны с крупным рынком морепродуктов и животных в китайском городе Ухань, и считается, что вирус имеет зоонозное происхождение. Сравнение генетических последовательностей этого вируса и других образцов вируса показало сходство с SARS-CoV (79,5%) и коронавирусами летучих мышей (96%). Это открытие делает вероятным окончательное происхождение от летучих мышей, хотя нельзя исключать промежуточного хозяина, такого как панголин. Вирус может быть рекомбинантным вирусом, образованным из двух или более коронавирусов.

Подтверждена передача вируса от человека к человеку. Коронавирусы в основном распространяются при тесном контакте, в частности, воздушно-капельным путем при кашле и чихании на расстоянии приблизительно 6 футов (1,8 м). Вирусная РНК также была обнаружена в образцах стула инфицированных пациентов. Не исключено, что вирус

может быть заразным даже в инкубационный период.

Первоначально предполагалось, что животные, продаваемые для еды, являются резервуаром или промежуточным хозяином SARS-CoV-2, поскольку многие из первых людей, инфицированных вирусом, были работниками рынка морепродуктов Хуанань. Во вспышке атипичной пневмонии в 2003 году также обвиняли рынок, где продавали живых животных в пищу; такие рынки считаются инкубаторами для новых патогенов. Вспышка вызвала временный запрет на торговлю и потребление диких животных в Китае. Однако некоторые исследователи предположили, что рынок морепродуктов Хуанань не может быть первоначальным источником передачи вируса людям.

При наличии достаточного количества секвенированных геномов, можно реконструировать филогенетическое дерево истории мутаций семейства вирусов. Исследование происхождения вспышки атипичной пневмонии в 2003 году привело к открытию многих коронавирусов летучих мышей, похожих на атипичную пневмонию, большинство из которых происходит от подковообразных летучих мышей рода *Rhinolophus*. SARS-CoV-2 попадает в эту категорию коронавирусов, связанных с SARS. Две последовательности генома *Rhinolophus sinicus*, опубликованные в 2015 и 2017 годах, показывают сходство с SARS-CoV-2 на 80%. Геном третьего вируса *Rhinolophus affinis*, «RaTG13», собранный в провинции Юньнань, имеет 96% сходство с SARS-CoV-2.^{[28][29]} Для сравнения, это количество вариаций среди вирусов аналогично количеству мутаций, наблюдаемых в течение десяти лет в штамме вируса гриппа человека H3N2.

SARS-CoV-2 принадлежит к широкому семейству вирусов, известных как коронавирусы; «nCoV» является стандартным термином, используемым для обозначения новых коронавирусов до тех пор, пока не будет выбрано более конкретное обозначение. Это вирус с положительно-полярной одноцепочечной РНК (+оцРНК). Другие коронавирусы способны вызывать заболевания, начиная от обычной простуды и заканчивая более тяжелыми заболеваниями, такими как ближневосточный респираторный синдром (MERS) и тяжелый острый респираторный синдром (SARS). Это седьмой известный коронавирус, заражающий людей, после 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV и SARS-CoV.

Как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 является представителем подрода Sarbecovirus (линия В Бета-CoV). Его последовательность РНК составляет приблизительно 30000 оснований в длину. К 12 января, в Ухане было выделено пять геномов SARS-CoV-2, о которых сообщил Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний (CCDC) и другие учреждения; к 26 января количество геномов увеличилось до 28. За исключением самого раннего генома GenBank, геномы находятся под эмбарго GISAID. Филогенетический анализ образцов доступен через Nextstrain.

Публикация генома SARS-CoV-2 привела к нескольким экспериментам по моделированию рецептор-связывающего белка (RBD) шиповидного (S) белка вируса. Результаты показывают, что белок S сохраняет достаточную аффинность к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), чтобы использовать его в качестве

механизма проникновения в клетку. 22 января группа в Китае, работающая с полным вирусом, и группа в США, работающая с обратной генетикой, независимо и экспериментально продемонстрировали ACE2 человека в качестве рецептора для SARS-CoV-2.

Чтобы найти потенциальные ингибиторы протеазы, вирусная 3С-подобная протеаза M(pro) из полипротеина ORF1a также была смоделирована для экспериментов по докингу лекарственных средств. Innophore создала две вычислительные модели на основе протеазы SARS, и Китайская академия наук создала неопубликованную экспериментальную структуру рекомбинантной протеазы SARS-CoV-2. Кроме того, исследователи из Мичиганского университета смоделировали структуры всех зрелых пептидов в геноме SARS-CoV-2 с помощью I-TASSER.

Первое известное заражение человека произошло в начале декабря 2019 года. Вспышка SARS-CoV-2 была впервые обнаружена в Ухане, Китай, в середине декабря 2019 года, вероятно, от одного инфицированного животного. Впоследствии вирус распространился на все провинции Китая и более чем на два десятка других стран Азии, Европы, Северной Америки и Океании. Во всех этих регионах подтверждена передача вируса от человека к человеку. 30 января 2020 года ВОЗ объявила SARS-CoV-2 глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения.

По состоянию на 10 февраля 2020 года (17:15 UTC) было зарегистрировано 40645 подтвержденных случаев заражения, из которых 40196 были в материковом Китае. Первоначально, почти все случаи за пределами Китая произошли у людей, которые либо путешествовали из Ухани, либо находились в непосредственном контакте с кем-то, кто приехал из этого района. Позже распространение от путешественников в другие страны привело к распространению во многих странах мира. Хотя доля инфекций, которые приводят к подтвержденной инфекции или развитию диагностируемого острого респираторного заболевания SARS-CoV-2, остается неясной, общее число смертей, связанных с вирусом, по состоянию на 25 марта 2020 года превысило 19000 человек.

По оценкам, базовое число репродукции (R-ноль) вируса составляет от 1,4 до 3,9. Это означает, что если вирус не остановить, обычно возникает от 1,4 до 3,9 новых случаев на установленную инфекцию. Установлено, что вирус способен передаваться по цепочке не менее чем от четырех человек.

В январе 2020 года несколько организаций и учреждений начали работу по созданию вакцин против SARS-CoV-2 на основе опубликованного генома. В Китае, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний разрабатывает вакцину против нового коронавируса. Университет Гонконга также объявил, что там разрабатывается вакцина. Восточная больница Шанхая также разрабатывает вакцину в сотрудничестве с биотехнологической компанией Stemirna Therapeutics.

В другом месте, Коалиция за инновации в области обеспечения готовности к эпидемиям (CEPI) поддерживает три проекта вакцин, в том числе проекты биотехнологических компаний Moderna и Inovio Pharmaceuticals, и еще один проект

Университета Квинсленда. Национальные институты здравоохранения США (НИИ) сотрудничают с Moderna для создания РНК-вакцины, соответствующей шипу на поверхности коронавируса; клинические испытания фазы I начались в марте 2020 года. Inovio Pharmaceuticals разрабатывает вакцину на основе ДНК и сотрудничает с китайской фирмой, чтобы ускорить ее принятие регулирующими органами Китая, надеясь провести испытания вакцины на людях летом 2020 года. В Австралии, Университет Квинсленда исследует потенциал вакцины молекулярной фиксации, которая будет генетически модифицировать вирусные белки, чтобы они имитировали коронавирус и стимулировали иммунную реакцию.

В рамках независимого проекта, Агентство общественного здравоохранения Канады предоставило Международному вакцинному центру (VIDO-InterVac) при Университете Саскачевана разрешение начать работу над вакциной. VIDO-InterVac планирует начать производство и испытания на животных в марте 2020 года, и испытания на людях в 2021 году. Медицинский факультет Имперского колледжа в Лондоне сейчас находится на стадии испытаний вакцины на животных.

Острое респираторное заболевание COVID-19 представляет собой вирусное респираторное заболевание, вызываемое SARS-CoV-2. Впервые оно было обнаружено во время вспышки коронавируса в Ухане в 2019-2020 годах. Симптомы могут включать лихорадку, сухой кашель и одышку. По состоянию на март 2020 года, специального лицензированного лечения не существует, и усилия сосредоточены на уменьшении симптомов и поддержке функционирования.

Инфицированные могут быть либо бессимптомными, либо иметь симптомы от легких до тяжелых, такие как лихорадка, кашель, одышка. Диарея или симптомы со стороны верхних дыхательных путей (*например*, чихание, насморк, боль в горле) встречаются реже. Случаи тяжелой инфекции могут прогрессировать до тяжелой пневмонии, полиорганной недостаточности и смерти. Всемирная организация здравоохранения оценивает время от воздействия до появления симптомов от 2 до 10 дней, а Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), от 2 до 14 дней.

Мировые организации здравоохранения опубликовали профилактические меры, которые люди могут предпринять, чтобы снизить вероятность заражения SARS-CoV-2. Рекомендации аналогичны ранее опубликованным для других коронавирусов и включают: частое мытье рук с мылом и водой; отсутствие касаний глаз, носа или рта немытыми руками; и соблюдение правил респираторной гигиены.

ВОЗ опубликовала несколько протоколов тестирования для SARS-CoV-2. В тестировании используется полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени (рОТ-ПЦР). Тест может быть проведен на образцах дыхательных путей или крови. Результаты обычно доступны в течение нескольких часов или дней.

Исследования потенциальных методов лечения этого заболевания были начаты в январе 2020 года. В конце января, Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний приступил к тестированию существующих методов лечения пневмонии,

связанной с коронавирусом. Также было проведено исследование ингибитора РНК-полимеразы ремдесивира и бета-интерферона. В конце января 2020 года, китайские медицинские исследователи выразили намерение начать клинические испытания ремдесивира, хлороквина и лопинавира/ритонавира, все из которых, по данным предварительных исследований, оказывали «довольно хорошее ингибирующее действие» на SARS-CoV-2 на клеточном уровне. 5 февраля 2020 года Китай начал патентовать ремдесивир для лечения этого заболевания.

Общие показатели смертности и заболеваемости из-за инфекции SARS-CoV-2 неизвестны как потому, что уровень летальности может меняться с течением времени во время текущей вспышки, так и потому, что доля инфекций, которые прогрессируют до диагностируемого заболевания, остается неясной. Однако предварительное исследование острого респираторного заболевания SARS-CoV-2 показало, что уровень летальности составляет от 2% до 3%, и в январе 2020 года, ВОЗ предположила, что уровень летальности составляет приблизительно 3%. Непроверенное предварительное исследование Имперского колледжа среди 55 случаев со смертельным исходом показало, что ранние оценки смертности могут быть слишком высокими, поскольку бессимптомные инфекции пропускаются. Они оценили средний коэффициент летальности от инфекции (смертность среди инфицированных) в диапазоне от 0,8% при включении бессимптомных носителей до 18% при включении только случаев с симптомами из провинции Хубэй.

Предварительные данные показывают, что среди первых 41 подтвержденных случаев, поступивших в больницы в Ухане, 13 (32%) человек нуждались в интенсивной терапии, и 6 (15%) человек умерли. Многие из тех, кто умер, изначально имели слабое здоровье, демонстрируя такие состояния, как гипертония, диабет или сердечно-сосудистые заболевания, которые ослабляли их иммунную систему. В ранних случаях острого респираторного заболевания SARS-CoV-2, приведших к летальному исходу, медиана времени заболевания составила 14 дней с общим диапазоном от 6 до 41 дня.

II. Моноклональные антитела и их продуцирование

«Выделенное антитело» представляет собой антитело, которое было выделено и/или восстановлено из компонента его естественной среды. Загрязняющие компоненты его естественной среды представляют собой материалы, которые могут мешать диагностическому или терапевтическому применению антитела, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или не белковые растворенные вещества. В конкретных вариантах осуществления, антитело очищают: (1) до более чем 95% массовых антитела, как определено методом Лоури, и наиболее конкретно, до более чем 99% массовых; (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с использованием секвенатора с вращающейся чашкой; или (3) до гомогенности с помощью SDS-PAGE в восстанавливающих или не восстанавливающих условиях с использованием окрашивания Coomassie blue или серебром. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент естественного

окружения антитела не будет присутствовать. Однако обычно выделенное антитело получают по меньшей мере с помощью одной стадии очистки.

Основная четырехцепочечная единица антитела представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Антитело IgM состоит из 5 основных гетеротетрамерных единиц вместе с дополнительным полипептидом, называемым J цепью, и следовательно, содержит 10 антигенсвязывающих сайтов, в то время как секретируемые антитела IgA могут полимеризоваться с образованием поливалентных комплексов, включающих 2-5 основных 4-цепочечных единицы вместе с J цепью. В случае IgG, 4-цепочечная единица обычно составляет приблизительно 150000 дальтон. Каждая L цепь связана с H цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H цепи связаны друг с другом одной или несколькими дисульфидными связями в зависимости от изоформа H цепи. Каждая H и L цепь также имеет регулярно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая H цепь имеет на N конце варибельную область (V_H), за которой следуют три константных домена (C_H) для каждой из альфа и гамма цепей и четыре домена C_H для мю и изотипов. Каждая L цепь имеет на N конце варибельную область (V_L), за которой следует константный домен (C_L) на другом конце. V_L выравнивается с V_H и C_L выравнивается с первым константным доменом тяжелой цепи (C_{H1}). Считается, что определенные аминокислотные остатки образуют интерфейс между варибельными областями легкой цепи и тяжелой цепи. Спаривание V_H и V_L вместе образует один сайт связывания антигена. О структуре и свойствах различных классов антител см., например, Basic and Clinical Immunology, 8th edition, Daniel P. Stites, Abba I. Terr и Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994, стр. 71 и глава 6.

L цепь любого вида позвоночных может быть отнесена к одному из двух четко различающихся типов, называемых каппа и лямбда, на основании аминокислотных последовательностей их константных доменов (C_L). В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей (C_H), иммуноглобулины могут быть отнесены к разным классам или изотипам. Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, тяжелые цепи которых обозначены как альфа, дельта, эпсилон, гамма и мю, соответственно. Гамма и альфа классы далее подразделяются на подклассы на основании относительно незначительных различий в последовательности и функции C_H , люди экспрессируют следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2.

Термин «варибельный» относится к тому факту, что определенные сегменты доменов V сильно различаются по последовательности среди антител. Домен V опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. Однако изменчивость неравномерно распределена по 110-аминокислотному диапазону варибельных областей. Вместо этого, V области состоят из относительно инвариантных отрезков, называемых каркасными областями (FR), состоящих из 15-30 аминокислот, разделенных более короткими областями крайней

вариабельности, называемыми «гипервариабельными областями», каждая из которых имеет длину 9-12 аминокислот. Каждая из вариабельных областей нативных тяжелых и легких цепей состоит из четырех FR, в значительной степени имеющих конфигурацию бета-листа, соединенных тремя гипервариабельными областями, которые образуют петли, соединяющие, и в некоторых случаях образующие ее часть, структуру бета-слоя. Гипервариабельные области в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FR и, вместе с гипервариабельными областями из другой цепи, вносят вклад в формирование антигенсвязывающего сайта антител (см. Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Константные домены не участвуют непосредственно в связывании антитела с антигеном, но выполняют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), антителозависимом клеточном фагоцитозе (ADCP), антителозависимом фагоцитозе нейтрофилов (ADNP) и антителозависимом отложении комплемента (ADCD).

Термин «гипервариабельная область», используемый в настоящем изобретении, относится к аминокислотным остаткам антитела, ответственным за связывание антигена. Гипервариабельная область обычно содержит аминокислотные остатки из «определяющей комплементарность области» или «CDR» (*например*, около приблизительно остатков 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) в V_L , и приблизительно 31-35 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с системой нумерации Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)); и/или такие остатки из «гипервариабельной петли» (*например*, остатки 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) в V_L и 26-32 (H1), 52-56 (H2) и 95-101 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с системой нумерации Chothia; Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)); и/или такие остатки из «гипервариабельной петли»/CDR (*например*, остатки 27-38 (L1), 56-65 (L2) и 105-120 (L3) в V_L и 27-38 (H1), 56-65 (H2) и 105-120 (H3) в V_H при нумерации в соответствии с системой нумерации IMGT, Lefranc, M. P. et al. Nucl. Acids Res. 27:209-212 (1999), Ruiz, M. et al. Nucl. Acids Res. 28:219-221 (2000)). Необязательно, антитело имеет симметричные вставки в одной или нескольких из следующих точек 28, 36 (L1), 63, 74-75 (L2) и 123 (L3) в V_L и 28, 36 (H1), 63, 74-75 (H2) и 123 (H3) в V_{subH} при нумерации в соответствии с АНо; Honneger, A. and Plunkthun, A. J. Mol. Biol. 309:657-670 (2001)).

Под «остатком нуклеиновой кислоты зародышевой линии» понимают остаток нуклеиновой кислоты, который естественным образом встречается в гене зародышевой линии, кодирующем константную или вариабельную область. "Ген зародышевой линии" представляет собой ДНК, обнаруженную в зародышевой клетке (*т.е.* клетке, которой суждено стать яйцеклеткой или сперматозоидом). «Мутация зародышевой линии» относится к наследуемому изменению в конкретной ДНК, которое произошло в зародышевой клетке или зиготе на стадии одной клетки, и при передаче потомству такая

мутация внедряется в каждую клетку организма. Мутация зародышевой линии отличается от соматической мутации, которая приобретается в одной клетке организма. В некоторых случаях, нуклеотиды в последовательности ДНК зародышевой линии, кодирующей переменную область, подвергаются мутации (*т.е.* соматической мутации) и заменяются другим нуклеотидом.

Термин «моноклональное антитело», используемый в настоящем изобретении, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, *т.е.* отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела обладают высокой специфичностью, направлены против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты антигена. В дополнение к их специфичности, моноклональные антитела обладают тем преимуществом, что они могут быть синтезированы незагрязненными другими антителами. Модификатор «моноклональный» не следует толковать как требующий продуцирования антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, применимые в настоящем изобретении, могут быть получены по методике гибридомы, впервые описанной Kohler et al., Nature, 256:495 (1975), или могут быть получены с использованием методов рекомбинантной ДНК в бактериальных, эукариотических животных или растительных клетках (см., *например*, патент США 4,816,567) после сортировки отдельных клеток антигенспецифической В-клетки, антигенспецифического плазмобласта в ответ на инфекцию или иммунизацию, или захвата связанных тяжелых и легких цепей из отдельных клеток в массе отсортированной антиген-специфической коллекции. «Моноклональные антитела» также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с использованием методов, описанных Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991) и Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991), например.

А. Общие способы

Понятно, что моноклональные антитела, связывающиеся с SARS-CoV-2, будут иметь несколько применений. К ним относится производство диагностических наборов для выявления и диагностики инфекции SARS-CoV-2, а также для ее лечения. В этих контекстах, такие антитела можно связать с диагностическими или терапевтическими агентами, использовать их в качестве агентов захвата или конкурентов в конкурентных анализах или использовать их по отдельности, без присоединения к ним дополнительных агентов. Антитела могут быть мутированы или модифицированы, как дополнительно обсуждается ниже. Способы получения и характеристики антител хорошо известны в данной области техники (см., *например*, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988; патент США 4,196,265).

Способы получения моноклональных антител (MAb) обычно начинаются с тех же принципов, что и способы получения поликлональных антител. Первым шагом для обоих

этих методов является иммунизация соответствующего хозяина или идентификация субъектов, обладающих иммунитетом из-за предшествующей естественной инфекции или вакцинации лицензированной или экспериментальной вакциной. Как хорошо известно в данной области техники, данная композиция для иммунизации может различаться по своей иммуногенности. Поэтому часто необходимо стимулировать иммунную систему хозяина, что может быть достигнуто путем связывания пептидного или полипептидного иммуногена с носителем. Типовыми и предпочтительными носителями являются гемоцианин лимфы улитки (KLH) и бычий сывороточный альбумин (BSA). Другие альбумины, такие как яичный альбумин, сывороточный альбумин мыши или сывороточный альбумин кролика, также могут быть использованы в качестве носителей. Средства для конъюгации полипептида с белком-носителем хорошо известны в данной области техники и включают глутаровый альдегид, сложный эфир м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимид, карбодиимид и бис-биазотизированный бензидин. Как также хорошо известно в данной области техники, иммуногенность конкретной иммуногенной композиции может быть усилена применением неспецифических стимуляторов иммунного ответа, известных как адъюванты. Примеры и предпочтительные адъюванты для животных включают полный адъювант Фрейнда (неспецифический стимулятор иммунного ответа, содержащий убитые *Mycobacterium tuberculosis*), неполные адъюванты Фрейнда и адъювант гидроксида алюминия, и для человека включают квасцы, CpG, MF59 и комбинации иммуностимулирующих молекул («Адъювант системы», например AS01 или AS03). Возможны дополнительные экспериментальные формы инокуляции для индукции В-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, включая вакцины с наночастицами или кодируемые генами антигены, доставляемые в виде генов ДНК или РНК в физической системе доставки (такой как липидные наночастицы или на золотых библистических микроносителях), и доставляемые с помощью иглы, генной пушки, устройства для чрескожной электропорации. Ген антигена также может переноситься как кодируемый способным к репликации или дефектным вирусным вектором, таким как аденовирус, аденоассоциированный вирус, поксвирус, герпесвирус или альфавирусный репликон, или, альтернативно, вирусоподобной частицей.

В случае антител человека против природных патогенов, подходящим подходом является выявление субъектов, подвергшихся воздействию патогенов, например, тех, у кого было диагностировано заболевание, или тех, кто был вакцинирован для выработки защитного иммунитета против патогена, или для проверки безопасности или эффективности экспериментальной вакцины. Могут быть обнаружены циркулирующие анти-патогенные антитела, и затем может быть получено антитело, кодирующее или продуцирующее В-клетки, от субъекта с положительным результатом на антитело.

Количество иммуногенной композиции, используемой для получения поликлональных антител, зависит от природы иммуногена, а также от животного, используемого для иммунизации. Для введения иммуногена можно использовать различные пути (подкожно, внутримышечно, внутрикожно, внутривенно и

внутрибрюшинно). Продуцирование поликлональных антител можно контролировать путем отбора проб крови иммунизированного животного в различные моменты после иммунизации. Также может быть назначена вторая, бустерная инъекция. Процесс повторной иммунизации и титрования повторяют до тех пор, пока не будет достигнут подходящий титр. Когда достигается желаемый уровень иммуногенности, у иммунизированного животного можно брать кровь, выделять и хранить сыворотку, и/или животное можно использовать для получения МАb.

После иммунизации, соматические клетки, способные продуцировать антитела, в частности В-лимфоциты (В-клетки), отбирают для использования в протоколе получения МАb. Эти клетки могут быть получены из биоптатов селезенки, лимфатических узлов, миндалин или аденоидов, аспиратов или биопсий костного мозга, биоптатов тканей слизистых органов, таких как легкие или желудочно-кишечный тракт, или из циркулирующей крови. Продуцирующие антитела В-лимфоциты иммунизированного животного или иммунного человека затем сливают с клетками бессмертной миеломной клетки, как правило, того же вида, что и иммунизированное животное, или с химерными клетками человека или человека/мыши. Клеточные линии миеломы, подходящие для использования в процедурах слияния, продуцирующих гибридомы, предпочтительно не продуцируют антитела, обладают высокой эффективностью слияния и дефицитом ферментов, что делает их неспособными к росту в определенных селективных средах, которые поддерживают рост только желаемых слитых клеток (гибридом). Можно использовать любые клетки миеломы, известные специалистам в данной области техники (Goding, pp. 65-66, 1986; Campbell, pp. 75-83, 1984). Клетки НММА2.5 или клетки MFP-2 являются особенно полезными примерами таких клеток.

Способы создания гибридов клеток селезенки или лимфатических узлов, продуцирующих антитела, и клеток миеломы обычно включают смешивание соматических клеток с клетками миеломы в соотношении 2:1, хотя соотношение может варьироваться от приблизительно 20:1 до приблизительно 1:1, соответственно, в присутствии агента или агентов (химических или электрических), которые способствуют слиянию клеточных мембран. В некоторых случаях, трансформация В-клеток человека вирусом Эпштейн-Барр (EBV) в качестве начальной стадии увеличивает размер В-клеток, усиливая слияние с клетками миеломы относительно большого размера. Эффективность трансформации с помощью EBV повышается за счет использования CpG и лекарственного ингибитора Chk2 в среде для трансформации. Альтернативно, В-клетки человека можно активировать путем совместного культивирования с трансфицированными клеточными линиями, экспрессирующими лиганд CD40 (CD154), в среде, содержащей дополнительные растворимые факторы, такие как IL-21, и фактор активации В-клеток человека (BAFF), представитель типа II надсемейства TNF. Способы слияния с использованием вируса Сендай были описаны Kohler и Milstein (1975; 1976), и способы с использованием полиэтиленгликоля (PEG), такого как 37% (об./об.) PEG, Gefter et al. (1977). Также уместно использование способов электрически индуцированных

способов слияния (Goding, стр. 71-74, 1986), и существуют процессы для повышения эффективности (Yu et al., 2008). Процедуры слияния обычно дают жизнеспособные гибриды на низких частотах, приблизительно от 1×10^{-6} до 1×10^{-8} , но с оптимизированными процедурами можно достичь эффективности слияния, близкой к 1 из 200 (Yu et al., 2008). Тем не менее, относительно низкая эффективность слияния не представляет проблемы, поскольку жизнеспособные слитые гибриды дифференцируются от родительских, инфузированных клеток (в частности, клеток миеломы, которые в норме продолжают делиться бесконечно) путем культивирования в селективной среде. Селективная среда обычно представляет собой среду, содержащую агент, который блокирует синтез нуклеотидов *de novo* в культуральной среде ткани. Типовыми и предпочтительными агентами являются аминоптерин, метотрексат и азасерин. Аминоптерин и метотрексат блокируют синтез *de novo* как пуринов, так и пиримидинов, тогда как азасерин блокирует только синтез пуринов. При использовании аминоптерина или метотрексата, в среду добавляют гипоксантин и тимидин в качестве источника нуклеотидов (среда HAT). При использовании азасерина в среду добавляют гипоксантин. Уабаин добавляют, если источником В-клеток является EBV-трансформированная линия В-клеток человека, чтобы исключить EBV-трансформированные линии, которые не слились с миеломой.

Предпочтительной средой для селекции является HAT или HAT с уабаином. Только клетки, способные использовать пути «реутилизации» нуклеотидов, способны выжить в среде HAT. Клетки миеломы дефектны по ключевым ферментам пути «реутилизации», *например*, по гипоксантинфосфорибозилтрансферазе (HPRТ), и они не могут выжить. В-клетки могут работать по этому пути, но они имеют ограниченный срок жизни в культуре и обычно погибают в течение приблизительно двух недель. Таким образом, единственными клетками, которые могут выжить в селективной среде, являются гибриды, образованные из миеломы и В-клеток. Когда источником В-клеток, используемых для слияния, является линия В-клеток, трансформированных EBV, как в данном случае, уабаин также можно использовать для лекарственной селекции гибридов, поскольку В-клетки, трансформированные EBV, восприимчивы к лекарственному уничтожению, тогда как используемый партнер миеломы выбран так, чтобы быть устойчивым к уабаину.

Культивирование представляет популяцию гибридом, из которых отбирают специфические гибридомы. Как правило, отбор гибридом осуществляют путем культивирования клеток путем разведения отдельных клонов в титрационных микропланшетах с последующим тестированием клонированных супернатантов (приблизительно через две-три недели) на желаемую реактивную способность. Анализ должен быть чувствительным, простым и быстрым, таким как радиоиммуноанализ, ферментный иммуноанализ, анализ цитотоксичности, анализ бляшек, точечный анализ иммуносвязывания и подобные. Отобранные гибридомы затем серийно разводят или сортируют отдельные клетки методом проточной цитометрии и клонируют в отдельные

клеточные линии, продуцирующие антитела, где клоны затем можно размножать до бесконечности для получения mAb. Линии клеток можно использовать для продуцирования MAb двумя основными способами. Образец гибридомы можно инъецировать (часто в брюшную полость) животному (*например*, мыши). Необязательно, перед инъекцией животных примируют углеводородом, особенно маслами, такими как пристан (тетраметилпентадекан). Когда гибридомы человека используются таким образом, оптимально делать инъекции мышам с ослабленным иммунитетом, таким как мыши SCID, для предотвращения отторжения опухоли. У инъецированного животного развиваются опухоли, секретирующие специфические моноклональные антитела, продуцируемые гибридом слитых клеток. Жидкости организма животного, такие как сыворотка или асцитная жидкость, затем могут быть отобраны для получения MAb в высокой концентрации. Отдельные клеточные линии можно также культивировать *in vitro*, где MAb естественным образом секретируются в культуральную среду, из которой их можно легко получить в высоких концентрациях. Альтернативно, линии клеток гибридомы человека можно использовать *in vitro* для получения иммуноглобулинов в супернатанте клеток. Клеточные линии могут быть адаптированы для роста в бессывороточной среде для оптимизации способности выделять моноклональные иммуноглобулины человека высокой чистоты.

MAb, полученные любым способом, могут быть дополнительно очищены, при желании, с использованием фильтрации, центрифугирования и различных хроматографических способов, таких как FPLC или аффинная хроматография. Фрагменты моноклональных антител по описанию могут быть получены из очищенных моноклональных антител способами, включающими перевар ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или расщеплением дисульфидных связей путем химического восстановления. Альтернативно, фрагменты моноклональных антител, охватываемые настоящим описанием, могут быть синтезированы с использованием автоматического синтезатора пептидов.

Также предполагается, что подход молекулярного клонирования может быть использован для получения моноклональных антител. Отдельные В-клетки, идентифицированные как отвечающие на инфекцию или вакцинацию из-за маркеров плазмобласта или активированных В-клеток, или В-клетки памяти, меченные представляющим интерес антигеном, могут быть отсортированы физически с помощью селекции с помощью парамагнитных микроносителей или сортировки с помощью проточной цитометрии, затем РНК может быть выделена из одиночных клеток и генов антител, амплифицированных с помощью ОТ-ПЦР. Доступны различные способы РНК-секвенирования отдельных клеток для получения переменных генов антител из отдельных клеток. Альтернативно, антиген-специфические отсортированные популяции клеток могут быть разделены на микровезикулы, и совпадающие переменные гены тяжелой и легкой цепей выделены из отдельных клеток с использованием физического связывания ампликонов тяжелой и легкой цепей или обычного штрих-кодирования генов

тяжелой и легкой цепей из везикулы. Совпадающие гены тяжелой и легкой цепей из отдельных клеток также могут быть получены из популяций антигенспецифических В-клеток путем обработки клеток проникающими в клетку наночастицами, несущими праймеры для ОТ-ПЦР и штрих-коды для маркировки транскриптов одним штрих-кодом на клетку. Вариабельные гены антитела также могут быть выделены путем экстракции РНК из линии гибридомы, и гены антител получены с помощью ОТ-ПЦР и клонированы в вектор экспрессии иммуноглобулина. Альтернативно, комбинаторные библиотеки иммуноглобулиновых фагмид получают из РНК, выделенной из клеточных линий, и фагмиды, экспрессирующие соответствующие антитела, отбирают путем пэннинга с использованием вирусных антигенов. Преимущества этого подхода по сравнению с обычными методами гибридомы заключаются в том, что за один раунд можно получить и подвергнуть скринингу приблизительно в 10^4 раз больше антител, а также в том, что новые специфичности создаются комбинацией Н и L цепей, что еще больше увеличивает вероятность обнаружения подходящих антител.

Другие патенты США, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки, которые описывают получение антител, применимых в настоящем изобретении, включают патент США 5,565,332, который описывает получение химерных антител с использованием комбинаторного подхода; патент США 4,816,567, в котором описаны препараты рекомбинантного иммуноглобулина; и патент США 4,867,973, в котором описаны конъюгаты антитело-терапевтическое средство.

В. Антитела по настоящему описанию

Антитела по настоящему изобретению могут быть определены, в первую очередь, по их специфичности связывания. Специалисты в данной области техники, путем оценки специфичности/аффинности связывания данного антитела с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, могут определить, подпадают ли такие антитела под объем настоящей формулы изобретения. Например, эпитоп, с которым связывается данное антитело, может состоять из одной непрерывной последовательности из 3 или нескольких (*например*, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) аминокислот, расположенных внутри молекулы антигена (*например*, линейного эпитопа в домене). Альтернативно, эпитоп может состоять из множества несмежных аминокислот (или аминокислотных последовательностей), расположенных внутри молекулы антигена (*например*, конформационного эпитопа).

Двумя основными категориями антигенов SARS-CoV-2 являются белок поверхностного шипа (S) и внутренние белки, особенно белок нуклеокапсида (N). Антитела к белку S будут полезны для профилактики, или терапии, или диагностики, или характеристики вакцин. Антитела к S белку будут иметь дополнительную специфичность связывания с этим белком, где определенные антитела связываются с полноразмерным эктодоменом S белка SARS-CoV-2 (представленным в виде мономера или олигомера, такого как таймер; с или без мутаций, не стабилизирующих конформацию, таких как введение пролинов в критические сайты («мутация 2P»)) и (а) анти-S белок антитела,

которые связываются с доменом связывания рецептора (RBD), (b) анти-S белок антитела, которые связываются с доменами, отличными от RBD. Некоторые из подмножеств, которые связываются с доменами, отличными от RBD, связываются с N концевым доменом (NTD), в то время как другие связываются с эпитопом, отличным от NTD или RBD), и (c) анти-S белок антитела также могут быть обнаружены для нейтрализации SARS-CoV-2, блокируя связывание S белка SARS-CoV-2 с его рецептором, ангиотензинпревращающим ферментом 2 человека (hACE2), с другими, которые нейтрализуют, но не блокируют связывание рецептора. Наконец, антитела могут перекрестно реагировать как с S белком SARS-CoV-2, так и с S белком других коронавирусов, таких как SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и/или HCoV-HKU1, а также перекрестно нейтрализуют как SARS-CoV-2, так и другие коронавирусы.

Другой специфичностью будут антитела, которые связываются с N антителами (или другими внутренними мишенями), которые будут использоваться, в первую очередь, для диагностики. Например, антитела к N или другим внутренним белкам SARS-CoV-2, которые специфически распознают SARS-CoV-2 или перекрестно распознают SARS-CoV-2 и другие коронавирусы, такие как SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и/или HCoV-HKU1.

Для определения того, «взаимодействует ли антитело с одной или несколькими аминокислотами» внутри полипептида или белка, можно использовать различные методы, известные специалистам в данной области техники. Типовые методы включают, например, рутинные анализы перекрестного блокирования, такие как описаны в *Antibodies*, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.). Перекрестное блокирование можно измерить с помощью различных анализов связывания, таких как ELISA, биослойная интерферометрия или поверхностный плазмонный резонанс. Другие способы включают мутационный анализ аланиновым сканированием, пептидный блот-анализ (Reineke, *Methods Mol. Biol.* 248: 443-63, 2004), анализ расщепления пептидов, методы электронной микроскопии высокого разрешения с использованием реконструкции отдельных частиц, cryoEM или томографию, кристаллографические исследования и ЯМР анализ. Кроме того, могут быть использованы такие способы, как удаление эпитопа, исключение эпитопа и химическая модификация антигенов (Tomer *Prot. Sci.* 9: 487-496, 2000). Другим способом, который можно использовать для идентификации аминокислот в полипептиде, с которым взаимодействует антитело, является обмен водорода/дейтерия, определяемый масс-спектрометрией. В общих терминах, способ обмена водород/дейтерий включает мечение представляющего интерес белка дейтерием с последующим связыванием антитела с меченым дейтерием белком. Затем комплекс белок/антитело переносится в воду, и обмениваемые протоны в аминокислотах, которые защищены комплексом антител, подвергаются обратному обмену с дейтерия на водород с меньшей скоростью, чем обмениваемые протоны в аминокислотах, которые не являются частью интерфейса. В результате, аминокислоты, образующие часть границы раздела

белок/антитело, могут удерживать дейтерий и, следовательно, иметь относительно большую массу по сравнению с аминокислотами, не включенными в интерфейс. После диссоциации антитела, белок-мишень подвергают расщеплению протеазами и масс-спектрометрическому анализу, в результате чего выявляются меченные дейтерием остатки, соответствующие конкретным аминокислотам, с которыми взаимодействует антитело. См., например, Ehring, *Analytical Biochemistry* 267: 252-259 (1999); Engen and Smith, *Anal. Chem.* 73: 256A-265A (2001). Когда антитело нейтрализует SARS-CoV-2, организмы с мутантными вариантами, ускользающими от антител, могут быть выделены путем размножения SARS-CoV-2 *in vitro* или на животных моделях в присутствии высоких концентраций антитела. Анализ последовательности SARS-CoV-2 ген, кодирующий антиген, таргетируемый антителом, выявляет мутацию(и), приводящую к ускользанию от антитела, что указывает на остатки в эпитопе или которые аллостерически влияют на структуру эпитопа.

Термин «эпитоп» относится к участку на антигене, на который отвечают В- и/или Т-клетки. Эпитопы В-клеток могут быть образованы как из смежных аминокислот, так и из несмежных аминокислот, совмещенных в результате третичной укладки белка. Эпитопы, образованные из смежных аминокислот, обычно сохраняются при воздействии денатурирующих растворителей, тогда как эпитопы, образованные в результате третичной укладки, обычно теряются при обработке денатурирующими растворителями. Эпитоп обычно включает по меньшей мере 3 и чаще по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

Профилирование с помощью модификации (MAP), также известное как профилирование антител на основе структуры антигена (ASAP), представляет собой способ, который классифицирует большое количество моноклональных антител (mAb), направленных против одного и того же антигена, в соответствии со сходством профиля связывания каждого антитела с химически или ферментативно модифицированными антигенными поверхностями (см. публикацию патента США 2004/0101920, специально включенную в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте). Каждая категория может отражать уникальный эпитоп, который либо явно отличается от либо частично перекрывается с эпитопом, представленным другой категорией. Эта технология позволяет быстро фильтровать генетически идентичные антитела, так что характеристика может быть сфокусирована на генетически различных антителах. Применительно к скринингу гибридомы, MAP может облегчить идентификацию редких клонов гибридом, которые продуцируют mAb, обладающие желаемыми характеристиками. MAP можно использовать для сортировки антител по описанию на группы антител, связывающих разные эпитопы.

Настоящее описание включает антитела, которые могут связываться с одним и тем же эпитопом или частью эпитопа. Аналогичным образом, настоящее изобретение также включает антитела, которые конкурируют за связывание с мишенью или ее фрагментом с любым из конкретных типовых антител, описанных в настоящем изобретении. Можно

легко определить, связывается ли антитело с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, или конкурирует ли оно за связывание с эталонным антителом, используя стандартные способы, известные в данной области техники. Например, чтобы определить, связывается ли тестируемое антитело с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, эталонному антителу позволяют связываться с мишенью в условиях насыщения. Далее оценивается способность тестируемого антитела связываться с молекулой-мишенью. Если тестируемое антитело способно связываться с молекулой-мишенью после насыщения связывания с эталонным антителом, можно сделать вывод, что тестируемое антитело связывается с эпитопом, отличным от эталонного антитела. С другой стороны, если тестируемое антитело не способно связываться с молекулой-мишенью после насыщения связывания с эталонным антителом, тогда тестируемое антитело может связываться с тем же эпитопом, что и эпитоп, связанный эталонным антителом.

Чтобы определить, конкурирует ли антитело за связывание с эталонным анти-SARS-CoV-2 антителом, описанная выше методология связывания выполняется в двух ориентациях: в первой ориентации, эталонному антителу позволяют связываться с антигеном SARS-CoV-2 в условиях насыщения с последующей оценкой связывания тестируемого антитела с молекулой SARS-CoV-2. Во второй ориентации, тестируемому антителу позволяют связываться с молекулой антигена SARS-CoV-2 в условиях насыщения с последующей оценкой связывания эталонного антитела с молекулой SARS-CoV-2. Если, в обеих ориентациях, только первое (насыщающее) антитело способно связываться с SARS-CoV-2, то делается вывод, что тестируемое антитело и эталонное антитело конкурируют за связывание с SARS-CoV-2. Как будет понятно специалисту в данной области техники, антитело, которое конкурирует за связывание с эталонным антителом, не обязательно может связываться с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, но может пространственно блокировать связывание эталонного антитела путем связывания перекрывающихся или соседних эпитопов.

Два антитела связываются с одним и тем же или перекрывающимся эпитопом, если каждое конкурентно ингибирует (блокирует) связывание другого с антигеном. То есть 1-, 5-, 10-, 20- или 100-кратный избыток одного антитела ингибирует связывание другого по меньшей мере на 50%, но, предпочтительно на 75%, 90% или даже на 99% при измерении в анализе конкурентного связывания (см., *например*, Junghans et al., Cancer Res. 1990 50:1495-1502). Альтернативно, два антитела имеют один и тот же эпитоп, если по существу все аминокислотные мутации в антигене, которые снижают или устраняют связывание одного антитела, снижают или устраняют связывание другого. Два антитела имеют перекрывающиеся эпитопы, если некоторые аминокислотные мутации, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого.

Дополнительные рутинные эксперименты (*например*, мутация пептида и анализ связывания) затем могут быть проведены, чтобы подтвердить, действительно ли наблюдаемое отсутствие связывания тестируемого антитела связано со связыванием с тем

же эпитопом, что и эталонное антитело, или с стерическим блокированием (или другим явлением) отвечает за отсутствие наблюдаемого связывания. Эксперименты такого рода можно проводить с использованием ELISA, RIA, поверхностного плазмонного резонанса, проточной цитометрии или любого другого количественного или качественного анализа связывания антител, доступного в данной области техники. Структурные исследования с помощью ЕМ или кристаллографии также могут продемонстрировать, распознают ли два антитела, конкурирующие за связывание, один и тот же эпитоп.

В другом аспекте изобретение относится к моноклональным антителам, имеющим клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, как показано в таблицах 3 и 4, соответственно. Такие антитела могут быть получены клонами, обсуждаемыми ниже в разделе «Примеры», с использованием описанных в настоящем изобретении способов.

В другом аспекте антитела могут быть определены их вариабельной последовательностью, которая включает дополнительные «каркасные» области. Кроме того, последовательности антител могут отличаться от этих последовательностей, необязательно с использованием способов, более подробно обсуждаемых ниже. Например, последовательности нуклеиновых кислот могут отличаться от указанных выше тем, что (а) вариабельные области могут быть отделены от константных доменов легкой и тяжелой цепей, (b) нуклеиновые кислоты могут отличаться от указанных выше, при этом не влияя на кодируемые им остатки, (с) нуклеиновые кислоты могут отличаться от указанных выше на заданный процент, *например*, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологии, (d) нуклеиновые кислоты могут отличаться от указанных выше благодаря способности гибридизоваться в условиях высокой жесткости, примером чего является низкое содержание солей и/или высокотемпературные условия, такие, которые дают приблизительно от 0,02 М до приблизительно 0,15 М NaCl при температуре от приблизительно 50°C до приблизительно 70°C, (е) аминокислоты могут отличаться от указанных выше на заданный процент, *например*, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологии, или (f) аминокислоты могут отличаться от указанных выше тем, что разрешают консервативные замены (обсуждаемые ниже). Каждое из вышеизложенного относится к последовательностям нуклеиновых кислот и аминокислотным последовательностям.

При сравнении полинуклеотидных и полипептидных последовательностей, две последовательности считаются «идентичными», если последовательность нуклеотидов или аминокислот в двух последовательностях одинакова при выравнивании для максимального соответствия, как описано ниже. Сравнения между двумя последовательностями обычно выполняются путем сравнения последовательностей в окне сравнения, чтобы идентифицировать и сравнивать локальные области сходства последовательностей. «Окно сравнения», как используется в настоящем изобретении, относится к сегменту, состоящему по меньшей мере из приблизительно 20 смежных положений, обычно от 30 до приблизительно 75, от 40 до приблизительно 50, в котором

последовательность может сравниваться с эталонной последовательностью с таким же количеством смежных положений после того, как две последовательности оптимально выровнены.

Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть проведено с использованием программы Megalign в составе программного обеспечения для биоинформатики Lasergene (DNASTAR, Inc., Madison, Wis.) с использованием параметров по умолчанию. Эта программа воплощает в себе несколько схем выравнивания, описанных в следующих ссылках: Dayhoff, M. O. (1978) A model of evolutionary change in proteins--Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M. O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington D.C. Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogeny pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, Calif.; Higgins, D. G. and Sharp, P. M. (1989) CABIOS 5:151-153; Myers, E. W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E. D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P. H. A. and Sokal, R. R. (1973) Numerical Taxonomy--the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, Calif.; Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730.

Альтернативно, оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть проведено с помощью алгоритма локальной идентичности Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2:482, с помощью алгоритма выравнивания идентичности Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443, методами поиска сходства Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444, с помощью компьютеризированной реализации этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA и TFASTA в программном пакете Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, Wis.), или путем проверки.

Одним конкретным примером алгоритмов, подходящих для определения доли идентичности последовательностей и подобия последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, которые описаны в Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402 and Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, соответственно. BLAST и BLAST 2.0 можно использовать, например, с параметрами, описанными в настоящем изобретении, для определения доли идентичности последовательностей полинуклеотидов и полипептидов по описанию. Программное обеспечение для проведения анализов BLAST общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации. Реаранжированная природа последовательности антител и переменная длина каждого гена требуют нескольких раундов поиска BLAST для одной последовательности антител. Кроме того, ручная сборка различных генов сложна и подвержена ошибкам. Инструмент анализа последовательности IgBLAST (всемирная сеть по адресу ncbi.nlm.nih.gov/igblast/) идентифицирует совпадения с генами V, D и J зародышевой линии, детали в местах соединения реаранжировок, очерчивание каркасных областей домена Ig V и области, определяющие комплементарность. IgBLAST может анализировать нуклеотидные или

белковые последовательности и может обрабатывать последовательности партиями, а также позволяет выполнять поиск в базах данных генов зародышевой линии и других базах данных последовательностей одновременно, чтобы свести к минимуму вероятность пропуска, возможно, наиболее подходящего гена V зародышевой линии.

В одном иллюстративном примере, суммарные баллы могут быть рассчитаны с использованием, для нуклеотидных последовательностей, параметров M (поощрительный балл за пару совпадающих остатков; всегда >0) и N (штрафной балл за ошибочно спаренные остатки; всегда <0). Расширение совпадений слов в каждом направлении останавливается, когда: суммарный показатель выравнивания падает на величину X от максимально достигнутого значения; суммарная оценка становится равной нулю или ниже из-за накопления одного или нескольких выравниваний остатков с отрицательной оценкой; или достигнут конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST W, T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания. Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W) 11 и ожидание (E) 10, и оценочную матрицу выравнивания BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915), (B) равно 50, ожидание (E) 10, M=5, N=-4 и сравнение обеих цепей.

Для аминокислотных последовательностей можно использовать матрицу оценок для расчета суммарной оценки. Расширение совпадений слов в каждом направлении останавливается, когда: суммарный показатель выравнивания падает на величину X от максимально достигнутого значения; суммарная оценка становится равной нулю или ниже из-за накопления одного или нескольких выравниваний остатков с отрицательной оценкой; или достигнут конец любой последовательности. Параметры алгоритма BLAST W, T и X определяют чувствительность и скорость выравнивания.

В одном подходе «долю идентичности последовательности» определяют путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения, состоящем по меньшей мере из 20 положений, где часть полинуклеотидной или полипептидной последовательности в окне сравнения может содержать добавления или делеции (*т.е.*, гэпы) на 20 процентов или менее, обычно от 5 до 15 процентов или от 10 до 12 процентов по сравнению с эталонными последовательностями (которые не содержат добавлений или делеций) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Доля рассчитывается путем определения количества положений, в которых идентичные основания нуклеиновой кислоты или аминокислотные остатки встречаются в обеих последовательностях, чтобы получить количество совпадающих положений, путем деления количества совпадающих положений на общее количество положений в эталонной последовательности (*т.е.* размер окна) и умножения результатов на 100, чтобы получить долю идентичности последовательности.

Еще одним способом определения антитела является «производное» любого из описанных ниже антител и их антигенсвязывающих фрагментов. Термин «производное» относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, который

иммуноспецифически связывается с антигеном, но содержит одну, две, три, четыре, пять или более аминокислотных замен, добавлений, делеций или модификаций по отношению к «родительской» (или дикого типа) молекуле. Такие аминокислотные замены или добавления могут вводить встречающиеся в природе (*т.е.* кодируемые ДНК) или не встречающиеся в природе аминокислотные остатки. Термин «производное» охватывает, например, варианты, имеющие измененные участки СН1, шарнира, СН2, СН3 или СН4, с образованием, например, антител и *т. д.*, имеющих варианты Fc областей, которые проявляют усиленные или ослабленные эффекторные или связывающие характеристики. Термин «производное» дополнительно включает неаминокислотные модификации, например, аминокислоты, которые могут быть гликозилированы (*например*, имеют измененное содержание маннозы, 2-N-ацетилглюкозамина, галактозы, фукозы, глюкозы, сиаловой кислоты, 5-N-ацетилнейраминовой кислоты, 5-гликольнейраминовой кислоты и *т. д.*), ацетилованы, пегилированы, фосфорилированы, амидированы, дериватизированы известными защитными/блокирующими группами, подвергнуты протеолитическому расщеплению, связаны с клеточным лигандом или другим белком и *т. д.* В некоторых вариантах осуществления, измененные углеводные модификации модулируют одно или более из следующих: сольбилизацию антитела, облегчение субклеточного транспорта и секреции антитела, стимуляцию сборки антитела, конформационную целостность и эффекторную функцию, опосредованную антителами. В конкретном варианте осуществления, измененные углеводные модификации усиливают опосредованную антителом эффекторную функцию по сравнению с антителом, не содержащим углеводную модификацию. Модификации углеводов, которые приводят к изменению эффекторной функции, опосредованной антителами, хорошо известны в данной области техники (например, см. Shields, R. L. et al. (2002) "Lack Of Fucose On Human IgG N-Linked Oligosaccharide Improves Binding To Human Fcγ3 And Antibody-Dependent Cellular Toxicity," J. Biol. Chem. 277(30): 26733-26740; Davies J. et al. (2001) "Expression Of GnTIII In A Recombinant Anti-CD20 CHO Production Cell Line: Expression Of Antibodies With Altered Glycoforms Leads To An Increase In ADCC Through Higher Affinity For FC γ3," Biotechnology & Bioengineering 74(4): 288-294). Способы изменения содержания углеводов известны специалистам в данной области техники, см., *например*, Wallick, S. C. et al. (1988) "Glycosylation Of A VH Residue Of A Monoclonal Antibody Against Alpha (1---6) Dextran Increases Its Affinity For Antigen," J. Exp. Med. 168(3): 1099-1109; Tao, M. H. et al. (1989) "Studies Of Aglycosylated Chimeric Mouse-Human IgG. Role of Carbohydrate in The Structure And Effector Functions Mediated By The Human IgG Constant Region," J. Immunol. 143(8): 2595-2601; Routledge, E. G. et al. (1995) "The Effect of Aglycosylation on The Immunogenicity of A Humanized Therapeutic CD3 Monoclonal Antibody," Transplantation 60(8):847-53; Elliott, S. et al. (2003) "Enhancement Of Therapeutic Protein In Vivo Activities Through Glycoengineering," Nature Biotechnol. 21:414-21; Shields, R. L. et al. (2002) "Lack of Fucose on Human IgG N-Linked Oligosaccharide Improves Binding to Human Fcγ3 And Antibody-Dependent Cellular Toxicity," J. Biol.

Chem. 277(30): 26733-26740).

Производное антитело или фрагмент антитела могут быть созданы со сконструированной последовательностью или состоянием гликозилирования для придания предпочтительных уровней активности в отношении функций антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP), антителозависимого фагоцитоза нейтрофилов (ADNP) или антителозависимого отложения комплемента (ADCD), измеряемых анализами на основе микроносителей или клеток или исследованиями *in vivo* на животных моделях.

Производное антитела или фрагмент антитела можно модифицировать с помощью химических модификаций с использованием методов, известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, получение препарата, метаболический синтез туникамицина и *т. д.* В одном варианте осуществления, производное антитела будет обладать такой же или идентичной функцией, что и исходное антитело. В другом варианте осуществления, производное антитела проявляет измененную активность по сравнению с исходным антителом. Например, производное антитело (или его фрагмент) может более прочно связываться со своим эпитопом или быть более устойчивым к протеолизу, чем исходное антитело.

С. Конструирование последовательностей антител

В различных вариантах осуществления, конструирование последовательностей идентифицированных антител можно выбирать по целому ряду причин, таких как улучшенная экспрессия, улучшенная перекрестная реактивность или уменьшенное связывание вне мишени. Модифицированные антитела могут быть получены любым способом, известным специалистам в данной области техники, включая экспрессию стандартными методами молекулярной биологии или химический синтез полипептидов. Способы рекомбинантной экспрессии рассматриваются в другом месте этого документа. Ниже приводится общее обсуждение соответствующих целей методов конструирования антител.

Гибридомы можно культивировать, затем лизировать клетки и экстрагировать общую РНК. Случайные гексамеры можно использовать с РТ для создания кДНК копий РНК, и затем проводить ПЦР с использованием мультиплексной смеси праймеров для ПЦР, которые, как ожидается, амплифицируют все последовательности переменных генов человека. Продукт ПЦР можно клонировать в вектор pGEM-T Easy, затем секвенировать с помощью автоматического секвенирования ДНК с использованием стандартных векторных праймеров. Анализ связывания и нейтрализации можно проводить с использованием антител, собранных из супернатантов гибридомы и очищенных с помощью FPLC с использованием колонок с белком G.

Рекомбинантные полноразмерные IgG антитела могут быть получены путем субклонирования Fv ДНК тяжелой и легкой цепей из клонирующего вектора в плазмидный вектор IgG, трансфицированный в клетки 293 (*например*, Freestyle) или

клетки CHO, и антитела могут быть собраны и очищены из супернатанта 293 или CHO клеток. Другие подходящие системы клеток-хозяев включают бактерии, такие как *E. coli*, клетки насекомых (S2, Sf9, Sf29, High Five), клетки растений (*например*, табака, с или без конструирования для человекоподобных гликанов), водоросли или, во множестве трансгенных контекстов, нечеловеческого происхождения, таких как мыши, крысы, козы или коровы.

Также предполагается экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих антитела, как с целью последующей очистки антител, так и для иммунизации хозяина. Последовательности, кодирующие антитело, могут представлять собой РНК, такую как нативная РНК или модифицированная РНК. Модифицированная РНК предполагает определенные химические модификации, которые придают мРНК повышенную стабильность и низкую иммуногенность, тем самым облегчая экспрессию терапевтически важных белков. Например, N1-метил-псевдоуридин (N1mΨ) превосходит несколько других модификаций нуклеозидов и их комбинации по способности к трансляции. Помимо отключения зависимого от иммунного/eIF2α фосфорилирования ингибирования трансляции, встроенные нуклеотиды N1mΨ резко изменяют динамику процесса трансляции за счет увеличения рибосомной паузы и плотности на мРНК. Повышенная нагрузка модифицированных мРНК на рибосомы делает их более подходящими для инициации, благоприятствуя либо рециркуляции рибосом на той же мРНК, либо рекрутированию рибосом *de novo*. Такие модификации можно использовать для усиления экспрессии антител *in vivo* после инокуляции РНК. РНК, нативная или модифицированная, может быть доставлена в виде «голой» РНК или в средстве доставки, таком как липидная наночастица.

Альтернативно, для тех же целей можно использовать ДНК, кодирующую антитело. ДНК включена в кассету экспрессии, содержащую промотор, активный в клетке-хозяине, для которой она предназначена. Кассета экспрессии преимущественно включена в реплицируемый вектор, такой как обычная плазмида или минивектор. Векторы включают вирусные векторы, такие как поксвирусы, аденовирусы, герпесвирусы, аденоассоциированные вирусы и лентивирусы. Также рассматриваются репликоны, кодирующие гены антител, такие как репликоны альфавируса, основанные на вирусе VEE или вирусе Синдбис. Доставка таких векторов может осуществляться с помощью иглы внутримышечно, подкожно или внутрикожно или путем чрескожной электропорации, когда желательна экспрессия *in vivo*.

Быстрая доступность антител, продуцированных в том же процессе клеток-хозяев и клеточных культур, что и конечный процесс производства cGMP, может сократить продолжительность программ разработки процессов. Lonza разработала общий способ с использованием объединенных трансфектантов, выращенных в среде CDACF, для быстрого получения малых количеств (до 50 г) антител в клетках CHO. Хотя это немного медленнее, чем настоящая переходная система, преимущества включают более высокую концентрацию продукта и использование того же хозяина и процесса, что и

продуцирующая клеточная линия. Пример роста и продуктивности пулов GS-CHO, экспрессирующих модельное антитело, в одноразовом биореакторе: в биореакторе с одноразовым пакетом (рабочий объем 5 л), работающем в периодическом режиме с подпиткой, концентрация собранного антитела 2 г/л достигается в течение 9 недель после трансфекции.

Молекулы антител будут содержать фрагменты (такие как $F(ab')$, $F(ab')_2$), которые продуцируют, например, путем протеолитического расщепления mAb, или одноцепочечные иммуноглобулины, продуцируемые, например, с помощью рекомбинантных средств. Производные $F(ab')$ антитела являются одновалентными, в то время как производные $F(ab')_2$ антитела являются двухвалентными. В одном варианте осуществления, такие фрагменты можно комбинировать друг с другом или с другими фрагментами антител или лигандами рецепторов с образованием «химерных» связывающих молекул. Важно отметить, что такие химерные молекулы могут содержать заместители, способные связываться с разными эпитопами одной и той же молекулы.

В родственных вариантах осуществления, антитело представляет собой производное описанных антител, *например*, антитело, содержащее последовательности CDR, идентичные последовательностям описанных антител (*например*, химерное антитело или антитело с привитым CDR). Альтернативно, может потребоваться модификация, например, введение консервативных изменений в молекулу антитела. При внесении таких изменений можно учитывать индекс гидрофобности аминокислот. Важность индекса гидрофобности аминокислоты для придания белку интерактивной биологической функции общеизвестна в данной области техники (Kyte and Doolittle, 1982). Принято считать, что относительный гидрофобный характер аминокислоты способствует формированию вторичной структуры образующегося белка, что, в свою очередь, определяет взаимодействие белка с другими молекулами, например, ферментами, субстратами, рецепторами, ДНК, антителами, антигенами и подобными.

Также в данной области техники понятно, что замена подобных аминокислот может быть эффективно осуществлена на основе гидрофильности. В патенте США 4,554,101, включенном сюда посредством ссылки, утверждается, что наибольшая локальная средняя гидрофильность белка, определяемая гидрофильностью соседних аминокислот, коррелирует с биологическим свойством белка. Как подробно описано в патенте США 4,554,101, аминокислотным остаткам были присвоены следующие значения гидрофильности: основные аминокислоты: аргинин (+3,0), лизин (+3,0) и гистидин (-0,5); кислые аминокислоты: аспартат (+3,0 $\pm$ 1), глутамат (+3,0 $\pm$ 1), аспарагин (+0,2), глутамин (+0,2); гидрофильные, неионные аминокислоты: серин (+0,3), аспарагин (+0,2), глутамин (+0,2), треонин (-0,4), серосодержащие аминокислоты: цистеин (-1,0) и метионин (-1,3); гидрофобные, неароматические аминокислоты: валин (-1,5), лейцин (-1,8), изолейцин (-1,8), пролин (-0,5 $\pm$ 1), аланин (-0,5) и глицин (0); гидрофобные, ароматические аминокислоты: триптофан (-3,4), фенилаланин (-2,5) и тирозин (-2,3).

Понятно, что одна аминокислота может быть заменена другой, обладающей

аналогичной гидрофильностью, и продуцировать биологически или иммунологически модифицированный белок. При таких изменениях, предпочтительна замена аминокислот, значения гидрофильности которых находятся в пределах ± 2 , особенно предпочтительными являются те, которые находятся в пределах ± 1 , и еще более предпочтительными являются те, которые находятся в пределах $\pm 0,5$.

Как указано выше, аминокислотные замены обычно основаны на относительном сходстве заместителей боковой цепи аминокислоты, например, на их гидрофобности, гидрофильности, заряде, размере и подобных. Примеры замен, учитывающих различные вышеуказанные характеристики, хорошо известны специалистам в данной области техники и включают: аргинин и лизин; глутамат и аспартат; серин и треонин; глутамин и аспарагин; и валин, лейцин и изолейцин.

Настоящее описание также рассматривает модификацию изотипа. Путем модификации Fc области для получения другого изотипа можно достичь различных функциональных возможностей. Например, переход на IgG₁ может повысить антителозависимую клеточную цитотоксичность, переход на класс A может улучшить распределение в тканях, и переход на класс M может улучшить валентность.

Альтернативно или дополнительно, может быть полезно комбинировать модификации аминокислот с одной или несколькими дополнительными модификациями аминокислот, которые изменяют связывание C1q и/или функцию комплементзависимой цитотоксичности (CDC) Fc области молекулы, связывающей IL-23p19. Связывающий полипептид, представляющий особый интерес, может представлять собой полипептид, который связывается с C1q и проявляет комплементзависимую цитотоксичность. Полипептиды с ранее существовавшей активностью связывания C1q, необязательно дополнительно обладающие способностью опосредовать CDC, могут быть модифицированы таким образом, что одна или обе эти активности усиливаются. Модификации аминокислот, которые изменяют C1q и/или модифицируют его комплементзависимую цитотоксичность, описаны, например, в WO/0042072, которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

Можно сконструировать Fc область антитела с измененной эффекторной функцией, *например*, путем модификации связывания C1q и/или связывания FcγR и, таким образом, изменения активности CDC и/или активности ADCC. «Эффекторные функции» отвечают за активацию или снижение биологической активности (*например*, у субъекта). Примеры эффекторных функций включают, но не ограничены ими: связывание C1q; комплементзависимая цитотоксичность (CDC); связывание рецептора Fc; антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; понижающая регуляция рецепторов клеточной поверхности (*например*, B-клеточного рецептора; BCR) и *т.д.* Такие эффекторные функции могут потребовать объединения Fc области со связывающим доменом (*например*, вариабельным доменом антитела) и могут быть оценены с использованием различных анализов (*например*, анализов связывания Fc, анализов ADCC, анализов CDC и *т.д.*).

Например, можно создать вариант Fc области антитела с улучшенным связыванием C1q и улучшенным связыванием FcγRIII (*например*, имеющий как улучшенную ADCC-активность, так и улучшенную CDC-активность). Альтернативно, если желательно, чтобы эффекторная функция была снижена или удалена, можно сконструировать вариант Fc области с пониженной активностью CDC и/или пониженной активностью ADCC. В других вариантах осуществления может быть повышена только одна из этих активностей и, необязательно, также может быть снижена другая активность (*например*, для создания варианта Fc области с улучшенной активностью ADCC, но пониженной активностью CDC и *наоборот*).

Связывание FcRn. Мутации Fc также могут быть введены и сконструированы для изменения их взаимодействия с неонатальным Fc рецептором (FcRn) и улучшения их фармакокинетических свойств. Описана коллекция вариантов Fc человека с улучшенным связыванием с FcRn (Shields et al., (2001)). Картирование с высоким разрешением сайта связывания на IgG1 человека для FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn и дизайн вариантов IgG1 с улучшенным связыванием с FcγR (J. Biol. Chem. 276:6591-6604). Известен ряд способов, которые могут привести к увеличению полужизни (Kuo and Aveson, (2011)), в том числе аминокислотные модификации могут быть получены с помощью методов, включая аланин-сканирующий мутагенез, случайный мутагенез и скрининг для оценки связывания с неонатальным Fc рецептором (FcRn) и/или поведения *in vivo*. Вычислительные стратегии с последующим мутагенезом также могут использоваться для выбора одной из аминокислотных мутаций для мутации.

Таким образом, в настоящем описании предложен вариант антигенсвязывающего белка с оптимизированным связыванием с FcRn. В конкретном варианте осуществления, указанный вариант антигенсвязывающего белка содержит по меньшей мере одну аминокислотную модификацию в Fc области указанного антигенсвязывающего белка, где указанная модификация выбрана из группы, состоящей из 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 239, 241, 243, 246, 250, 252, 256, 259, 264, 265, 267, 269, 270, 276, 284, 285, 288, 289, 290, 291, 292, 294, 297, 298, 299, 301, 302, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 315, 317, 320, 322, 325, 327, 330, 332, 334, 335, 338, 340, 342, 343, 345, 347, 350, 352, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 362, 369, 370, 371, 375, 378, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 403, 404, 408, 411, 412, 414, 415, 416, 418, 419, 420, 421, 422, 424, 426, 428, 433, 434, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446 и 447 Fc области по сравнению с указанным исходным полипептидом, где нумерация аминокислот в Fc области соответствует индексу EU по Kabat. В другом аспекте описания, модификациями являются M252Y/S254T/T256E.

Кроме того, в различных публикациях описаны способы получения физиологически активных молекул с измененным периодом полужизни, см., например, Kontermann (2009), либо путем введения в молекулы полипептида, связывающего FcRn, либо путем слияния молекул с антителами, аффинность связывания FcRn которых сохранена, но аффинность к другим Fc рецепторам значительно снижена, либо путем

слияния с FcRn-связывающими доменами антител.

Производные антитела можно использовать для изменения периодов полужизни (*например*, периодов полужизни в сыворотке) родительских антител у млекопитающего, в частности, у человека. Такие изменения могут привести к увеличению периода полужизни более 15 дней, предпочтительно, более 20 дней, более 25 дней, более 30 дней, более 35 дней, более 40 дней, более 45 дней, более 2 месяцев, более 3 месяцев, более 4 месяцев или более 5 месяцев. Увеличенный период полужизни антител по настоящему описанию или их фрагментов у млекопитающего, предпочтительно у человека, приводит к более высокому титру указанных антител или фрагментов антител в сыворотке млекопитающего и, таким образом, снижает частоту введения указанных антител или фрагментов антител и/или снижает концентрацию указанных антител или фрагментов антител, подлежащих введению. Антитела или их фрагменты с повышенным периодом полужизни *in vivo* могут быть получены методами, известными специалистам в данной области техники. Например, антитела или их фрагменты с повышенным временем полужизни *in vivo* могут быть получены путем модификации (*например*, замены, удаления или добавления) аминокислотных остатков, идентифицированных как участвующие во взаимодействии между Fc доменом и рецептором FcRn.

Beltramello et al. (2010) ранее сообщали о модификации нейтрализующих mAb из-за их тенденции усиливать инфицирование вирусом денге, в результате чего лейциновые остатки в положениях 1,3 и 1,2 домена CH2 (согласно уникальной нумерации IMGT для C-домена) были заменены на аланиновые остатки. Эта модификация, также известная как мутация «LALA», отменяет связывание антител с FcγRI, FcγRII и FcγRIIIa, как описано Hessel et al. (2007). Вариант и немодифицированные рекомбинантные mAb сравнивали по их способности нейтрализовать и усиливать инфекцию четырьмя серотипами вируса денге. Варианты LALA сохраняли ту же нейтрализующую активность, что и немодифицированные mAb, но полностью лишены усиливающей активности. Таким образом, мутации LALA такой природы рассматриваются в контексте описываемых в настоящее время антител.

Измененное гликозилирование. Конкретный вариант осуществления настоящего описания представляет собой выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее по существу гомогенный гликан без сиаловой кислоты, галактозы или фукозы. Моноклональное антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, обе из которых могут быть присоединены к константным областям тяжелой цепи или легкой цепи, соответственно. Вышеупомянутый по существу гомогенный гликан может быть ковалентно присоединен к константной области тяжелой цепи.

Другой вариант осуществления настоящего описания включает mAb с новым профилем гликозилирования Fc. Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в основном в гомогенной композиции, представленной гликоформой GNGN или G1/G2. Гликозилирование Fc играет важную

роль в противовирусных и противораковых свойствах терапевтических mAb. Описание согласуется с недавним исследованием, которое показывает повышенное анти-лентивирусное клеточно-опосредованное вирусное ингибирование анти-HIV mAb, не содержащего фукозу, *in vitro*. Этот вариант осуществления настоящего описания с гомогенными гликанами, лишенными коровой фукозы, продемонстрировал повышенную защиту от конкретных вирусов более чем в два раза. Устранение коровой фукозы резко улучшает ADCC-активность mAb, опосредованную естественными киллерами (NK), но, по-видимому, оказывает противоположное влияние на ADCC активность полиморфноядерных клеток (PMN).

Выделенное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие по существу гомогенную композицию, представленную гликоформой GNGN или G1/G2, проявляет повышенную аффинность связывания с Fc гамма RI и Fc гамма RIII по сравнению с тем же антителом без по существу гомогенной гликоформы GNGN, и с G0, G1F, G2F, GNF, GNGNF или GNGNFX, содержащими гликоформы. В одном варианте осуществления настоящего описания, антитело диссоциирует от Fc гамма RI с K_d 1×10^{-8} М или меньше и от Fc гамма RIII с K_d 1×10^{-7} М или меньше.

Гликозилирование Fc области обычно является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанный относится к присоединению углеводной группы к боковой цепи аспарагинового остатка. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, чаще всего, серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксизин. Последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводной группы к пептидным последовательностям боковой цепи аспарагина представляют собой аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина. Таким образом, присутствие любой из этих пептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования.

Характер гликозилирования можно изменить, например, путем делеции одного или нескольких сайтов гликозилирования, обнаруженных в полипептиде, и/или добавления одного или нескольких сайтов гликозилирования, отсутствующих в полипептиде. Добавление сайтов гликозилирования к Fc области антитела удобно осуществлять путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или несколько вышеописанных трипептидных последовательностей (для N-связанных сайтов гликозилирования). Типовой вариант гликозилирования имеет аминокислотную замену остатка Asn 297 тяжелой цепи. Изменение также может быть осуществлено добавлением или заменой одного или нескольких сериновых или треониновых остатков в последовательности исходного полипептида (для сайтов O-связанного гликозилирования). Кроме того, замена Asn 297 на Ala может удалить один из сайтов гликозилирования.

В некоторых вариантах осуществления, антитело экспрессируется в клетках,

которые экспрессируют бета (1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnT III), так что GnT III добавляет GlcNAc к антителу IL-23p19. Способы получения антител таким образом представлены в WO/9954342, WO/03011878, патентной публикации 20030003097A1, и Umana et al., *Nature Biotechnology*, 17:176-180, February 1999. Клеточные линии могут быть изменены для усиления или снижения или устранения определенных посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, с помощью технологии редактирования генома, такой как короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (CRISPR). Например, технология CRISPR может быть использована для устранения генов, кодирующих ферменты гликозилирования в клетках 293 или CHO, используемых для экспрессии рекомбинантных моноклональных антител.

Устранение обязательств последовательности белка моноклонального антитела. Можно сконструировать последовательности варьируемых генов антител, полученные из В-клеток человека, для повышения их технологичности и безопасности. Потенциальные обязательства последовательности белка могут быть идентифицированы путем поиска мотивов последовательности, ассоциированных с сайтами, содержащими:

- 1) неспаренные Cys остатки,
- 2) N-связанное гликозилирование,
- 3) дезамидирование Asn,
- 4) изомеризация Asp,
- 5) усечение SYE,
- 6) окисление Met,
- 7) окисление Trp,
- 8) N-концевой глутамат,
- 9) связывание интегрина,
- 10) связывание CD11c/CD18 или
- 11) фрагментация

Такие мотивы можно устранить путем изменения синтетического гена для кДНК, кодирующей рекомбинантные антитела.

Усилия по конструированию белка в области разработки терапевтических антител ясно показывают, что определенные последовательности или остатки ассоциированы с различиями в растворимости (Fernandez-Escamilla et al., *Nature Biotech.*, 22 (10), 1302-1306, 2004; Chennamsetty et al., *PNAS*, 106 (29), 11937-11942, 2009; Voynov et al., *Biocon. Chem.*, 21 (2), 385-392, 2010). Имеющиеся в литературе данные о мутациях, изменяющих растворимость, указывают на то, что некоторые гидрофильные остатки, такие как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и серин, значительно более благоприятно влияют на растворимость белка, чем другие гидрофильные остатки, такие как аспарагин, глутамин, треонин, лизин и аргинин.

Стабильность. Антитела могут быть сконструированы для улучшения биофизических свойств. Можно использовать повышенную температуру для

развертывания антител, чтобы определить относительную стабильность, используя средние кажущиеся температуры плавления. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) измеряет теплоемкость, C_p , молекулы (количество тепла, необходимое для ее нагревания, на градус) как функцию температуры. Для изучения термостабильности антител можно использовать DSC. Данные DSC для mAb особенно интересны, потому что они иногда разрешают развертывание отдельных доменов в структуре mAb, создавая до трех пиков на термограмме (из-за разворачивания доменов Fab, C_{H2} и C_{H3}). Обычно разворачивание Fab домена дает самый сильный пик. Профили DSC и относительная стабильность Fc фрагмента демонстрируют характерные различия для подклассов IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄ человека (Garber and Demarest, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355, 751-757, 2007). Также можно определить среднюю кажущуюся температуру плавления с помощью кругового дихроизма (CD), выполненного с помощью CD спектрометра. Спектры CD в дальнем УФ диапазоне будут измеряться для антител в диапазоне от 200 до 260 нм с шагом 0,5 нм. Окончательные спектры можно определить как средние по 20 накоплениям. Значения остаточной эллиптичности можно рассчитать после вычитания фона. Термическое развертывание антител (0,1 мг/мл) можно контролировать при 235 нм в диапазоне 25-95°C и при скорости нагревания 1°C/мин. Можно использовать динамическое рассеяние света (DLS) для оценки склонности к агрегации. DLS используется для характеристики размера различных частиц, включая белки. Если система не является дисперсной по размеру, можно определить средний эффективный диаметр частиц. Это измерение зависит от размера ядра частицы, размера поверхностных структур и концентрации частиц. Поскольку DLS по существу измеряет колебания интенсивности рассеянного света, вызванные частицами, можно определить коэффициент диффузии частиц. Программное обеспечение DLS в коммерческих приборах DLA отображает популяцию частиц разного диаметра. Исследования стабильности удобно проводить с помощью DLS. Измерения DLS образца могут показать, агрегируют ли частицы с течением времени или с изменением температуры, определяя, увеличивается ли гидродинамический радиус частицы. Если частицы объединяются, можно увидеть большую популяцию частиц с большим радиусом. Стабильность в зависимости от температуры можно проанализировать, контролируя температуру *in situ*. Методы капиллярного электрофореза (CE) включают проверенные методики определения признаков стабильности антител. Можно использовать подход iCE для разрешения вариантов заряда белка антитела из-за дезамидирования, C-концевых лизинов, сиаилирования, окисления, гликозилирования и любых других изменений в белке, которые могут привести к изменению pI белка. Каждый из экспрессированных белков антител можно оценить с помощью высокопроизводительного изоэлектрического фокусирования в свободном растворе (IEF) в капиллярной колонке (cIEF) с использованием прибора Protein Simple Maurice. Обнаружение УФ поглощения всей колонки может выполняться каждые 30 секунд для мониторинга в реальном времени молекул, фокусирующихся в изоэлектрических точках (pIs). Этот подход сочетает в себе

высокое разрешение традиционного IEF в геле с преимуществами количественного анализа и автоматизации, характерными для колоночного разделения, при этом устраняя необходимость в стадии мобилизации. Этот метод обеспечивает воспроизводимый количественный анализ профилей идентичности, чистоты и гетерогенности экспрессированных антител. Результаты определяют гетерогенность заряда и молекулярный размер антител с режимами обнаружения как по поглощению, так и по естественной флуоресценции и с чувствительностью обнаружения до 0,7 мкг/мл.

Растворимость. Можно определить показатель внутренней растворимости последовательностей антител. Показатели внутренней растворимости можно рассчитать с использованием CamSol Intrinsic (Sormanni et al., J Mol Biol 427, 478-490, 2015). Аминокислотные последовательности для остатков 95-102 (нумерация Kabat) в HCDR3 каждого фрагмента антитела, такого как scFv, можно оценить с помощью онлайн-программы для расчета показателей растворимости. Растворимость также можно определить с помощью лабораторных методов. Существуют различные методы, включая добавление лиофилизированного белка к раствору до тех пор, пока раствор не станет насыщенным и не будет достигнут предел растворимости, или концентрирование путем ультрафильтрации в микроконцентраторе с подходящей границей отсеки по молекулярной массе. Наиболее простым способом является индукция аморфного осаждения, при котором растворимость белка измеряют с использованием способа, включающего осаждение белка с использованием сульфата аммония (Trevino et al., J Mol Biol, 366: 449-460, 2007). Осаждение сульфатом аммония дает быструю и точную информацию о значениях относительной растворимости. Осаждение сульфатом аммония дает осажденные растворы с четко определенными водной и твердой фазами и требует относительно небольших количеств белка. Измерения растворимости, выполненные с использованием индукции аморфного осаждения сульфатом аммония, также могут быть легко выполнены при различных значениях pH. Растворимость белка сильно зависит от pH, и pH считается наиболее важным внешним фактором, влияющим на растворимость.

Аутореактивность. Обычно считается, что аутореактивные клоны должны быть элиминированы во время онтогенеза путем отрицательной селекции, однако стало ясно, что многие встречающиеся в природе антитела человека с аутореактивными свойствами сохраняются во взрослых зрелых репертуарах, и аутореактивность может усиливать противовирусную функцию многих антител к патогенам. Было отмечено, что петли HCDR3 в антителах во время раннего развития В-клеток часто имеют положительный заряд и проявляют аутореактивные паттерны (Wardemann et al., Science 301, 1374-1377, 2003). Можно протестировать данное антитело на аутореактивность, оценив уровень связывания с клетками человеческого происхождения при микроскопии (с использованием адгерентных эпителиальных клеток HeLa или HEp-2) и окрашивании поверхности клеток методом проточной цитометрии (с использованием суспензии Т-клеток Jurkat и 293S эмбриональных клеток почек человека). Аутореактивность также можно исследовать, используя оценку связывания с тканями в тканевых массивах.

Предпочтительные остатки («Сходство с человеком»). Глубокое секвенирование В-клеточного репертуара В-клеток человека от доноров крови проводится в широком масштабе во многих недавних исследованиях. Информация о последовательностях значительной части репертуара антител человека облегчает статистическую оценку особенностей последовательностей антител, характерных для здоровых людей. Имея сведения о характеристиках последовательностей антител в эталонной базе данных переменных генов рекомбинированных антител человека, можно оценить степень специфичного к положениям «сходства с человеком» (HL) последовательности антител. Было показано, что HL полезен для разработки антител для клинического применения, таких как терапевтические антитела или антитела в качестве вакцин. Цель состоит в том, чтобы увеличить сходство с человеком антител, чтобы уменьшить потенциальные побочные эффекты и иммунные ответы против антител, которые приведут к значительному снижению эффективности лекарственного средства на основе антител или могут вызвать серьезные последствия для здоровья. Можно оценить характеристики антител комбинированного репертуара антител трех здоровых доноров крови человека, в общей сложности приблизительно 400 миллионов последовательностей, и создать новую оценку «относительного сходства с человеком» (гHL), которая фокусируется на гипервариабельной области антитела. Оценка гHL позволяет легко различать последовательности человеческого (положительные оценки) и нечеловеческого (отрицательные оценки) происхождения. Антитела могут быть сконструированы для устранения остатков, которые не характерны для репертуара человека.

D. Одноцепочечные антитела

Одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) представляет собой слияние переменных областей тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов, связанных вместе коротким (обычно сериновым, глициновым) линкером. Эта химерная молекула сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление константных областей и введение линкерного пептида. Эта модификация обычно оставляет специфичность неизменной. Эти молекулы были созданы исторически для облегчения фагового дисплея, где очень удобно экспрессировать антигенсвязывающий домен в виде одного пептида. Альтернативно, scFv можно создать непосредственно из субклонированных тяжелых и легких цепей, полученных из гибридомы или В-клетки. Одноцепочечные переменные фрагменты лишены константной Fc области, присутствующей в полных молекулах антител, и, таким образом, общих сайтов связывания (*например*, белка A/G), используемых для очистки антител. Эти фрагменты часто можно очистить/иммобилизовать с использованием белка L, поскольку белок L взаимодействует с переменной областью легких каппа цепей.

Гибкие линкеры обычно состоят из аминокислотных остатков, стимулирующих спираль и поворот, таких как аланин, серин и глицин. Однако могут функционировать и другие остатки. Tang et al. (1996) использовали фаговый дисплей как средство быстрого выбора адаптированных линкеров для одноцепочечных антител (scFv) из библиотек

белковых линкеров. Была сконструирована библиотека случайных линкеров, в которой гены переменных доменов тяжелой и легкой цепей были связаны сегментом, кодирующим 18-аминокислотный полипептид переменной композиции. Репертуар scFv (приблизительно 5×10^6 различных членов) был представлен на нитевидном фаге и подвергнут аффинной селекции с гаптеном. Популяция выбранных вариантов показала значительное увеличение связывающей активности, но сохранила значительное разнообразие последовательностей. После скрининга 1054 индивидуальных вариантов был получен каталитически активный scFv, который эффективно продуцировался в растворимой форме. Анализ последовательности выявил консервативный пролин в линкере через два остатка после V_HC конца и обилие аргининов и пролинов в других положениях как единственные общие черты выбранных связей.

Рекомбинантные антитела по настоящему описанию могут также включать последовательности или группы, обеспечивающие димеризацию или мультимеризацию рецепторов. Такие последовательности включают последовательности, полученные из IgA, которые позволяют образование мультимеров в сочетании с J цепью. Другой домен мультимеризации представляет собой домен димеризации Gal4. В других вариантах осуществления, цепи могут быть модифицированы такими агентами, как биотин/авидин, что позволяет комбинировать два антитела.

В отдельном варианте осуществления, одноцепочечное антитело может быть создано путем соединения легкой и тяжелой цепей рецептора с использованием непептидного линкера или химической единицы. Как правило, легкая и тяжелая цепи будут продуцироваться в отдельных клетках, очищены и впоследствии связаны друг с другом соответствующим образом (*т. е.* N конец тяжелой цепи будет присоединен к C концу легкой цепи с помощью соответствующего химического мостика).

Поперечно-сшивающие реагенты используются для образования молекулярных мостиков, связывающих функциональные группы двух разных молекул, *например*, стабилизирующий и коагулирующий агент. Однако предполагается, что могут быть созданы димеры или мультимеры одного и того же аналога или гетеромерные комплексы, состоящие из разных аналогов. Чтобы связать два разных соединения поэтапно, можно использовать гетеробифункциональные поперечно-сшивающие агенты, которые устраняют нежелательное образование гомополимера.

Типовой гетеробифункциональный поперечно-сшивающий агент содержит две реакционноспособные группы: одну, реагирующую с первичной аминогруппой (*например*, N-гидроксисукцинимидом), и другую, реагирующую с тиольной группой (*например*, пиридилдисульфидом, малеимидами, галогенами и *т.д.*). Через группу, реагирующую с первичным амином, сшивающий агент может реагировать с лизиновым(ыми) остатком(ами) одного белка (*например*, выбранного антитела или его фрагмента), и через группу, реагирующую с тиолом, поперечно-сшивающий агент уже связан с первым белком, реагирует с цистеиновым остатком (свободной сульфгидрильной группой) другого белка (*например*, селективного агента).

Предпочтительно использовать поперечно-сшивающий агент, обладающий приемлемой стабильностью в крови. Известны многочисленные типы линкеров, содержащих дисульфидную связь, которые можно успешно использовать для конъюгации таргетирующих и терапевтических/профилактических агентов. Линкеры, содержащие пространственно затрудненную дисульфидную связь, могут обеспечивать большую стабильность *in vivo*, предотвращая высвобождение пептида-мишени до того, как он достигнет места действия. Таким образом, эти линкеры представляют собой одну группу связывающих агентов.

Другим поперечно-сшивающим реагентом является SMPT, который представляет собой бифункциональный поперечно-сшивающий агент, содержащий дисульфидную связь, которая «пространственно затруднена» соседним бензольным кольцом и метильными группами. Считается, что пространственное затруднение дисульфидной связи выполняет функцию защиты связи от воздействия анионов тиолата, таких как глутатион, которые могут присутствовать в тканях и крови, и тем самым помогают предотвратить разъединение конъюгата перед доставкой присоединенного агента в сайт-мишень.

Поперечно-сшивающий реагент SMPT, как и многие другие известные поперечно-сшивающие реагенты, придает способность поперечно сшивать функциональные группы, такие как SH цистеина или первичные амины (*например*, эписилон аминокгруппу лизина). Другой возможный тип поперечно-сшивающего агента включает гетеробифункциональные фотореактивные фенилазиды, содержащие расщепляемую дисульфидную связь, такие как сульфосукцинимидил-2-(*p*-азидосалициламидо)этил-1,3'-дитиопропионат. N-гидроксисукцинимидильная группа реагирует с первичными аминокгруппами, и фенилазид (при фотолизе) неселективно реагирует с любым аминокислотным остатком.

В дополнение к затрудненным поперечно-сшивающим агентам, в соответствии с настоящим документом также могут быть использованы не затрудненные линкеры. Другие полезные поперечно-сшивающие агенты, которые не считаются содержащими или образующими защищенный дисульфид, включают SATA, SPDP и 2-иминотиолан (Wawrzynczak & Thorpe, 1987). Использование таких поперечно-сшивающих агентов хорошо известно в данной области техники. Другой вариант осуществления включает использование гибких линкеров.

В патенте США 4,680,338 описаны бифункциональные линкеры, пригодные для получения конъюгатов лигандов с амин-содержащими полимерами и/или белками, особенно для образования конъюгатов антител с хелаторами, лекарственными средствами, ферментами, обнаруживаемыми метками и подобными. Патенты США 5,141,648 и 5,563,250 описывают расщепляемые конъюгаты, содержащие лабильную связь, которая расщепляется в различных мягких условиях. Этот линкер особенно полезен тем, что представляющий интерес агент может быть связан непосредственно с линкером, где расщепление приводит к высвобождению активного агента. Конкретные применения

включают добавление свободной аминокислотной группы или свободной сульфгидрильной группы к белку, такому как антитело или лекарственное средство.

В патенте США 5,856,456 предложены пептидные линкеры для использования в соединении компонентов полипептида для получения слитых белков, *например*, одноцепочечных антител. Линкер имеет длину приблизительно до 50 аминокислот, содержит по меньшей мере одну заряженную аминокислоту (предпочтительно, аргинин или лизин), за которой следует пролин, и характеризуется большей стабильностью и пониженной агрегацией. В патенте США 5,880,270 описаны линкеры, содержащие аминокислотную группу, полезные в различных иммунодиагностических и разделительных методах.

Е. Мультиспецифические антитела

В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению являются биспецифическими или мультиспецифическими. Биспецифические антитела представляют собой антитела, обладающие специфичностью связывания, по меньшей мере, с двумя разными эпитопами. Примеры биспецифических антител могут связываться с двумя разными эпитопами одного антигена. Другие такие антитела могут комбинировать первый антигенсвязывающий сайт со связывающим сайтом второго антигена. Альтернативно, антипатогенное плечо может быть объединено с плечом, которое связывается со стимулирующей молекулой на лейкоците, такой как молекула Т-клеточного рецептора (*например*, CD3), или Fc рецепторами для IgG (FcγR), такими как FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и Fc гамма RIII (CD16), чтобы сфокусировать и локализовать механизмы клеточной защиты в инфицированной клетке. Биспецифические антитела также можно использовать для локализации цитотоксических агентов в инфицированных клетках. Эти антитела обладают плечом, связывающим патоген, и плечом, которое связывает цитотоксический агент (*например*, сапорин, анти-интерферон-α, алкалоид барвинка, цепь А рицина, метотрексат или гаптен с радиоактивным изотопом). Биспецифические антитела могут быть получены в виде полноразмерных антител или фрагментов антител (*например*, биспецифические антитела F(ab')₂). В WO 96/16673 описано биспецифическое анти-ErbB2/анти-Fc гамма RIII антитело, и в патенте США 5,837,234 описано биспецифическое анти-ErbB2/анти-Fc гамма RI антитело. Биспецифическое анти-ErbB2/Fc альфа антитело показано в WO 98/02463. В патенте США 5,821,337 описано биспецифическое анти-ErbB2/анти-CD3 антитело.

Способы получения биспецифических антител известны в данной области техники. Традиционное получение полноразмерных биспецифических антител основано на совместной экспрессии двух пар тяжелой цепи-легкой цепи иммуноглобулина, где две цепи обладают различной специфичностью (Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983)). Из-за случайного набора тяжелых и легких цепей иммуноглобулина, эти гибридомы (квадромы) продуцируют потенциальную смесь десяти различных молекул антител, из которых только одна имеет правильную биспецифическую структуру. Очистка правильной молекулы, которую обычно проводят с помощью аффинной хроматографии,

довольно обременительна, а выход продукта низок. Подобные процедуры описаны в WO 93/08829 и в Traunecker et al., EMBO J., 10:3655-3659 (1991).

В соответствии с другим подходом, переменные области антител с желаемой специфичностью связывания (сайты объединения антитело-антиген) сливают с последовательностями константных доменов иммуноглобулина. Предпочтительно, слияние происходит с константным доменом тяжелой цепи Ig, включающим по меньшей мере часть шарнирной области, областей C_{H2} и C_{H3}. Предпочтительно, чтобы первая константная область тяжелой цепи (C_{H1}), содержащая сайт, необходимый для связывания легкой цепи, присутствовала по меньшей мере в одном из слияний. ДНК, кодирующие гибриды тяжелых цепей иммуноглобулина и, при желании, легкую цепь иммуноглобулина, встраивают в отдельные векторы экспрессии и котрансфицируют в подходящую клетку-хозяин. Это обеспечивает большую гибкость в регулировании взаимных пропорций трех полипептидных фрагментов в вариантах осуществления, когда неравные соотношения трех полипептидных цепей, используемых в конструкции, обеспечивают оптимальный выход желаемого биспецифического антитела. Однако можно вставить кодирующие последовательности для двух или всех трех полипептидных цепей в один вектор экспрессии, когда экспрессия, по меньшей мере, двух полипептидных цепей в равных соотношениях приводит к высоким выходам, или когда соотношения не оказывают существенного влияния на выход желаемой комбинации цепей.

В конкретном варианте осуществления этого подхода, биспецифические антитела состоят из тяжелой цепи гибридного иммуноглобулина с первой специфичностью связывания в одном плече, и пары гибридной тяжелой цепи иммуноглобулина с легкой цепью (обеспечивающей вторую специфичность связывания) в другом плече. Было обнаружено, что эта асимметричная структура облегчает отделение желаемого биспецифического соединения из нежелательных комбинаций цепей иммуноглобулина, поскольку присутствие легкой цепи иммуноглобулина только в одной половине биспецифической молекулы обеспечивает легкий способ разделения. Этот подход описан в WO 94/04690. Для получения дополнительной информации о получении биспецифических антител см., например, Suresh et al., Methods in Enzymology, 121:210 (1986).

В соответствии с другим подходом, описанным в патенте США 5,731,168, интерфейс между парой молекул антител может быть сконструирована таким образом, чтобы максимизировать долю гетеродимеров, выделенных из рекомбинантной клеточной культуры. Предпочтительный интерфейс содержит по меньшей мере часть домена C_{H3}. В этом способе, одна или несколько малых боковых цепей аминокислот с поверхности первой молекулы антитела заменяются более крупными боковыми цепями (*например*, тирозином или триптофаном). Компенсационные «полости» идентичного или близкого размера большой(их) боковой(ых) цепи(ей) создаются на интерфейсе второй молекулы антитела путем замены больших боковых цепей аминокислот меньшими (*например*, аланином или треонином). Это обеспечивает механизм увеличения выхода гетеродимера

по сравнению с другими нежелательными конечными продуктами, такими как гомодимеры.

Биспецифические антитела включают поперечно-сшитые или «гетероконъюгированные» антитела. Например, одно из антител в гетероконъюгате может быть сопряжено с авидином, другое с биотином. Такие антитела, например, были предложены для таргетирования клеток иммунной системы на нежелательные клетки (патент США 4,676,980) и для лечения HIV инфекции (WO 91/00360, WO 92/200373 и EP 03089). Гетероконъюгированные антитела могут быть получены с использованием любых удобных способов поперечного сшивания. Подходящие поперечно-сшивающие агенты хорошо известны в данной области техники и описаны в патенте США 4,676,980 вместе с рядом методов поперечного сшивания.

В литературе также описаны методы создания биспецифических антител из фрагментов антител. Например, биспецифические антитела могут быть получены с использованием химической связи. Brennan et al., Science, 229: 81 (1985) описывают процедуру, в которой интактные антитела протеолитически расщепляют с образованием фрагментов $F(ab')_2$. Эти фрагменты восстанавливают в присутствии дитиолового комплексообразователя, арсенита натрия, для стабилизации вицинальных дитиолов и предотвращения образования межмолекулярных дисульфидов. Полученные Fab' фрагменты затем превращают в производные тионитробензоата (TNB). Затем одно из производных Fab' -TNB снова превращают в Fab' -тиол путем восстановления меркаптоэтиламинном и смешивают с эквимольным количеством другого производного Fab' -TNB с образованием биспецифического антитела. Полученные биспецифические антитела могут быть использованы в качестве агентов для селективной иммобилизации ферментов.

Существуют методы, которые облегчают прямое выделение Fab' -SH фрагментов из *E. coli*, которые могут быть химически связаны с образованием биспецифических антител. Shalaby et al., J. Exp. Med., 175: 217-225 (1992) описывают получение молекулы гуманизированного биспецифического антитела $F(ab')_2$. Каждый фрагмент Fab' был отдельно секретирован из *E. coli* и подвергнут направленному химическому сочетанию *in vitro* с образованием биспецифического антитела. Полученное таким образом биспецифическое антитело было способно связываться с клетками, сверхэкспрессирующими рецептор ErbB2, и нормальными Т-клетками человека, а также запускать литическую активность цитотоксических лимфоцитов человека в отношении мишеней опухоли молочной железы человека.

Также были описаны различные методы получения и выделения фрагментов биспецифических антител непосредственно из культуры рекомбинантных клеток (Merchant et al., Nat. Biotechnol. **16**, 677-681 (1998). doi:10.1038/nbt0798-677pmid:9661204). Например, биспецифические антитела были продуцированы с использованием лейциновых «молний» (Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553, 1992). Пептиды лейциновой «молнии» из белков Fos и Jun были связаны с частями Fab' двух разных

антител путем слияния генов. Гомодимеры антител восстанавливались в шарнирной области с образованием мономеров, а затем повторно окислялись с образованием гетеродимеров антитела. Этот способ также можно использовать для продуцирования гомодимеров антитела. Технология «диатела», описанная Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993), представляет альтернативный механизм получения биспецифических фрагментов антител. Фрагменты содержат V_H , соединенный с V_L линкером, который слишком короткий, чтобы сделать возможным спаривание между двумя доменами в одной цепи. Соответственно, домены V_H и V_L одного фрагмента вынуждены спариваться с комплементарными доменами V_L и V_H другого фрагмента, тем самым образуя два антигенсвязывающих сайта. Также сообщалось о другой стратегии получения фрагментов биспецифических антител с использованием одноцепочечных димеров Fv (sFv). См. Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994).

В конкретном варианте осуществления, биспецифическое или мультиспецифическое антитело может быть образовано в виде комплекса DOCK-AND-LOCK™ (DNL™) (см., например, патенты США 7,521,056; 7,527,787; 7,534,866; 7,550,143 и 7,666,400, раздел «Примеры» каждого из которых включен в настоящее описание посредством ссылки.) Как правило, метод использует преимущества специфических и высокоаффинных связывающих взаимодействий, которые происходят между последовательностями доменов димеризации и докинга (DDD) регуляторных (R) субъединиц цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) и последовательность якорного домена (AD), полученную из любого из множества белков AKAP (Baillie et al., FEBS Letters. 2005; 579: 3264; Wong and Scott, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2004; 5: 959). Пептиды DDD и AD могут быть присоединены к любому белку, пептиду или другой молекуле. Поскольку последовательности DDD спонтанно димеризуются и связываются с последовательностью AD, этот метод позволяет образовывать комплексы между любыми wybranнми молекулами, которые могут быть присоединены к последовательностям DDD или AD.

Рассматриваются антитела с более чем двумя валентностями. Например, могут быть получены триспецифические антитела (Tutt et al., J. Immunol. 147: 60, 1991; Xu et al., Science, 358(6359):85-90, 2017). Мультивалентное антитело может быть интернализовано (и/или катаболизировано) быстрее, чем двухвалентное антитело, клеткой, экспрессирующей антиген, с которым связываются антитела. Антитела по настоящему изобретению могут представлять собой мультивалентные антитела с тремя или несколькими антигенсвязывающими сайтами (например, четырехвалентные антитела), которые можно легко получить путем рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептидные цепи антитела. Мультивалентное антитело может содержать домен димеризации и три или несколько антигенсвязывающих сайта. Предпочтительный домен димеризации содержит (или состоит из) Fc области или шарнирной области. В этом сценарии, антитело будет содержать Fc область и три или несколько антигенсвязывающих сайта, расположенных на амино конце Fc области. Предпочтительное мультивалентное

антитело в настоящем изобретении содержит (или состоит из) от трех до приблизительно восьми, но, предпочтительно, четырех антигенсвязывающих сайта. Мультивалентное антитело содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (и, предпочтительно, две полипептидные цепи), где полипептидная(ые) цепь(и) содержит две или несколько переменных областей. Например, полипептидная(ые) цепь(и) может содержать $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$, где $VD1$ представляет собой первую переменную область, $VD2$ представляет собой вторую переменную область, Fc представляет собой одну полипептидную цепь Fc области, $X1$ и $X2$ представляют собой аминокислоту или полипептид, и n равно 0 или 1. Например, полипептидная(ые) цепь(и) может включать: цепь $VH-CH1$ -гибкий линкер- $VH-CH1-Fc$ область; или цепь $VH-CH1-VH-CH1-Fc$ область. Мультивалентное антитело по настоящему изобретению предпочтительно дополнительно содержит по меньшей мере два (и, предпочтительно, четыре) полипептида переменной области легкой цепи. Мультивалентное антитело по настоящему изобретению может, например, содержать от приблизительно двух до приблизительно восьми полипептидов переменной области легкой цепи. Рассматриваемые в настоящем изобретении полипептиды переменной области легкой цепи содержат переменную область легкой цепи и, необязательно, дополнительно содержат домен CL .

Модификации заряда особенно полезны в контексте мультиспецифического антитела, где аминокислотные замены в молекулах Fab приводят к уменьшению ошибочного спаривания легких цепей с несоответствующими тяжелыми цепями (побочные продукты типа Bence-Jones), которые могут возникать при продуцировании би/мультиспецифических антигенсвязывающих молекул на основе Fab с заменой VH/VL в одном (или нескольких, в случае молекул, содержащих более двух антигенсвязывающих молекул Fab) их связывающих плеч (см. также публикацию РСТ № WO 2015/150447, в частности, приведенные в ней примеры, полностью включенные в настоящее описание посредством ссылки).

Соответственно, в конкретных вариантах осуществления, антитело, содержащееся в терапевтическом агенте, содержит

- (а) первую молекулу Fab , которая специфически связывается с первым антигеном
 - (б) вторую молекулу Fab , которая специфически связывается со вторым антигеном,
- и в которой переменные домены VL и VH легкой цепи Fab и тяжелой цепи Fab заменены друг другом,

где первый антиген представляет собой антиген активирующей Т-клетки, а второй антиген представляет собой антиген клетки-мишени, или первый антиген представляет собой антиген клетки-мишени, и второй антиген представляет собой антиген активирующей Т-клетки; и

где

- i) в константном домене CL первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 124 заменена положительно заряженной аминокислотой (нумерация по Kabat),
- и где в константном домене $CH1$ первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении

147 или аминокислота в положении 213 заменена отрицательно заряженной аминокислотой (нумерация по индексу Kabat EU); или

ii) в константном домене CL второй молекулы Fab под b) аминокислота в положении 124 заменена положительно заряженной аминокислотой (нумерация по Kabat), и где в константном домене CH1 второй молекулы Fab под b) аминокислота в положении 147 или аминокислота в положении 213 заменена отрицательно заряженной аминокислотой (нумерация по индексу Kabat EU).

Антитело может не содержать обе модификации, упомянутые в пунктах i) и ii). Константные домены CL и CH1 второй молекулы Fab не заменяются друг другом (*т.е.* остаются без обмена).

В другом варианте осуществления антитела, в константном домене CL первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 124 независимо заменена лизином (K), аргинином (R) или гистидином (H) (нумерация по Kabat) (в одном предпочтительном варианте осуществления, независимо лизином (K) или аргинином (R)), и в константном домене CH1 первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 147 или аминокислота в положении 213 независимо заменена глутаминовой кислотой (E) или аспарагиновой кислотой (D) (нумерация по индексу Kabat EU).

В другом варианте осуществления, в константном домене CL первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 124 независимо заменена лизином (K), аргинином (R) или гистидином (H) (нумерация по Kabat), и в константном домене CH1 первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 147 независимо заменена глутаминовой кислотой (E) или аспарагиновой кислотой (D) (нумерация по индексу Kabat EU).

В конкретном варианте осуществления, в константном домене CL первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 124 независимо заменена лизином (K), аргинином (R) или гистидином (H) (нумерация по Kabat) (в одном предпочтительном варианте осуществления, независимо лизином (K) или аргинином (R)) и аминокислота в положении 123 независимо заменена лизином (K), аргинином (R) или гистидином (H) (нумерация по Kabat) (в одном предпочтительном варианте осуществления, независимо лизином (K) или аргинином (R)), и в константном домене CH1 первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 147 независимо заменена глутаминовой кислотой (E) или аспарагиновой кислотой (D) (нумерация по индексу Kabat EU), и аминокислота в положении 213 независимо заменена глутаминовой кислотой (E) или аспарагиновой кислотой (D) (нумерация по индексу Kabat EU).

В более конкретном варианте осуществления, в константном домене CL первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 124 заменена лизином (K) (нумерация по Kabat), и аминокислота в положении 123 заменена лизином (K) или аргинином (R) (нумерация по Kabat), и в константном домене CH1 первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 147 заменена на глутаминовую кислоту (E) (нумерация по индексу Kabat EU) и аминокислота в положении 213 заменена глутаминовой кислотой (E) (нумерация по индексу Kabat EU).

В еще более конкретном варианте осуществления, в константном домене CL первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 124 заменена лизином (K) (нумерация по Kabat), и аминокислота в положении 123 заменена аргинином (R) (нумерация по Kabat), и в константном домене CH1 первой молекулы Fab под а) аминокислота в положении 147 заменена глутаминовой кислотой (E) (нумерация по индексу Kabat EU) и аминокислота в положении 213 заменена глутаминовой кислотой (E) (нумерация по индексу Kabat EU).

Г. Химерные антигенные рецепторы

Искусственные Т-клеточные рецепторы (также известные как химерные Т-клеточные рецепторы, химерные иммунорецепторы, химерные антигенные рецепторы (CAR)) представляют собой сконструированные рецепторы, которые прививают произвольную специфичность иммунной эффекторной клетке. Как правило, эти рецепторы используются для прививки специфичности моноклонального антитела Т-клетке, при этом перенос их кодирующей последовательности облегчается ретровирусными векторами. Таким образом, можно получить большое количество мишень-специфических Т-клеток для адоптивного переноса клеток. Клинические исследования фазы I этого подхода показывают его эффективность.

Наиболее распространенной формой этих молекул являются слияния одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, слитых с трансмембранным CD3-дзета и эндодоменом. Такие молекулы приводят к передаче дзета сигнала в ответ на распознавание scFv его мишени. Примером такой конструкции является 14g2a-Zeta, представляющий собой слияние scFv, полученного из гибридомы 14g2a (которая распознает дисialogанглиозид GD2). Когда Т-клетки экспрессируют эту молекулу (обычно это достигается трансдукцией онкоретровирусного вектора), они распознают и убивают клетки-мишени, которые экспрессируют GD2 (*например*, клетки нейробластомы). Чтобы таргетировать злокачественные В-клетки, исследователи перенаправили специфичность Т-клеток, используя химерный иммунорецептор, специфичный для молекулы В-линии, CD19.

Вариабельные части тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина сливаются гибким линкером с образованием scFv. Этому scFv предшествует сигнальный пептид, направляющий растущий белок в эндоплазматический ретикулум и последующую поверхностную экспрессию (он расщепляется). Гибкий спейсер позволяет scFv ориентироваться в разных направлениях для обеспечения связывания антигена. Трансмембранный домен представляет собой типовую гидрофобную альфа-спираль, обычно полученную из исходной молекулы сигнального эндодомена, которая выступает внутрь клетки и передает желаемый сигнал.

Белки типа I фактически представляют собой два белковых домена, связанных между собой трансмембранной альфа-спиралью. Липидный бислой клеточной мембраны, через который проходит трансмембранный домен, изолирует внутреннюю часть (эндодомен) от внешней части (эктодомена). Неудивительно, что присоединение

эктодомена одного белка к эндодомену другого белка дает молекулу, которая сочетает распознавание первого с сигналом последнего.

Эктодомен. Сигнальный пептид направляет растущий белок в эндоплазматический ретикулум. Это важно, если рецептор должен быть гликозилирован и закреплен в клеточной мембране. Любая последовательность эукариотического сигнального пептида обычно работает нормально. Как правило, используется сигнальный пептид, изначально присоединенный к наиболее аминоконцевому компоненту (*например*, в scFv с ориентацией легкая цепь - линкер - тяжелая цепь используется нативный сигнал легкой цепи).

Антигенраспознающий домен обычно представляет собой scFv. Однако есть много альтернатив. Описан антигенраспознающий домен из одиночных цепей нативного Т-клеточного рецептора (TCR) альфа и бета, а также простые эктодомены (*например*, эктодомен CD4 для распознавания HIV-инфицированных клеток) и более экзотические компоненты распознавания, такие как связанный цитокин (который приводит к распознаванию клеток, несущих цитокиновый рецептор). Фактически почти все, что связывается с данной мишенью с высокой аффинностью, может быть использовано в качестве антигенраспознающей области.

Спейсерная область связывает антигенсвязывающий домен с трансмембранным доменом. Он должен быть достаточно гибким, чтобы позволить антигенсвязывающему домену ориентироваться в разных направлениях для облегчения распознавания антигена. Простейшей формой является шарнирная область IgG1. Альтернативы включают область CH_2CH_3 иммуноглобулина и части CD3. Для большинства конструкций на основе scFv достаточно шарнира IgG1. Однако лучший спейсер часто приходится определять эмпирическим путем.

Трансмембранный домен. Трансмембранный домен представляет собой гидрофобную альфа-спираль, охватывающую мембрану. Как правило, используется трансмембранный домен из самого близкого к мембране компонента эндодомена. Интересно, что использование трансмембранного домена CD3-дзета может привести к включению искусственного TCR в нативный TCR, фактор, который зависит от присутствия нативного CD3-дзета трансмембранного заряженного остатка аспарагиновой кислоты. Различные трансмембранные домены приводят к разной стабильности рецепторов. Трансмембранный домен CD28 приводит к ярко выраженному стабильному рецептору.

Эндодомен. Это «деловой конец» рецептора. После распознавания антигена, рецепторы кластеризуются, и сигнал передается в клетку. Наиболее часто используемым компонентом эндодомена является CD3-дзета, который содержит 3 ITAM. Это передает сигнал активации Т-клетке после связывания антигена. CD3-дзета может не обеспечивать полностью компетентный сигнал активации, и необходима дополнительная костимулирующая передача сигналов.

CAR «первого поколения» обычно имели внутриклеточный домен из CD3 ξ цепи,

который является первичным передатчиком сигналов от эндогенных TCR. CAR «второго поколения» добавляют внутриклеточные сигнальные домены от различных костимулирующих белковых рецепторов (например, CD28, 41BB, ICOS) к цитоплазматическому хвосту CAR для обеспечения дополнительных сигналов Т-клетке. Доклинические исследования показали, что конструкции CAR второго поколения улучшают противоопухолевую активность Т-клеток. Более поздние CAR «третьего поколения» объединяют несколько сигнальных доменов, таких как CD3z-CD28-41BB или CD3z-CD28-OX40, для дальнейшего повышения эффективности.

G. ADC

Конъюгаты антитело-лекарственное средство или ADC представляют собой новый класс сильнодействующих биофармацевтических лекарственных средств, сконструированных в качестве таргетной терапии для лечения людей с инфекционными заболеваниями. ADC представляют собой комплексные молекулы, состоящие из антитела (полного mAb или фрагмента антитела, такого как одноцепочечный вариабельный фрагмент или scFv), связанного посредством стабильного химического линкера с лабильными связями с биологически активной цитотоксической/противовирусной полезной нагрузкой или лекарственным средством. Конъюгаты антитело-лекарственное средство являются примерами биоконъюгатов и иммуноконъюгатов.

Комбинируя уникальные возможности таргетирования моноклональных антител с противораковой способностью цитотоксических лекарственных средств, конъюгаты антитело-лекарственное средство позволяют точно различать здоровые и больные ткани. Это означает, что, в отличие от традиционных системных подходов, конъюгаты антитело-лекарственное средство таргетируют и атакуют инфицированную клетку так, что здоровые клетки поражаются менее серьезно.

При разработке противоопухолевых терапий на основе ADC, противораковое лекарственное средство (*например*, клеточный токсин или цитотоксин) сочетают с антителом, которое специфически таргетирует определенный клеточный маркер (*например*, белок, который в идеале должен быть обнаружен только в или на инфицированных клетках). Антитела отслеживают эти белки в организме и прикрепляются к поверхности раковых клеток. Биохимическая реакция между антителом и белком-мишенью (антигеном) запускает сигнал в опухолевой клетке, которая затем поглощает или интернализует антитело вместе с цитотоксином. После интернализации ADC, цитотоксический препарат высвобождается и убивает клетку или нарушает репликацию вируса. Благодаря такому таргетированию, в идеале препарат имеет меньше побочных эффектов и дает более широкое терапевтическое окно, чем другие агенты.

Стабильная связь между антителом и цитотоксическим/противовирусным агентом является важным аспектом ADC. Линкеры основаны на химических мотивах, включая дисульфиды, гидразоны или пептиды (расщепляемые) или тиоэферы (нерасщепляемые), и контролируют распределение и доставку цитотоксического агента в клетку-мишень. Безопасность расщепляемых и нерасщепляемых линкеров доказана в ходе доклинических

и клинических испытаний. Brentuximab vedotin включает чувствительный к ферментам расщепляемый линкер, который доставляет мощный и высокотоксичный антимикротрубочковый агент монометилауристатин E или MMAE, синтетический противоопухолевый агент, к CD30-положительным злокачественным клеткам человека. Из-за своей высокой токсичности, MMAE, который ингибирует деление клеток, блокируя полимеризацию тубулина, не может использоваться в качестве монотерапии химиотерапевтическим лекарственным средством. Однако комбинация MMAE, связанного с анти-CD30 моноклональным антителом (сAC10, белком клеточной мембраны фактора некроза опухоли или рецептором TNF), оказалась стабильной во внеклеточной жидкости, расщепляемой катепсином и безопасной для терапии. Трастузумаб эмтансин, другой одобренный ADC, представляет собой комбинацию ингибитора образования микротрубочек мертанзина (DM-1), производного майтанзина, и антитела трастузумаба (Herceptin®/Genentech/Roche), соединенных стабильным нерасщепляемым линкером.

Доступность лучших и более стабильных линкеров изменило функцию химической связи. Тип линкера, расщепляемый или нерасщепляемый, придает специфические свойства цитотоксическому (противораковому) лекарственному средству. Например, нерасщепляемый линкер удерживает лекарственное средство внутри клетки. В результате все антитело, линкер и цитотоксический агент таргетируют раковую клетку-мишень, где антитело расщепляется до уровня аминокислоты. Полученный комплекс - аминокислота, линкер и цитотоксический агент - теперь становится активным лекарственным средством. Напротив, расщепляемые линкеры катализируются ферментами в клетке-хозяине, где они высвобождают цитотоксический агент.

Другой тип расщепляемого линкера, разрабатываемый в настоящее время, добавляет дополнительную молекулу между цитотоксическим/противовирусным лекарственным средством и сайтом расщепления. Эта линкерная технология позволяет исследователям создавать ADC с большей гибкостью, не беспокоясь об изменении кинетики расщепления. Исследователи также разрабатывают новый способ расщепления пептидов, основанный на деградации по Эдману, способ секвенирования аминокислот в пептиде. Будущие направления в разработке ADC также включают разработку сайт-специфической конъюгации (TDC) для дальнейшего улучшения стабильности и терапевтического индекса, и иммуноконъюгатов, испускающих α , и наночастиц, конъюгированных с антителами.

H. BiTES

Биспецифические рекрутеры Т-клеток (BiTE) представляют собой класс искусственных биспецифических моноклональных антител, которые исследуются на предмет использования в качестве противораковых лекарственных средств. Они направляют иммунную систему хозяина, в частности, цитотоксическую активность Т-клеток, против инфицированных клеток. BiTE является зарегистрированной торговой маркой Micromet AG.

ViTE представляют собой слитые белки, состоящие из двух одноцепочечных переменных фрагментов (scFv) разных антител, или аминокислотных последовательностей четырех разных генов на одной пептидной цепи длиной приблизительно 55 килодальтон. Один из scFv связывается с Т-клетками через рецептор CD3, и другой связывается с инфицированной клеткой через специфическую молекулу.

Подобно другим биспецифическим антителам, и в отличие от обычных моноклональных антител, ViTE образуют связь между Т-клетками и клетками-мишенями. Это заставляет Т-клетки проявлять цитотоксическую/противовирусную активность в отношении инфицированных клеток, продуцируя белки, такие как перфорин и гранзимы, независимо от присутствия МНС I или костимулирующих молекул. Эти белки проникают в инфицированные клетки и инициируют клеточный апоптоз. Это действие имитирует физиологические процессы, наблюдаемые во время атаки Т-клеток на инфицированные клетки.

I. Интратела

В конкретном варианте осуществления, антитело представляет собой рекомбинантное антитело, подходящее для действия внутри клетки - такие антитела известны как «интратела». Эти антитела могут нарушать функцию мишени с помощью различных механизмов, таких как изменение внутриклеточного переноса белков, вмешательство в ферментативную функцию и блокирование взаимодействий белок-белок или белок-ДНК. Во многих отношениях, их структуры имитируют или аналогичны структурам одноцепочечных и однодоменных антител, обсуждавшихся выше. В самом деле, один транскрипт/одна цепь является важной особенностью, которая обеспечивает внутриклеточную экспрессию в клетке-мишени, а также делает более возможным транзит белка через клеточные мембраны. Однако требуются дополнительные функции.

Двумя основными проблемами, влияющими на внедрение терапевтических интрател, являются доставка, включая таргетирование клеток/тканей, и стабильность. Что касается доставки, применялись различные подходы, такие как ткань-направленная доставка, использование специфических для клеточного типа промоторов, доставка на основе вирусов и использование проницаемости клетки/транслоцирующих мембрану пептидов. Что касается стабильности, подход, как правило, заключается либо в скрининге грубой силой, включая способы, которые включают фаговый дисплей и могут включать созреванию последовательности или развитие консенсусных последовательностей, либо в более направленных модификациях, таких как последовательности, стабилизирующие вставку (*например*, области Fc, последовательности белков теплового шока, лейциновые «молнии») и замену/модификацию дисульфидов.

Дополнительным признаком, который может потребоваться интрателам, является сигнал для внутриклеточного таргетирования. Векторы, которые могут таргетировать интратела (или другие белки) на субклеточные области, такие как цитоплазма, ядро, митохондрии и ER, были разработаны и коммерчески доступны (Invitrogen Corp.; Persic et al., 1997).

Благодаря своей способности проникать в клетки, интратела имеют дополнительные возможности, которых могут не достичь другие типы антител. В случае предложенных антител, способность взаимодействовать с цитоплазматическим доменом MUC1 в живой клетке может мешать функциям, связанным с CD MUC1, таким как сигнальные функции (связывание с другими молекулами) или образование олигомеров. В частности, предполагается, что такие антитела можно использовать для ингибирования образования димера MUC1.

Ж. Очистка

В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению могут быть очищены. Термин «очищенный», используемый в настоящем изобретении, предназначен для обозначения композиции, которую можно выделить из других компонентов, в которой белок очищен в любой степени по сравнению с его природным состоянием. Таким образом, очищенный белок также относится к белку, свободному от окружающей среды, в которой он может встречаться в природе. В тех случаях, когда используется термин «по существу очищенный», это обозначение будет относиться к композиции, в которой белок или пептид составляет основной компонент композиции, например, составляет приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или более белков в композиции.

Методы очистки белков хорошо известны специалистам в данной области техники. Эти методы включают, на одном уровне, грубое фракционирование клеточной среды на полипептидные и не полипептидные фракции. После отделения полипептида от других белков, представляющий интерес полипептид может быть дополнительно очищен с использованием хроматографических и электрофоретических методов для достижения частичной или полной очистки (или очистки до гомогенности). Аналитические методы, особенно подходящие для получения чистого пептида, представляют собой ионообменную хроматографию, эксклюзионную хроматографию; электрофорез в полиакриламидном геле; изоэлектрическую фокусировку. Другие способы очистки белка включают осаждение сульфатом аммония, PEG, антителами и подобными или денатурацию нагреванием с последующим центрифугированием; гель-фильтрацию, хроматографию с обращенной фазой, гидроксипатитную и аффинную хроматографию; и комбинации таких и других методов.

При очистке антитела по настоящему изобретению, может быть желательно экспрессировать полипептид в прокариотической или эукариотической системе экспрессии и экстрагировать белок с использованием денатурирующих условий. Полипептид может быть очищен от других клеточных компонентов с использованием аффинной колонки, которая связывается с меченой частью полипептида. Как общеизвестно в данной области техники, считается, что порядок проведения различных стадий очистки может быть изменен, или что определенные стадии могут быть исключены, но все равно будет получен подходящий способ получения по существу

очищенного белка или пептида.

Обычно полные антитела фракционируют с использованием агентов (*например*, белка А), которые связывают Fc часть антитела. Альтернативно, антигены можно использовать для одновременной очистки и селекции подходящих антител. В таких способах часто используют агент селекции, связанный с подложкой, такой как колонка, фильтр или микроноситель. Антитела связываются с подложкой, загрязнения удаляются (*например*, вымываются) и антитела высвобождаются при применении условий (соли, нагревания и *т. д.*).

Различные способы количественного определения степени очистки белка или пептида будут известны специалистам в данной области техники в свете настоящего изобретения. К ним относятся, например, определение специфической активности активной фракции или оценка количества полипептидов во фракции с помощью анализа SDS/PAGE. Другим способом оценки чистоты фракции является вычисление удельной активности фракции, сравнение ее с удельной активностью исходного экстракта и, таким образом, расчет степени чистоты. Фактические единицы, используемые для представления количества активности, будут, конечно, зависеть от конкретного метода анализа, выбранного для последующей очистки, и от того, проявляет ли экспрессируемый белок или пептид обнаруживаемую активность.

Известно, что миграция полипептида может варьироваться, иногда значительно, при различных условиях SDS/PAGE (Capaldi et al., 1977). Поэтому следует понимать, что при различных условиях электрофореза кажущиеся молекулярные массы очищенных или частично очищенных продуктов экспрессии могут варьироваться.

III. Активная/пассивная иммунизация и лечение/профилактика инфекции SARS-CoV-2

A. Состав и введение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим антитела к вирусу SARS-CoV-2 и антигены для их получения. Такие композиции содержат профилактически или терапевтически эффективное количество антитела или его фрагмента, или пептидного иммуногена, и фармацевтически приемлемый носитель. В конкретном варианте осуществления, термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у людей. Термин «носитель» относится к разбавителю, эксципиенту или наполнителю, с которым вводят терапевтическое средство. Такие фармацевтические носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобные. Вода является особым носителем при внутривенном введении фармацевтической композиции. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей,

особенно для растворов для инъекций. Другие подходящие фармацевтические эксципиенты включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и подобные.

Композиция, при желании, может также содержать небольшие количества смачивающих или эмульгирующих агентов или буферных агентов pH. Эти композиции могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, составов с замедленным высвобождением и подобных. Пероральные составы могут включать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния фармацевтической степени чистоты, *и т. д.* Примеры подходящих фармацевтических агентов описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences». Такие композиции будут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество антитела или его фрагмента, предпочтительно, в очищенной форме, вместе с подходящим количеством носителя, чтобы обеспечить форму для надлежащего введения пациенту. Препарат должен соответствовать способу введения, который может быть пероральным, внутривенным, внутриапериартериальным, интрабуккальным, интраназальным, через небулайзер, бронхиальной ингаляцией, интаректальным, вагинальным, местным или посредством искусственной вентиляции легких.

Также предусмотрены активные вакцины, в которых антитела, подобные описанным, продуцируются *in vivo* у субъекта с риском заражения SARS-CoV-2. Такие вакцины могут быть составлены для парентерального введения, *например*, для внутрикожного, внутривенного, внутримышечного, подкожного или даже внутрибрюшинного введения. Предусматривается введение внутрикожным и внутримышечным путями. Альтернативно вакцина может быть введена местным путем непосредственно на слизистую оболочку, например, в виде назальных капель, ингаляционно, с помощью небулайзера, интаректально или вагинально. Фармацевтически приемлемые соли включают кислые соли и те, которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, например, хлористоводородная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, щавелевая, винная, миндальная и подобные. Соли, образованные со свободными карбоксильными группами, также могут быть получены из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, 2-этиламиноэтанол, гистидин, прокаин, и подобные.

Пассивная передача антител, известная как искусственно приобретенный пассивный иммунитет, обычно включает использование внутривенных или внутримышечных инъекций. Формы антител могут представлять собой плазму или сыворотку крови человека или животного, в виде объединенного иммуноглобулина человека для внутривенного (IVIG) или внутримышечного (IG) применения, в виде IVIG

человека или IG с высоким титром от иммунизированных или выздоравливающих доноров, а также в виде моноклонального антитела (MAb). Такой иммунитет обычно длится лишь короткий период времени, и существует также потенциальный риск реакций гиперчувствительности и сывороточной болезни, особенно от гамма-глобулина нечеловеческого происхождения. Однако пассивный иммунитет обеспечивает немедленную защиту. Антитела будут помещены в носитель, пригодный для инъекции, *т.е.* стерильный и пригодный для шприца.

Как правило, ингредиенты композиций по настоящему описанию поставляются либо по отдельности, либо смешиваются друг с другом в стандартной дозированной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или пакет-саше, с указанием количества активного агента. Если композицию следует вводить путем инфузии, ее можно поместить в бутылку для инфузии, содержащую стерильную воду или солевой раствор фармацевтической чистоты. Если композицию вводят путем инъекции, может быть предоставлена ампула со стерильной водой для инъекций или солевым раствором, чтобы можно было смешать ингредиенты перед введением.

Композиции по настоящему описанию могут быть составлены в виде нейтральных или солевых форм. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, образованные с анионами, такими как производные хлористоводородной, фосфорной, уксусной, щавелевой, винной кислот и *т. д.*, и соли, образованные с катионами, такими как производные натрия, калия, аммония, кальция, гидроксидов железа, изопропиламина, триэтиламина, 2-этиламиноэтанола, гистидина, прокаина и *т. д.*

2. ADCC

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) представляет собой иммунный механизм, приводящий к лизису клеток-мишеней, покрытых антителами, иммунными эффекторными клетками. Клетки-мишени представляют собой клетки, с которыми специфически связываются антитела или их фрагменты, содержащие Fc область, как правило, через часть белка, которая является N концевой по отношению к Fc области. Под «антителом, имеющим повышенную/пониженную антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC)» понимают антитело, имеющее повышенную/пониженную ADCC, определяемую любым подходящим способом, известным специалистам в данной области техники.

Используемый в настоящем изобретении термин «увеличение/уменьшение ADCC» определяется либо как увеличение/уменьшение количества клеток-мишеней, которые лизируются в данное время, при данной концентрации антитела в среде, окружающей клетки-мишени, за счет механизма ADCC, определенного выше, и/или снижение/увеличение концентрации антитела в среде, окружающей клетки-мишени, необходимое для достижения лизиса заданного количества клеток-мишеней в данное время за счет механизма ADCC. Повышение/снижение ADCC относится к ADCC,

опосредованной тем же антителом, продуцируемым тем же типом клеток-хозяев, с использованием тех же стандартных способов получения, очистки, составления и хранения (известных специалистам в данной области техники), но которое не было сконструировано. Например, увеличение ADCC, опосредованное антителом, продуцируемым клетками-хозяевами, сконструированными так, чтобы иметь измененный характер гликозилирования (*например*, для экспрессии гликозилтрансферазы, GnTIII или других гликозилтрансфераз) с помощью способов, описанных в настоящем изобретении, относительно ADCC, опосредованной тем же антителом, продуцируемым тем же типом не сконструированных клеток-хозяев.

3. CDC

Комплементзависимая цитотоксичность (CDC) является функцией системы комплемента. Это процессы в иммунной системе, которые убивают патогены, повреждая их мембраны без участия антител или клеток иммунной системы. Есть три основных процесса. Все три вставляют в патоген один или более мембраноатакующих комплексов (MAC), которые вызывают летальное коллоидно-осмотическое набухание, *т.е.* CDC. Это один из механизмов, посредством которого антитела или фрагменты антител оказывают противовирусное действие.

IV. Конъюгаты антитела

Антитела по настоящему изобретению могут быть связаны, по меньшей мере с одним агентом с образованием конъюгата антитела. Для повышения эффективности молекул антитела в качестве диагностических или терапевтических агентов, их обычно связывают или ковалентно связывают или образуют комплексы по меньшей мере с одной желаемой молекулой или группой. Такой молекулой или группой может быть, но не ограничивается ими, по меньшей мере одна эффекторная или репортерная молекула. Эффекторные молекулы включают молекулы, обладающие желаемой активностью, *например*, цитотоксической активностью. Неограничивающие примеры эффекторных молекул, присоединенных к антителам, включают токсины, противоопухолевые агенты, терапевтические ферменты, радионуклиды, противовирусные агенты, хелатирующие агенты, цитокины, факторы роста и олиго- или полинуклеотиды. Напротив, репортерная молекула определяется как любая часть, которую можно обнаружить с помощью анализа. Неограничивающие примеры репортерных молекул, которые были конъюгированы с антителами, включают ферменты, радиоактивные метки, гаптены, флуоресцентные метки, фосфоресцентные молекулы, хемилюминесцентные молекулы, хромофоры, фотоаффинные молекулы, окрашенные частицы или лиганды, такие как биотин.

Конъюгаты антитела обычно предпочтительны для использования в качестве диагностических агентов. Антитела для диагностики обычно подпадают под два класса: те, которые используются в диагностике *in vitro*, например, в различных иммуноанализах, и те, которые используются в диагностических протоколах *in vivo*, широко известных как «антитело-направленная визуализация». В данной области техники известны многие подходящие визуализирующие агенты, а также способы их присоединения к антителам

(см., например, патенты США 5,021,236, 4,938,948 и 4,472,509). Используемые визуализирующие группы могут представлять собой парамагнитные ионы, радиоактивные изотопы, флуорохромы, вещества, обнаруживаемые с помощью ЯМР, и агенты рентгеновской визуализации.

В случае парамагнитных ионов, можно упомянуть в качестве примера такие ионы, как хром (III), марганец (II), железо (III), железо (II), кобальт (II), никель (II), медь (II), неодим (III), самарий (III), иттербий (III), гадолиний (III), ванадий (II), тербий (III), диспрозий (III), гольмий (III) и/или эрбий (III), где особенно предпочтительным является гадолиний. Ионы, используемые в других контекстах, таких как рентгеновская визуализация, включают, но не ограничены ими, лантан (III), золото (III), свинец (II) и особенно висмут (III).

В случае радиоактивных изотопов для терапевтического и/или диагностического применения можно упомянуть алабамий²¹¹, углерод¹⁴, хром⁵¹, хлор³⁶, кобальт⁵⁷, кобальт⁵⁸, медь⁶⁷, ¹⁵²Eu, галлий⁶⁷, водород³, йод¹²³, йод¹²⁵, йод¹³¹, индий¹¹¹, железо⁵⁹, фосфор³², рений¹⁸⁶, рений¹⁸⁸, селен⁷⁵, серу³⁵, техний^{99m} и/или иттрий⁹⁰. ¹²⁵I часто предпочтительнее для использования в определенных вариантах осуществления, и техний^{99m} и/или индий¹¹¹ также часто предпочтительнее из-за их низкой энергии и пригодности для обнаружения на большом расстоянии. Радиоактивно меченные моноклональные антитела по настоящему описанию могут быть получены в соответствии с хорошо известными в данной области способами. Например, моноклональные антитела могут быть йодированы при контакте с йодидом натрия и/или калия и химическим окислителем, таким как гипохлорит натрия, или ферментативным окислителем, таким как лактопероксидаза. Моноклональные антитела по настоящему описанию могут быть помечены технецием^{99m} в процессе замены лиганда, например, путем восстановления пертехната раствором двухвалентного олова, хелатирования восстановленного технеция на колонке Sephadex и нанесения антитела на эту колонку. Альтернативно, можно использовать методы прямого мечения, например, путем инкубации пертехната, восстанавливающего агента, такого как SnCl_2 , буферного раствора, такого как раствор фталата натрия-калия, и антитела. Промежуточные функциональные группы, которые часто используются для связывания с антителом радиоизотопов, существующих в виде ионов металлов, представляют собой диэтиленetriаминпентауксусную кислоту (DTPA) или этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA).

Среди флуоресцентных меток, которые предполагается использовать в качестве конъюгатов, можно назвать Alexa 350, Alexa 430, AMCA, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665, BODIPY-FL, BODIPY-R6G, BODIPY-TMR, BODIPY-TRX, Cascade Blue, Cy3, Cy5,6-FAM, изотиоцианат флуоресцеина, HEX, 6-JOE, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, REG, родаминовый зеленый, родаминовый красный, ренографин, ROX, TAMRA, TET, тетраметилродамин и/или Texas Red.

Дополнительные типы антител, рассматриваемые в настоящем изобретении, предназначены в первую очередь для использования *in vitro*, где антитело связано со

вторичным связывающим лигандом и/или с ферментом (ферментная метка), который образует окрашенный продукт при контакте с хромогенным субстратом. Примеры подходящих ферментов включают уреазу, щелочную фосфатазу, гидропероксидазу (хрена) или глюкозооксидазу. Предпочтительными вторичными связывающими лигандами являются соединения биотина и авидина и стрептавидина. Использование таких меток хорошо известно специалистам в данной области техники и описано, например, в патентах США №№ 3,817,837, 3,850,752, 3,939,350, 3,996,345, 4,277,437, 4,275,149 и 4,366,241.

Еще один известный способ сайт-специфического присоединения молекул к антителам включает реакцию антител с аффинными метками на основе гаптена. По существу, аффинные метки на основе гаптена реагируют с аминокислотами в антигенсвязывающем сайте, тем самым разрушая этот сайт и блокируя специфическую антигенную реакцию. Однако это может быть невыгодно, поскольку приводит к потере связывания антигена конъюгатом антитела.

Молекулы, содержащие азидогруппы, могут также использоваться для образования ковалентных связей с белками через реакционноспособные промежуточные нитрены, которые генерируются ультрафиолетовым светом низкой интенсивности (Potter and Haley, 1983). В частности, 2- и 8-азидо аналоги пуриновых нуклеотидов использовались в качестве сайт-направленных фотозондов для идентификации белков, связывающих нуклеотиды, в неочищенных клеточных экстрактах (Owens & Haley, 1987; Atherton et al., 1985). 2- и 8-азидонуклеотиды также использовались для картирования нуклеотидсвязывающих доменов очищенных белков (Khatoun et al., 1989; King et al., 1989; Dholakia et al., 1989) и могут использоваться в качестве агентов, связывающих антитела.

В данной области техники известно несколько способов присоединения или конъюгации антитела к его конъюгирующей группе. Некоторые способы присоединения включают использование металлохелатного комплекса с использованием, например, органического хелатирующего агента, такого как ангидрид диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА); этилентриаминтетрауксусная кислота; N-хлор-п-толуолсульфонамид; и/или тетрахлор-3 α -6 α -дифенилгликоурил-3, присоединенный к антителу (патенты США 4,472,509 и 4,938,948). Моноклональные антитела также могут реагировать с ферментом в присутствии связующего агента, такого как глутаровый альдегид или периодат. Конъюгаты с флуоресцеиновыми маркерами готовят в присутствии этих связующих агентов или реакцией с изотиоцианатом. В патенте США 4,938,948 визуализация опухолей молочной железы достигается с использованием моноклональных антител, и обнаруживаемые визуализирующие группы связаны с антителом с помощью линкеров, таких как метил-р-гидроксibenзимидат или N-сукцинимидил-3-(4-гидроксифенил)пропионат.

В других вариантах осуществления предполагается дериватизация иммуноглобулинов путем селективного введения сульфгидрильных групп в Fc область иммуноглобулина с использованием условий реакции, которые не изменяют сайт

объединения антитела. Описано, что конъюгаты антител, полученные в соответствии с этой методологией, проявляют повышенную продолжительность жизни, специфичность и чувствительность (патент США 5,196,066, включенный в настоящее описание посредством ссылки). Сайт-специфическое присоединение эффекторных или репортерных молекул, где репортерная или эффекторная молекула конъюгирована с углеводным остатком в Fc области, также описано в литературе (O'Shannessy et al., 1987). Сообщалось, что этот подход дает диагностически и терапевтически перспективные антитела, которые в настоящее время проходят клиническую оценку.

V. Способы иммунодетекции

В дополнительных вариантах осуществления, настоящее изобретение касается способов иммунологического анализа для связывания, очистки, удаления, количественного определения и иного общего обнаружения SARS-CoV-2 и связанных с ним антигенов. Хотя такие способы могут применяться в традиционном смысле, другое применение будет заключаться в контроле качества и мониторинге запасов вакцин и других вирусов, где антитела по настоящему изобретению могут использоваться для оценки количества или целостности (*т. е.* долгосрочной стабильности) антигенов в вирусах. Альтернативно, способы могут быть использованы для скрининга различных антител на соответствующие/желаемые профили реактивности.

Другие способы иммунологических анализов включают специфические анализы для определения наличия SARS-CoV-2 у субъекта. Рассматривается широкий спектр форматов анализа, но особенно те, которые будут использоваться для обнаружения SARS-CoV-2 в жидкости, полученной от субъекта, такой как слюна, кровь, плазма, мокрота, сперма или моча. В частности, сперма была продемонстрирована как жизнеспособный образец для обнаружения SARS-CoV-2 (Purpura et al., 2016; Mansuy et al., 2016; Barzon et al., 2016; Gornet et al., 2016; Duffy et al., 2009; CDC, 2016; Halfon et al., 2010; Elder et al. 2005). Анализы могут быть предпочтительно отформатированы для немедицинского (домашнего) использования, включая иммунохроматографические анализы (см. ниже), аналогичные домашним тестам на беременность. Эти анализы могут быть упакованы в виде набора с соответствующими реагентами и инструкциями, позволяющими использовать их субъекту или члену семьи.

Некоторые способы иммунологических анализов включают твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (RIA), иммунорадиометрический анализ, флюороиммуноанализ, хемилюминесцентный анализ, биолуминесцентный анализ и Вестерн блоттинг, и многое другое. В частности, также предложен конкурентный анализ для обнаружения и количественного определения антител SARS-CoV-2, направленных на специфические эпитопы паразита в образцах. Стадии различных полезных способов иммунологических анализов описаны в научной литературе, *например*, Doolittle and Ben-Zeev (1999), Gulbis and Galand (1993), De Jager et al. (1993) и Nakamura et al. (1987). Как правило, способы иммуносвязывания включают получение образца, предположительно содержащего SARS-CoV-2, и контакт образца с

первым антителом в соответствии с настоящим описанием, в зависимости от обстоятельств, в условиях, эффективных для образования иммунокомплексов.

Эти способы включают способы очистки SARS-CoV-2 или родственных антигенов из образца. Антитело предпочтительно будет связано с твердой подложкой, например, в виде матрицы колонки, и образец, предположительно содержащий SARS-CoV-2 или антигенный компонент, будет нанесен на иммобилизованное антитело. Нежелательные компоненты будут вымыты из колонки, оставив антиген SARS-CoV-2 в виде иммунокомплекса с иммобилизованным антителом, которое затем будет собрано путем удаления микроорганизма или антигена из колонки.

Способы иммуносвязывания также включают способы обнаружения и количественного определения количества SARS-CoV-2 или родственных компонентов в образце, и обнаружения и количественного определения любых иммунных комплексов, образующихся в процессе связывания. В настоящем изобретении можно получить образец, предположительно содержащий SARS-CoV-2 или его антигены, и поместить образец в контакт с антителом, которое связывает SARS-CoV-2 или его компоненты, с последующим обнаружением и количественной оценкой количества иммунных комплексов, образованных в специфических условиях. С точки зрения обнаружения антигена, анализируемым биологическим образцом может быть любой образец, предположительно содержащий SARS-CoV-2 или антиген SARS-CoV-2, такой как срез или образец ткани, гомогенизированный экстракт ткани, биологическая жидкость, включая кровь и сыворотку, или выделения, такие как фекалии или моча.

Контакт выбранного биологического образца с антителом в эффективных условиях и в течение периода времени, достаточного для образования иммунных комплексов (первичных иммунных комплексов), как правило, заключается в простом добавлении композиции антитела к образцу, и инкубации смеси в течение определенного периода времени, достаточно долгого для того, чтобы антитела образовали иммунные комплексы, *т. е.* связались с SARS-CoV-2 или присутствующими антигенами. По истечении этого времени, композицию образец-антитело, такую как срез ткани, планшет для ELISA, дот-блоттинг или вестерн-блоттинг, обычно промывают для удаления любых неспецифически связанных видов антител, оставляя только те антитела, которые специфически связаны с обнаруживаемыми первичными иммунными комплексами.

В общем, обнаружение образования иммунных комплексов хорошо известно в данной области техники и может быть достигнуто путем применения многочисленных подходов. Эти способы обычно основаны на обнаружении метки или маркера, такого как любая из этих радиоактивных, флуоресцентных, биологических или ферментативных меток. Патенты, касающиеся использования таких меток, включают патенты США 3,817,837, 3,850,752, 3,939,350, 3,996,345, 4,277,437, 4,275,149 и 4,366,241. Конечно, можно найти дополнительные преимущества за счет использования вторичного связывающего лиганда, такого как второе антитело и/или устройство связывания лиганда биотина/авидина, как известно в данной области техники.

Антитело, используемое при обнаружении, само может быть связано с обнаруживаемой меткой, где впоследствии можно будет просто обнаруживать эту метку, тем самым позволяя определить количество первичных иммунных комплексов в композиции. Альтернативно, первое антитело, которое связывается с первичными иммунными комплексами, может быть обнаружено с помощью второго связывающего лиганда, обладающего аффинностью связывания с антителом. В этих случаях, второй связывающий лиганд может быть связан с обнаруживаемой меткой. Вторым связывающим лигандом сам по себе часто представляет собой антитело, которое, таким образом, можно назвать «вторичным» антителом. Первичные иммунные комплексы контактируют с меченым вторичным связывающим лигандом или антителом в эффективных условиях и в течение периода времени, достаточного для образования вторичных иммунных комплексов. Затем вторичные иммунные комплексы обычно промывают для удаления любых неспецифически связанных меченых вторичных антител или лигандов, после чего обнаруживают оставшуюся метку во вторичных иммунных комплексах.

Другие способы включают обнаружение первичных иммунных комплексов с помощью двухэтапного подхода. Вторым связывающим лигандом, такой как антитело, обладающее аффинностью связывания с антителом, используется для образования вторичных иммунных комплексов, как описано выше. После промывания, вторичные иммунные комплексы контактируют с третьим связывающим лигандом или антителом, обладающим аффинностью связывания со вторым антителом, опять же в эффективных условиях и в течение периода времени, достаточного для образования иммунных комплексов (третичных иммунных комплексов). Третий лиганд или антитело связывают с обнаруживаемой меткой, что позволяет обнаруживать образованные таким образом третичные иммунные комплексы. Эта система может предусматривать усиление сигнала, если это желательно.

В одном способе иммунологического анализа используются два разных антитела. Первое биотинилированное антитело используется для обнаружения антигена-мишени, и второе антитело затем используется для обнаружения биотина, присоединенного к биотину в комплексе. В этом способе, тестируемый образец сначала инкубируют в растворе, содержащем антитело с первой стадии. Если антиген-мишень присутствует, часть антитела связывается с антигеном с образованием комплекса биотинилированное антитело/антиген. Затем комплекс антитело/антиген амплифицируют путем инкубации в последовательных растворах стрептавидина (или авидина), биотинилированной ДНК и/или комплементарной биотинилированной ДНК, при этом на каждой стадии добавляются дополнительные сайты биотина в комплекс антитело/антиген. Стадии амплификации повторяют до тех пор, пока не будет достигнут подходящий уровень амплификации, после чего образец инкубируют в растворе, содержащем антитело со второй стадии против биотина. Это антитело со второй стадии метят, например, ферментом, который можно использовать для обнаружения присутствия комплекса антитело/антиген с помощью гистоэнзимологии с использованием субстрата хромогена.

При подходящей амплификации можно получить конъюгат, видимый макроскопически.

В другом известном способе иммунологического анализа используется преимущество иммуно-ПЦР (полимеразной цепной реакции). Способ ПЦР аналогичен способу Кантора вплоть до инкубации с биотинилированной ДНК, однако вместо использования нескольких циклов инкубации стрептавидина и биотинилированной ДНК, комплекс ДНК/биотин/стрептавидин/антитело вымывается при низком pH или высоком солевом буфере, который высвобождает антитело. Полученный промывочный раствор затем используют для проведения реакции ПЦР с подходящими праймерами и соответствующими контролями. По меньшей мере теоретически, огромные возможности амплификации и специфичность ПЦР могут быть использованы для обнаружения одной молекулы антигена.

A. ELISA

Иммуноанализы в самом простом и прямом смысле являются анализами связывания. Некоторыми предпочтительными иммуноанализами являются различные типы твердофазных иммуноферментных анализов (ELISA) и радиоиммуноанализов (RIA), известных в данной области техники. Иммуногистохимическое обнаружение с использованием срезов тканей также особенно полезно. Однако легко понять, что обнаружение не ограничивается такими методами, и также можно использовать вестерн-блоттинг, дот-блоттинг, FACS-анализ и подобные.

В одном типовом ELISA, антитела по настоящему изобретению иммобилизованы на выбранной поверхности, проявляющей сродство к белку, такой как лунка в полистироловом титровальном микропланшете. Затем в лунки добавляют тестируемую композицию, предположительно содержащую SARS-CoV-2 или антиген SARS-CoV-2. После связывания и промывки для удаления неспецифически связанных иммунных комплексов может быть обнаружен связанный антиген. Обнаружение может быть достигнуто путем добавления другого анти-SARS-CoV-2 антитела, которое связано с обнаруживаемой меткой. Этот тип ELISA представляет собой простой «сэндвич ELISA». Обнаружение также может быть достигнуто путем добавления второго анти-SARS-CoV-2 антитела с последующим добавлением третьего антитела, обладающего аффинностью связывания со вторым антителом, где третье антитело связано с обнаруживаемой меткой.

В другом типовом ELISA образцы, предположительно содержащие SARS-CoV-2 или антиген SARS-CoV-2, иммобилизуют на поверхности лунки, и затем помещают в контакт с анти-SARS-CoV-2 антителами по настоящему изобретению. После связывания и промывки для удаления неспецифически связанных иммунных комплексов, обнаруживаются связанные анти-SARS-CoV-2 антитела. Если исходные анти-SARS-CoV-2 антитела связаны с обнаруживаемой меткой, иммунные комплексы могут быть обнаружены напрямую. Опять же, иммунные комплексы могут быть обнаружены с использованием второго антитела, обладающего аффинностью связывания с первым анти-SARS-CoV-2 антителом, где второе антитело связано с обнаруживаемой меткой.

Независимо от используемого формата, ELISA имеют определенные общие черты,

такие как покрытие, инкубация и связывание, промывка для удаления неспецифически связанных видов и обнаружение связанных иммунных комплексов. Они описаны ниже.

При покрытии планшета антигеном или антителом, лунки планшета обычно инкубируют с раствором антигена или антитела либо в течение ночи, либо в течение определенного периода времени. Затем лунки планшета промывают для удаления не полностью адсорбированного материала. Любые оставшиеся доступные поверхности лунок затем «покрывают» неспецифическим белком, антигенно нейтральным по отношению к тестируемым антисывороткам. К ним относятся бычий сывороточный альбумин (BSA), казеин или растворы сухого молока. Покрытие позволяет блокировать сайты неспецифической адсорбции на иммобилизующей поверхности и, таким образом, снижает фон, вызванный неспецифическим связыванием антисывороток на поверхности.

В ELISA, вероятно, более принято использовать средства вторичного или третичного обнаружения, а не прямую процедуру. Таким образом, после связывания белка или антитела с лункой, покрытия нереактивным материалом для снижения фона и промывки для удаления не связавшегося материала, иммобилизующая поверхность контактирует с тестируемым биологическим образцом в условиях, эффективных для образования иммунного комплекса (антиген/антитело). Затем для обнаружения иммунного комплекса требуется меченый вторичный связывающий лиганд или антитело, и вторичный связывающий лиганд или антитело в сочетании с меченым третичным антителом или третьим связывающим лигандом.

«В условиях, эффективных для образования иммунного комплекса (антиген/антитело)» означает, что условия предпочтительно включают разведение антигенов и/или антител растворами, такими как BSA, бычий гамма-глобулин (BGG) или фосфатно-солевой буфер (PBS)/Tween. Эти добавленные агенты также способствуют снижению неспецифического фона.

«Подходящие» условия также означают, что инкубация проводится при температуре или в течение периода времени, достаточных для обеспечения эффективного связывания. Стадии инкубации обычно длятся от приблизительно 1 до 2 до 4 часов при температуре, предпочтительно, порядка от 25°C до 27°C, или могут длиться в течение ночи при температуре приблизительно 4°C.

После всех стадий инкубации в ELISA, контактирующую поверхность промывают, чтобы удалить не образовавший комплекс материал. Предпочтительная процедура промывания включает промывание раствором, таким как PBS/Tween, или боратым буфером. После образования специфических иммунных комплексов между тестируемым образцом и первоначально связанным материалом, и последующей промывки можно определить наличие даже незначительных количеств иммунных комплексов.

Чтобы обеспечить средства обнаружения, второе или третье антитело будет иметь ассоциированную метку, позволяющую обнаружение. Предпочтительно, чтобы это был фермент, вызывающий развитие окраски при инкубации с подходящим хромогенным субстратом. Так, например, желательно контактировать или инкубировать первый и

второй иммунные комплексы с антителами, конъюгированными с уреазой, глюкооксидазой, щелочной фосфатазой или пероксидазой водорода, в течение периода времени и в условиях, которые благоприятствуют развитию дальнейшего образования иммунных комплексов. (*например*, инкубация в течение 2 часов при комнатной температуре в растворе, содержащем PBS, таком как PBS-Tween).

После инкубации с меченым антителом и последующей промывки для удаления несвязавшегося материала, количество метки определяют количественно, *например*, путем инкубации с хромогенным субстратом, таким как мочевиная, бромкрезоловый пурпурный или 2,2'-азино-ди-(3-этилбензтиазолин-6-сульфокислота (ABTS) или H_2O_2 , в случае пероксидазы в качестве ферментной метки. -Количественное определение затем достигается путем измерения степени генерируемой окраски, *например*, с использованием спектрофотометра видимого спектра.

В другом варианте осуществления настоящее описание рассматривает использование конкурирующих форматов. Это особенно полезно при обнаружении антител к SARS-CoV-2 в образце. В конкурентных анализах, неизвестное количество аналита или антитела определяется его способностью вытеснять известное количество меченого антитела или аналита. Таким образом, поддающаяся количественной оценке потеря сигнала является показателем количества неизвестного антитела или аналита в образце.

В настоящем изобретении, изобретатель предлагает использовать меченые SARS-CoV-2 моноклональные антитела для определения количества SARS-CoV-2 антител в образце. Базовый формат будет включать контакт известного количества SARS-CoV-2 моноклонального антитела (связанного с обнаруживаемой меткой) с антигеном или частицей SARS-CoV-2. Антиген или организм SARS-CoV-2 предпочтительно присоединен к подложке. После связывания меченого моноклонального антитела с подложкой, образец добавляют и инкубируют в условиях, позволяющих любому немеченому антителу в образце конкурировать и, следовательно, вытеснять меченое моноклональное антитело. Измеряя либо потерянную метку, либо оставшуюся метку (и вычитая это из исходного количества связанной метки), можно определить, сколько немеченого антитела связано с подложкой и, таким образом, сколько антител присутствует в образце.

В. Вестерн-блоттинг

Вестерн-блоттинг (альтернативно, белковый иммуноблоттинг) представляет собой аналитический метод, используемый для обнаружения специфических белков в данном образце гомогената или экстракта ткани. Он использует гель-электрофорез для разделения нативных и денатурированных белков по длине полипептида (в условиях денатурации) или по 3-D структуре белка (в нативных/не денатурирующих условиях). Затем белки переносятся на мембрану (обычно из нитроцеллюлозы или PVDF), где они зондируются (обнаруживаются) с использованием антител, специфичных к белку-мишени.

Образцы могут быть взяты из цельной ткани или из клеточной культуры. В

большинстве случаев, твердые ткани сначала разрушают механически с помощью блендера (для больших объемов образца), с помощью гомогенизатора (меньшие объемы) или с помощью ультразвука. Клетки также могут быть разрушены одним из вышеперечисленных механических способов. Однако следует отметить, что источником белка могут быть бактерии, вирусы или образцы из окружающей среды, поэтому Вестерн-блоттинг не ограничивается только клеточными исследованиями. Различные детергенты, соли и буферы могут быть использованы для стимулирования лизиса клеток и растворения белков. Часто добавляют ингибиторы протеазы и фосфатазы, чтобы предотвратить переваривание образца его собственными ферментами. Подготовку тканей часто проводят при низких температурах, чтобы избежать денатурации белка.

Белки образца разделяют с помощью гель-электрофореза. Разделение белков может осуществляться по изоэлектрической точке (pI), молекулярной массе, электрическому заряду или комбинации этих факторов. Характер разделения зависит от обработки образца и природы геля. Это очень удобный способ определения белка. Также можно использовать двумерный (2-D) гель, который распределяет белки из одного образца в двух измерениях. Белки разделяются в соответствии с изоэлектрической точкой (pI, при которой они имеют нейтральный суммарный заряд) в первом измерении, и в соответствии с их молекулярной массой во втором измерении.

Чтобы сделать белки доступными для обнаружения антител, их перемещают из геля на мембрану из нитроцеллюлозы или поливинилидендифторида (PVDF). Мембрана помещается поверх геля, и поверх нее кладется стопка фильтровальной бумаги. Вся стопка помещается в буферный раствор, который под действием капиллярных сил движется вверх по бумаге, увлекая за собой белки. Другой способ переноса белков называется электроблоттингом и использует электрический ток для переноса белков из геля на мембрану из PVDF или нитроцеллюлозы. Белки перемещаются изнутри геля на мембрану, сохраняя при этом организацию, которую они имели внутри геля. В результате этого процесса блоттинга, белки обнажаются на тонком поверхностном слое для обнаружения (см. ниже). Обе разновидности мембран выбраны из-за их неспецифических свойств связывания белков (*т. е.* они одинаково хорошо связывают все белки). Связывание белка основано на гидрофобных взаимодействиях, а также на заряженных взаимодействиях между мембраной и белком. Мембраны из нитроцеллюлозы дешевле, чем PVDF, но гораздо более хрупкие и плохо выдерживают повторное зондирование. Равномерность и общую эффективность переноса белка из геля на мембрану можно проверить, окрашивая мембрану красителями Coomassie Brilliant Blue или Ponceau S. После переноса, белки выявляют с использованием меченых первичных антител или немеченых первичных антител с последующим косвенным обнаружением с использованием меченого белка А или вторично меченых антител, связывающихся с Fc областью первичных антител.

С. Иммунохроматографические анализы

Иммунохроматографические анализы, также известные как

иммунохроматографические анализы с латеральным потоком, представляют собой простые устройства, предназначенные для обнаружения присутствия (или отсутствия) аналита-мишени в образце (матрице) без необходимости в специализированном и дорогостоящем оборудовании, хотя существует множество лабораторных приложений, которые поддерживаются считывающим оборудованием. Как правило, эти тесты используют в качестве малозатратной медицинской диагностики, либо для домашнего тестирования, либо для тестирования в месте оказания медицинской помощи, либо для лабораторного использования. Широко распространенным и известным приложением является домашний тест на беременность.

Технология основана на ряде капиллярных слоев, таких как кусочки пористой бумаги или спеченного полимера. Каждый из этих элементов обладает способностью самопроизвольно транспортировать жидкость (*например*, мочу). Первый элемент (прокладка для образца) действует как губка и удерживает избыток жидкости образца. После намокания, жидкость мигрирует ко второму элементу (конъюгатной прокладке), в котором производитель хранит так называемый конъюгат, высушенный формат биоактивных частиц (см. ниже) в соляно-сахарной матрице, который содержит все, чтобы гарантировать оптимизированную химическую реакцию между молекулой-мишенью (*например*, антигеном) и ее химическим партнером (*например*, антителом), иммобилизованным на поверхности частицы. В то время как жидкость образца растворяет соляно-сахарную матрицу, она также растворяет частицы, и в одном комбинированном транспортном действии, образец и конъюгат смешиваются при протекании через пористую структуру. Таким образом, аналит связывается с частицами, мигрируя дальше по третьему капиллярному слою. Этот материал имеет одну или несколько областей (часто называемых полосками), где производитель иммобилизовал третью молекулу. К тому времени, когда смесь образца и конъюгата достигает этих полосок, аналит связывается с частицей, и комплекс связывается с третьей молекулой «захвата». Через некоторое время, когда через полоски проходит все больше и больше жидкости, частицы накапливаются, и полоса-область меняет цвет. Обычно есть как минимум две полосы: одна (контрольная), которая захватывает любую частицу и тем самым показывает, что условия реакции и технология работают нормально, вторая содержит определенную молекулу захвата и захватывает только те частицы, на которых была иммобилизована молекула анализируемого вещества. После прохождения этих реакционных зон, жидкость попадает в конечный пористый материал - фитиль - который просто действует как контейнер для отходов. Иммунохроматографические анализы могут работать либо как конкурентные, либо как сэндвич-анализы. Иммунохроматографические анализы описаны в патенте США 6,485,982.

D. Иммуногистохимия

Антитела по настоящему описанию также можно использовать в сочетании со свежеморожеными и/или фиксированными в формалине блоками тканей, залитыми в парафин, подготовленными для исследования с помощью иммуногистохимии (ИНС).

Способ приготовления блоков ткани из этих образцов частиц успешно использовался в предыдущих исследованиях ИНС различных прогностических факторов и хорошо известен специалистам в данной области техники (Brown et al., 1990; Abbondanzo et al., 1990; Allred et al., 1990).

Коротко, замороженные срезы можно приготовить путем регидратации 50 нг замороженной «измельченной» ткани при комнатной температуре в фосфатно-солевом буфере (PBS) в небольших пластиковых капсулах; осаждения частиц центрифугированием; ресуспендирования их в вязкой среде для заливки (ОСТ); переворачиванием капсул и/или повторным осаждением центрифугированием; мгновенным замораживанием в изопентане при -70°C ; разрезанием пластиковой капсулы и/или удалением замороженного тканевого цилиндра; закреплением тканевого цилиндра на держателе микротомы криостата; и/или вырезанием из капсулы 25-50 серийных срезов. Альтернативно, образцы цельной замороженной ткани могут быть использованы для получения серийных срезов.

Постоянные срезы можно приготовить аналогичным методом, включающим регидратацию образца 50 мг в пластиковой микроцентрифужной пробирке; гранулирование; ресуспендирование в 10% формалине с фиксацией в течение 4 часов; мойку/гранулирование; ресуспендирование в теплом 2,5% агаре; гранулирование; охлаждение в ледяной воде для затвердевания агара; удаление блока ткани/агара из пробирки; пропитку и/или заливку блока парафином; и/или резку до 50 серийных постоянных разрезов. Опять же, образцы целых тканей могут быть заменены.

Е. Наборы для иммунологического анализа

В дополнительных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к наборам для иммунологического анализа для использования с описанными выше способами иммунологического анализа. Поскольку антитела могут использоваться для обнаружения SARS-CoV-2 или антигенов SARS-CoV-2, они могут быть включены в набор. Таким образом, наборы для иммунологического анализа будут содержать, в подходящем контейнере, первое антитело, которое связывается с SARS-CoV-2 или антигеном SARS-CoV-2, и, необязательно, реагент для иммунологического анализа.

В некоторых вариантах осуществления, SARS-CoV-2 антитело может быть предварительно связано с твердой подложкой, такой как матрица колонки и/или лунка титрационного микропланшета. Реагенты для иммунологического анализа из набора могут принимать любую из множества форм, включая те обнаруживаемые метки, которые ассоциированы или связаны с данным антителом. Также рассматриваются обнаруживаемые метки, которые связаны или прикреплены к вторичному связывающему лиганду. Примерами вторичных лигандов являются такие вторичные антитела, которые обладают аффинностью связывания с первым антителом.

Дополнительные реагенты для иммунологического анализа, подходящие для использования в настоящих наборах, включают двухкомпонентный реагент, который содержит вторичное антитело, обладающее аффинностью связывания с первым

антителом, наряду с третьим антителом, обладающим аффинностью связывания со вторым антителом, где третье антитело связано с обнаруживаемой меткой. Как отмечалось выше, в данной области техники известен ряд типовых меток, и все такие метки могут быть использованы в связи с настоящим описанием.

Наборы могут дополнительно содержать подходящим образом аликвотированную композицию SARS-CoV-2 или антигенов SARS-CoV-2, меченых или немеченых, которую можно использовать для построения стандартной кривой для анализа обнаружения. Наборы могут содержать конъюгаты антитело-метка либо в полностью конъюгированной форме, либо в форме промежуточных соединений, либо в виде отдельных групп, которые должен конъюгировать пользователь набора. Компоненты наборов могут быть упакованы как в водной среде, так и в лиофилизированной форме.

Контейнерные средства наборов, как правило, будут включать по меньшей мере один флакон, пробирку, колбу, бутылку, шприц или другие контейнерные средства, в которые антитело может быть помещено или, что предпочтительнее, подходящим образом аликвотировано. Наборы по настоящему изобретению также обычно включают средства для хранения антитела, антигена и любых других контейнеров с реагентами в условиях ограничения для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать пластиковые контейнеры, изготовленные методом литья под давлением или выдувным формованием, в которых хранятся желаемые флаконы.

Г. Анализы контроля качества вакцины и антигена

Настоящее описание также рассматривает использование антител и фрагментов антител, как описано в настоящем изобретении, для применения при оценке антигенной целостности вирусного антигена в образце. Биологические лекарственные препараты, такие как вакцины, отличаются от химических лекарственных средств тем, что обычно их нельзя охарактеризовать молекулярно; антитела представляют собой большие молекулы значительной сложности и могут широко варьироваться от препарата к препарату. Они также вводятся здоровым людям, в том числе детям в начале их жизни, и, таким образом, необходимо уделять особое внимание их качеству, чтобы в максимально возможной степени обеспечить их эффективность в профилактике или лечении опасных для жизни заболеваний, не причинив себе вреда.

Растущая глобализация производства и распространения вакцин открыла новые возможности для более эффективного решения проблем общественного здравоохранения, но также подняла вопросы об эквивалентности и взаимозаменяемости вакцин, закупаемых из различных источников. Таким образом, международная стандартизация исходных материалов, производства и тестирования контроля качества, и установление высоких ожиданий регулирующего надзора за тем, как эти продукты производятся и используются, стали краеугольным камнем для дальнейшего успеха. Но она остается областью постоянных изменений, и непрерывный технический прогресс в этой области дает надежду на разработку нового мощного оружия против самых старых угроз общественному здоровью, а также против новых угроз - малярии, пандемического гриппа

и HIV, как минимум - но также оказывает сильное давление на производителей, регулирующие органы и более широкое медицинское сообщество, чтобы гарантировать, что продукты продолжают соответствовать самым высоким стандартам качества.

Таким образом, антиген или вакцину можно получить из любого источника или на любом этапе производственного процесса. Таким образом, процессы контроля качества могут начинаться с подготовки образца для иммунологического анализа, который идентифицирует связывание описанного в настоящем изобретении антитела или его фрагмента с вирусным антигеном. Такие иммунологические анализы описаны в другом месте в этом документе, и любой из них можно использовать для оценки структурной/антигенной целостности антигена. Стандарты определения того, что образец содержит приемлемые количества антигенно корректного и интактного антигена, могут быть установлены регулирующими органами.

Еще одним важным вариантом осуществления, в котором оценивается целостность антигена, является определение срока годности и стабильности при хранении. Большинство лекарств, включая вакцины, со временем могут испортиться. Следовательно, очень важно определить, со временем степень, в которой антиген, такой как в вакцине, деградирует или дестабилизируется, так что он перестает быть антигенным и/или способен создавать иммунный ответ при введении субъекту. Опять же, регулирующие органы могут установить стандарты для определения того, что образец содержит приемлемые количества антигенно интактного антигена.

В некоторых вариантах осуществления, вирусные антигены могут содержать более одного защитного эпитопа. В этих случаях может оказаться полезным использовать анализы, которые смотрят на связывание более чем одного антитела, например, 2, 3, 4, 5 или даже большего количества антител. Эти антитела связываются с близкородственными эпитопами, так что они находятся рядом или даже перекрывают друг друга. С другой стороны, они могут представлять собой отдельные эпитопы из разных частей антигена. Исследуя целостность нескольких эпитопов, можно определить более полную картину общей целостности антигена и, следовательно, способности создавать защитный иммунный ответ.

Антитела и их фрагменты, как описано в настоящем изобретении, также могут быть использованы в наборе для мониторинга эффективности процедур вакцинации путем обнаружения присутствия защитных антител SARS-CoV-2. Антитела, фрагменты антител или их варианты и производные, как описано в настоящем описании, также могут быть использованы в наборе для мониторинга производства вакцины с желаемой иммуногенностью.

ТАБЛИЦА 1 - НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ АНТИТЕЛА

Клон	Seq ID	Цепь	Вариабельная область последовательности
------	--------	------	---

COV2-166	9152	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGCAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGTAAGGCTTC TGGAAACACCTTCCCTACTTATGATATGAATTGGGTGC GACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG GATCAACACCAACACTGGGAGCCCAACGTATGCCAG GGCTTACCAGGACGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACATC TGTCAGCACGGCATATCTGGAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGG GGTATCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCA
	9153	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC CTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCG AGTCAGGACATTAACAATTATTTAGCCTGGTTTCAGC AGAAACCAGGTAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATTC TGCGTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCGAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAT TGCCAACAGTATCGTAGTTACCCTCGGACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2-167	9154	тяжелая	CAGGCACACCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGAGGCACCTTCAACAGTCATGCCATCGGCTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAA GGATCGTCCCTATCCGGAAGACCACAACCTACGCACC GCAGTTACAGGGCAGACTCACGCTGACCGCGGACACA TCCACGAGCACACTGTACATGGAAGTGAAGTAGCCTGC GATCCGAGGACTCGGCCCCGGTATTACTGTGCGAGAGT CATTCTGTCTGGGAGGGGCTTTGACATCTGGGGCCAG GGATCCCTGGTCGCCGTCTCCTCAG
	9155	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC

			AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 168	9156	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9157	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 169	9158	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9159	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC CTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCG AGTCAGGACATTAACAATTATTTAGCCTGGTTTCAGC

			AGAAACCAGGTAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATTC TGCGTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCGAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAT TGCCAACAGTATCGTAGTTACCCTCGGACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2- 170	9160	тяжелая	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCGTGTACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGCGTCTCATT TATTAGTGGTGGTGGTGAAACCACAGACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACGGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCC CCGGACGCAACATTTCTGTGGTTCGGGGAGCCCTTCG GCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
	9161	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTGAGAGTGTGAGTAGTAATACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA CGATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAAACCTGGAGCCTGAAGATTTTGAGTATA TACTGTCAGCAGTATGCTCGGGCCCCGGACACCTTC GCCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
COV2- 171	9162	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG TTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA TCCTAACCCAATGGTTTTGGCCTACTTTGACTACTGGG

			GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9163	легкая	CAGACTGTGGTGACCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGT CCCCTGGAGGGACAGTCACACTCACTTGTGGCTTGAG CTCTGGCTCAGTCTCTACTAGTTACTACCCAGCTGGT ACCAGCAGACCCCAGGCCAGGCTCCACGCACGCTCAT CTACAGCACAAACACTCGCTCTTCTGGGGTCCCTGATC GCTTCTCTGGCTCCATCCTTGGGAACAAAGCTGCCCTC ACCATCACGGGGGCCAGGCAGATGATGAATCTGATT ATTACTGTGTGCTGTATATGGGTAGTGGCATTGTTGGGTG TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 172	9164	тяжелая	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCGTGTACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGCGTCTCATT TATTAGTGGTGGTGGTGAAACCACAGACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACGGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCC CCGGACGCAACATTTCTGTGGTTCCGGGGAGCCCTTCG GCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
	9165	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCACTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 173	9166	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCGTGTGCAGCCTC TGGTTTTAACCTCAGCAACTATGCTATGCACTGGGTCC GCCAGGCATCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCACT TATATCATACGATGGAAGTATTAAATATTACACAGAC

			TCCGTGAAGGGCCGATTCACCGTCTCCGGGGACAATT CCAAGAACACACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCG ACCTGACGACTCGGCTCTTTATTACTGTGTGAGGGGC GGTGTCAGTGGCCCAAATTCTTTTGATATGTGGGGCC AAGGGACAACGGTCAACCGTCTCTTC
	9167	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 174	9168	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAACTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9169	легкая	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGGGTCAACCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGACTGTAAACAACAACCTAAACTGGCTCCAG CACAAACCGGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATCATTG GTACATCTACCAGGGCCTCTGGTGTCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAGGATTATGCAATTTATT ACTGTCAACAGTATTATGAGTGGCCTCCGATCACCTA CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA
COV2- 175	9170	тяжелая	CAAGTGCAGCTCCAGCAGTCGGGGCCAGGACTGGTGA GGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACGTGCGGTGTCTCT

COV2-176			GGTGGCTCCATCAGCAGTCCTAATTGGTGGAGTTGGG TCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG CGAAGTCTATCCTACTGGGAACACCTACTACAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTC AATAGAGGAGT CGAAGAACGAGTTCTCCCTGAACTTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACATGGGCATTTATTACTGTGCGAGAGGC GTCGTGGGAGCAAGCGACTTCTATTATTACGGTATGG ACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTACCGTCTCCTC A
	9171	легкая	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTG TGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTC CAGCCAGAGTCTTTTATACAGTTCCAACAATAGGGAC TACTTAGCTTGGTACCAACAGAAAGCAGGTCAGCCTC CTAAGTTGCTCTTTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTTCGGTGGCAGCGGGTCTGGGA CACATTTCACTCTCACCATCTACAACCTGCAGCCTGAA GATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGTATTTTAGTCC TCCGTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAAC
	9172	тяжелая	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCAACTGCTCTGTCTCT GGAGACTCCATCAGCAGAAGTGATTATCACTGGAGTT GGATCCGCCAGCACCCGGGAAAGGGCCTGGAGTGGA TTGGCTATATATATAATAATGGCGACACATATTATAAT CCGTCCCTCAAGAGTCGTGTTACCATGTCAGTAGACA CGTCTAAGAACGAGTTCTCCCTGAAGCTGACCTCTGT GACTGCCGCGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGA GACGGTTACGCTGGTAACTCCGAGGCTCTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC
	9173	легкая	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCTCCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATCA AACATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACACTACCA

			TCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCATTTTATTAC TGTCAGCAGCGCAGCCACCGGCCCCGGGGGGATCACGT TCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
COV2- 177	9174	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9175	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCG AGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTACGA TGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTA CTGTCAACAGTATGATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
COV2- 178	9176	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9177	легкая	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTG TGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTC CAGCCAGAGTCTTTTATACAGTTCCAACAATAGGGAC

			TACTTAGCTTGGTACCAACAGAAAGCAGGTCAGCCTC CTAAGTTGCTCTTTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTTCGGTGGCAGCGGGTCTGGGA CACATTTCACTCTCACCATCTACAACCTGCAGCCTGAA GATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGTATTTTAGTCC TCCGTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAAC
COV2- 179	9178	тяжелая	GAGGTGCAATTAGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGGCCTC TAAATTCACCTTCAGTACCTATCATATGAACTGGATTC GCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTAGAGTGGGTCTCAGC CATCAGTGCTGACAGTACGGTCACAACATATGCAGAC TCAGTGAGGGGCCGATTCATCATTCTAGAGACAACG ACAAGAATTCAGTGTATCTGCAAATGAATGGCCTGAG AGTGGACGACCTGGCTGTATATTACTGTGCGAGGGGG CGTGCGCGTGGTAGTGATCATACTGGATTTGACTCCTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9179	легкая	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCA AGTCAGAGCCTCCTGCATCGTAATGGATACAACATAT TGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA ACTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGG TCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCGGGCACGGA CTTTACATTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGGGTTTACTACTGCATGCAAGGTCTACAGACTC CTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGAT CAAAC
COV2- 180	9180	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC

			AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9181	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTACCACCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAAGCAGGGAAAGCCCCCTAACCTCCTGATCTATGC TCCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGGAACCTACTA CTGTCAGCAGAGTTACAGTAGTCCGTTCACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
COV2- 181	9182	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9183	легкая	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGGGTCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGACTGTAAACAACAACCTAAACTGGCTCCAG CACAAACCGGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATCATTG GTACATCTACCAGGGCCTCTGGTGTCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAGGATTATGCAATTTATT ACTGTCAACAGTATTATGAGTGGCCTCCGATCACCTA CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA
COV2- 182	9184	тяжелая	CAAGTGCAGCTCCAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA GGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACGTGCGGTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTCCTAATTGGTGGAGTTGGG TCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG CGAAGTCTATCCTACTGGGAACACCTACTACAACCCG

			TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTC AATAGAGGAGT CGAAGAACGAGTTCTCCCTGAACTTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACATGGGCATTTATTACTGTGCGAGAGGC GTCGTGGGAGCAAGCGACTTCTATTATTACGGTATGG ACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTACCGTCTCCTC A
	9185	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCA GTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 183	9186	тяжелая	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCC GGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTACATTGGCTA TATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCA AGAACCAGTTATCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGC TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGGGTTT GACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
	9187	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTACATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTT TACTGTCAGCAGTATGGTAACTCTCCGTGGACGTTTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
COV2-	9188	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC

184			AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAACTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9189	легкая	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTTTGAT GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTTCT GTCAGCAGCGTAGCAGCTGGCAGGGGATCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
	9190	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
COV2- 185	9191	легкая	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTTTGAT GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTTCT

			GTCAGCAGCGTAGCAGCTGGCAGGGGATCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
COV2- 186	9192	тяжелая	CAAGTGCAGCTCCAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA GGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACGTGCGGTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTCCTAATTGGTGGAGTTGGG TCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG CGAAGTCTATCCTACTGGGAACACCTACTACAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCATAGAGGAGT CGAAGAACGAGTTCTCCCTGAACTTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACATGGGCATTTATTACTGTGCGAGAGGC GTCGTGGGAGCAAGCGACTTCTATTATTACGGTATGG ACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTACCGTCTCCTC A
	9193	легкая	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTTTGAT GCATCCAACAGGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGGAGTCTGAAGATTTTGGAAGTTATTAC TGTCAGCAGTATAATCACTGGCGGACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAAC
COV2- 187	9194	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAAGTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9195	легкая	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTG TGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTC CAGCCAGAGTCTTTTATACAGTTCCAACAATAGGGAC

			TACTTAGCTTGGTACCAACAGAAAGCAGGTCAGCCTC CTAAGTTGCTCTTTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTTCGGTGGCAGCGGGTCTGGGA CACATTTCACTCTCACCATCTACAACCTGCAGCCTGAA GATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGTATTTTAGTCC TCCGTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAAC
COV2- 188	9196	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9197	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTGAGAGTGTGAGTAGTAACTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA CGATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAAACCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTATA TACTGTCAGCAGTATGCTCGGGCCCCGGACACCTTC GCCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
COV2- 189	9198	тяжелая	CAAATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGAGGCACCTTCATCAATTATGCTATCAACTGGGTG CGACAGGCCCCTGGACAACGACTTGAGTACATGGGAG GGATCATCCCTCTTCTTGGTGTGCAAACTACACACAG CGATTCCAGGGCAGAGTCACGATGACCGCGGACAGAT CTACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGTAATCTGGC AATTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAG TATAGCAGCAGCCGGCCCTTATTTTACACCTACAATA

			CGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC GTCTCCTCA
	9199	легкая	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCTGTCCGT CACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCT AGTCAGGGCCTCCTGCATGGTGTATGGGAAGACCTATT TGTATTGGTTCTTGCAGAAGGCAGGCCAGCCTCCACA ACTCCTGATCTATGAAGTTTCAAACCGCTTCTCCGGAG TGCCAGATAGATTTCAGCGGCAGCGGGTCAGGGACAG ATTTACACTGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGA TGTTGGGATTTATTATTGCATGCAAAGTGTACACCTTC CGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGTTGGAGATCAA AC
COV2- 190	9200	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAAGTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9201	легкая	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTC CCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGAT AAATTGGGGGAGAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAGA AGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATTTATCAAGAT ACCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTG GCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACGCTGACCATCAG CGGGACCCAGGCTGTGGATGAGGCTGACTATTACTGT CAGGCGTGGGACTACACCACCGTGATATTCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 191	9202	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA

			ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAAGTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9203	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCTTACACTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2- 192	9204	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAAGTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9205	легкая	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTTTGAT GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTATT GCCAACAGTATCGTAGTTACCCTCGGACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2-	9206	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC

193			AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAACTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9207	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTACCACCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAAGCAGGGAAAGCCCCTAACCTCCTGATCTATGC TCCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGGAACCTACTA CTGTCAGCAGAGTTACAGTAGTCCGTTCACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
	9208	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AGGCCTGGGTCTTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGGTG ATGGGGACACATTCAGCACATATGCCATCACCTGGGT GCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG GAGGATCATCCCTGGCCTTGACCTGGTGGATAATCAA CAGAAGTTTCAGGACAGACTGACAATTACCGCGGACA AATCCACGACCACAGCCTACATGGAGCTGAGAAGCCT CAGATCTGAAGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGA GGTAGACGTTACGATTTTTTTGGATGGTCAATATACGTC ATGGTACTTCGACATTTGGGGCCGTGGCACCTGGTC ACTGTCTCCTCAG
COV2- 194	9209	легкая	AATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG TACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAGGTCT AATCAGAGCCTCCTGTATGGTAATGGATACAACCTATT TGGATTGGTACCTGCAGAGACCAGGGCAGTCTCCACA GCTCCTAATCTTTTTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGG TCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGA

			TTTTACACTGAAAATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGAT GTGGGAATTTATTACTGCATGCAAGGTCAAGAGAATC CTCCAACCTTTTGGCCCTGGGACCAAAGTGGAGATCAA AC
COV2- 195	9210	тяжелая	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCGTGTACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGCCTCTCATT TATTAGTGGTGGTGGTGAAACCACAGACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACGGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCC CCGGACGCAACATTTCTGTGGTTCGGGGAGCCCTTCG GCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
	9211	легкая	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATG GTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTA CTGTCAGCAGTATAATAACTGGCGGACGTTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
CR3022	9212	тяжелая	CAGATGCAACTGGTGCAGAGCGGGACCGAGGTGAAA AAACCCGGCGAGTCCTTGAAGATTAGTTGCAAAGGTT CAGGTTATGGATTCATTACCTACTGGATAGGATGGGT AAGACAAATGCCAGGTAAAGGTTTGGAGTGGATGGG GATAATATACCCTGGGGATTCTGAGACAAGATACTCC CCCAGCTTCCAGGGTCAGGTAACCTATATCTGCAGATA AAAGTATAAACACTGCCTATCTTCAGTGGTCCTCACTG AAAGCATCTGACACTGCTATCTACTACTGTGCCGGAG GTAGTGGCATATCAACTCCAATGGACGTATGGGGTCA AGGGACAACCTGTCACCGTCTCC
	9213	легкая	TCTGTACTCTACAGCAGCATCAATAAAAATTACCTCG

			CATGGTATCAGCAAAAGCCAGGACAACCCCCAAACT TCTCATATATTGGGCAAGTACACGGGAGTCTGGCGTC CCCGATAGGTTTTCTGGTAGTGGGAGTGGTACTGACTT TACCCTTACCATATCATCACTTCAAGCCGAGGATGTCTG CTGTGTACTACTGCCAACAATATTATTCAACCCCTTAT ACATTCGGCCAGGGCACAAAGGTAGAAATTAAA
COV2- 122	9214	тяжелая	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTAGTCACTACTGGAGCT GGATTTCGGCAGCCCGCCGGAAGGGACTGGAGTGGG TCGGGCGTATCTATAACCAGTGGGAGCACCAACTACAA CCCCTCCCTCGAGCGTCGAGTCACCATATCACTAGGC ACGTCCAAGAACCAGTTCTACCTTGATCTGACCTCTGT GACCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA GATTCCTTGAGTGGTTCTTACCACTACTACTACGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCTCGGTCACCGTCTCC TCA
	9215	легкая	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGA CCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAG CAGTTCCAACATCGGAAGTAATTATGTTTACTGGTACC AGCACCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTA TAGGAATTATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGC CATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGGTGATTAT TATTGTGCAGTTTGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGG TGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 123	9216	тяжелая	CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCATTAGCTATACTATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACT TATATCATATGATGGATAACAATAAGTACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGCTGTATGTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCTGAGGACACGGCTCTGTATTACTGTGCGAGAGAA GGGAGCCCCGAGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA

			CCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9217	легкая	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGGGTCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGACTGTAAACAACAACCTAAACTGGCTCCAG CACAAACCGGGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATCATTG GTACATCTACCAGGGCCTCTGGTGTCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAGGATTATGCAATTTATT ACTGTCAACAGTATTATGAGTGGCCTCCGATCACCTA CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA
COV2- 124	9218	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCGGGGGGGTCCCGGAGACTCTCCTGTGGAGCCTC TGGATTCACCTTTACTAATCATTGGATGAGCTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA GCATAAAGCAAGATGGAGCTGAGAAATACTATGTGG ACTATCTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAATTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGTCGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTGCGAGAC GTATCACGATGGCACTGGCTGGTTGGGGTTGGGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAGAGTCTCC TCA
	9219	легкая	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTCGGAGTCTCTTGTCTAGGAATGGATACAACCTATTT GGATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCGTGATCTATTTGGGTCTTAATCGGGCCTCCGGGGT CCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG TTGGGGCTTTATTACTGCATGCAAGCTATGCAAGCTCCT CTCACTTTTCGGCCCCGGGGACCAAAGTGGAATCAAAC
COV2- 125	9220	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTACAATCTGGGTCTGAATTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGACTTC TGGATACACCTTCACTAGTTATGCTATAAATTGGGTGC GACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGATG GATCAACATCAACACTGGGAACCCAACGTATGCCCAG

			GGCTTCACAGGACGGGTTGACTTCTCCTTGGACACCTC TGTCAGCACGGCATATCTGCAGATCAGAAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATC GGGGTATAGCAGCTCGTCGGGGATACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
	9221	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 126	9222	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AGGCCTGGGTCTTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGGTG ATGGGGACACATTCAGCACATATGCCATCACCTGGGT GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG GAGGATCATCCCTGGCCTTGACCTGGTGGATAATCAA CAGAAGTTTCAGGACAGACTGACAATTACCGCGGACA AATCCACGACCACAGCCTACATGGAGCTGAGAAGCCT CAGATCTGAAGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGA GGTAGACGTTACGATTTTTTTGGATGGTCAATATACGTC ATGGTACTTCGACATTTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTC ACTGTCTCCTCAG
	9223	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG

COV2-127	9224	тяжелая	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCC GGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTACATTGGCTA TATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCA AGAACCAGTTATCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGC TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGGGTTT GACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
	9225	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCACTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2-128	9226	тяжелая	CAGGTGCAGCTTCAGCAGTGGGGCGCAGGACTTTTGA AGCCTTCGGAAACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCCAC GGTGGGTCCTTCAGTGGTCCCTACTGGACCTGGATCC GCCAGTCGCCAAGTCAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGA AATCGGTCCTCGTGGGATCACCTACTACAGCCCGTCC CTCGAGAGTCGAGTCACCATATCAGCAGACACGTCCA GGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGACGTCTGTGACCGC CGCGGACACGGCTGTCTATTACTGTGCGAGAGGCTTG GTTATTGGAAGAAGCAGCCTAAACTTTGACTCTTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9227	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTGAGAGTGTGAGTAGTAACCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA CGATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA

			CCATCAGCAAACCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTATA T TACTGTCAGCAGTATGCTCGGGCCCCGGACACCTTC GCCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
COV2- 129	9228	тяжелая	GAGGTGCAACTGGTGGAGGCTGGGGGAGGCCTGGTC AAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTACCTTCAGTGGCTATGCCATAAACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCGT CCATTAGTGGGAATAATAATGATATGTACTACGCAGA CTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAGCTCAGTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGTCGAGGACACGGCTATCTATTACTGTGCGAGAGA TAACTTAGCACTGGCTGGGGAGGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9229	легкая	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTG TGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTC CAGCCAGAGTCTTTTATACAGTTCCAACAATAGGGAC TACTTAGCTTGGTACCAACAGAAAGCAGGTCAGCCTC CTAAGTTGCTCTTTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTTCGGTGGCAGCGGGTCTGGGA CACATTTCACTCTCACCATCTACAACCTGCAGCCTGAA GATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGTATTTTAGTCC TCCGTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAAC
COV2- 130	9230	тяжелая	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCGTGTACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGCGTCTCATT TATTAGTGGTGGTGGTGAAACCACAGACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACGGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCC CCGGACGCAACATTTCTGTGGTTCGGGGAGCCCTTCG GCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
	9231	легкая	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG

			TGTCTCCAGGGGAAAGAGTCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGCCTCCTCATCTATG GTGCATCCACCAGGGCCACTGGTACCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGGGTTCACTCTCACC ATCACCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGGAGTTTATTA CTGTCAGCAATATAATAACTGGCGATTCACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGAGATCAAAC
COV2- 131	9232	тяжелая	GAGGTGCAGTTGTTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTGC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCGTCTTTAGCGACTATTCCATGAATTGGGTCC GCCTGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGCGTGGGTCTCTGT TGTTGGTGTGATGCCGTCACCAAATTCTATGAAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCAGAGACAACCTC CAAGAACACGATATATCTGCAAATGAACAACCTGAGA GCCGAAGACACGGCCGTATATCACTGTGCGAAAAGTC AGCCGGTGTCTCGCATGGGTGCTTCTTCGTCCGTTTG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CA
	9233	легкая	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTG TGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTC CAGCCAGAGTCTTTTATACAGTTCCAACAATAGGGAC TACTTAGCTTGGTACCAACAGAAAGCAGGTCAGCCTC CTAAGTTGCTCTTTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTTCGGTGGCAGCGGGTCTGGGA CACATTTCACTCTCACCATCTACAACCTGCAGCCTGAA GATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGTATTTTAGTCC TCCGTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAAC
COV2- 132	9234	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAGTAGTTATAGCATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTAGTAGTACTAGTAGTTACATATACTACGCAGAC TCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG

			CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGACGT AGGGCGGCAACTGGTACGGAGTTCTACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9235	легкая	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGG CCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAG CAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTAC CAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTT ATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCG ATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGG GCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTA TACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGTGCTGTG CTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 133	9236	тяжелая	CAGGCACACCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGAGGCACCTTCAACAGTCATGCCATCGGCTGGGTG CGACAGGCCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAA GGATCGTCCCTATCCGGAAGACCACAACCTTACGCACC GCAGTTACAGGGCAGACTCACGCTGACCGCGGACACA TCCACGAGCACACTGTACATGGAAGTGAAGTAGCCTGC GATCCGAGGACTCGGCCCCGGTATTACTGTGCGAGAGT CATTCTGTCTGGGAGGGGCTTTGACATCTGGGGCCAG GGATCCCTGGTTCGCCGTCTCCTCAG
	9237	легкая	GACATCCAAATGACCCAATCTCCTTCCGCCCTGGCTGC ATCTCTGGGAGACAGAGTCATCATCACTTGCCAGGCG AGTCACGACATTGGTCACAATTTAAATTGGTATCAGC AGAGACCAGGGGAAGCCCCCTCAGCTCCTGATCTACGA TGTATCCAATTTGCAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCTTTGGATTTGGGACAAATTTTACTTTACCAT CAGCGGCCTGCAGTCTGAAGATATCGGAACATATTAC TGTC AACAGTATGATAGTATTTTTGGCCCAGGGACCA AGTTGGAGATCAAAC
COV2- 134	9238	тяжелая	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGAGGCACCTTTAGCAGCTATGCTTTCAGTTGGGTGC

COV2-135			GACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA GGATCATCCTTATTCTTGGTATAACAGACTACGCACCG AAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACAAAT CCACGAGCACAGTGTACATGGAGGTGAGCAGCCTGAG ATCGGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA AGGCCAAGAGACCCCTCCAGTAACTACGTTGCCTACT ACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCTCGGTAC CGTCTCGTCA
	9239	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTACCACCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAAGCAGGGAAAGCCCCCTAACCTCCTGATCTATGC TCCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGGAACTTACTA CTGTCAGCAGAGTTACAGTAGTCCGTTCCTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
	9240	тяжелая	CAAGTGCAGCTCCAGCAGTCGGGGCCAGGACTGGTGA GGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACGTGCGGTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGCAGTCCTAATTGGTGGAGTTGGG TCCGCCAGGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG CGAAGTCTATCCTACTGGGAACACCTACTACAACCCG TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCAATAGAGGAGT CGAAGAACGAGTTCTCCCTGAACTTGAGCTCTGTGAC CGCCGCAGACATGGGCATTTATTACTGTGCGAGAGGC GTCGTGGGAGCAAGCGACTTCTATTATTACGGTATGG ACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTACCGTCTCCTC A
	9241	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTTGGGGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTGAAACCATTAGTAATTTTTTAAATTGGTATCTCCA ACGACCAGGGAAAGCCCCCTCAGGTCCTCATCTATTCT GCAGCCCGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCC GTGCCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CACCAGTCTGCAACTTGAAGATTTTGGAGTTTATTACT

			GTCAACAGAGTTTCAATACCCCTCGGACGTTCGGCCA AGGGACCAGGGTGGAGATCAAA
COV2- 136	9242	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAACTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9243	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTGAGAGTGTGAGTAGTAACTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA CGATGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAAACCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTATA TACTGTCAGCAGTATGCTCGGGCCCCGGACACCTTC GCCCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
COV2- 137	9244	тяжелая	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTCTTGA AGCCTGCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCCAT GGTGGGTCCTTCACTGATTCTACTGGAGTTGGATCCG CCAGACCCCCGGGCAGGACTGGAGTGGCTTGGGGA AGTCAATCATAGTGGAAGCACCAACTACAGCCCGTCC CTCAAGACTCGAGTCGCCATATCAATAGACACGTCCA AGAACCAGGTCTCCCTCAGGCTGACCTCTGTGAGCGC CGCGGACACGGCTGTCTATTATTGTGCGAGAGGAATG GCCGTTCTGGGGGAGACAGCTCTACTTACTCGGGGGCT ATGACCTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG
	9245	легкая	GAAGTTGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTCTACATCAACTTAGCCTGGTACCAG

			CAGAAACCTGGCCAGCCTCCCAGGCTCCTCATCTATG GTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGGAGTCTGAAGATTTTGGAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAATCACTGGCGGACGTTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
COV2- 138	9246	тяжелая	TCCCAGCTGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTCGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACGTGCACTGTATTT GGTGACTCCATCTATGGTTACTACTGGACTTGGATCCG GCAGCCCCCAGGGAGGGGACTGGAGTGGATTGGGTCT GTCTATCACAGTGGCAGCACCAACTACAACCCCTCCC TCATGAGTCGAGTCACCATATCAGTGGACACGTCCGA GAAGCAGTTCTCCCTGAAGGTGACTTCTGTGACCGGT GCGGACACGGCCGTATATTTTGTGCGAGAGGGCTGG CTGGCGGGGGTTATTTTGACGCCTGGGGCCAGGGAAA CCTGGTCGCCGTCTCCTCAG
	9247	легкая	GACGTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCG AGTCCGGGCATTAACACTTATTTAGCCTGGTATCAGC AGAAGCCAGGGCAAGTTCCTGACCTCCTGATCTATGG TGCATCCACCTTGCGATCTGGGGTCCCGTCTCGGTTCA GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCTTGAAGATGTTGCAACTTATTAC TGTCAGGCTTATTACGTTGGCCTCGGTACTTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
COV2- 139	9248	тяжелая	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGAGTGGTA CGGCCTGGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGGCT CTGGATTCCCCTTTGGTGGCTATGGCATGAGTTGGGTC CGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTG GAATTAATTGGAGTGCTGATCGAAGAGTTTATGCAGA CTTTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACTAC CCCAAGAAGTCTGTGTCCTTGCAAATGGACAATCTCA GAGCCGAGGACACGGCCCTCTATTATTGTGCGAGAGA GCGGACCTCTCGCCGTGACTTTGACTTCTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCAACGTCTCCTCAG

	9249	легкая	TCCTTTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGTCAGTGGC TCCAGGACAGACGGCCAGGATTCCCTGTGCGAAAAAT TATCGTGGAAGTCAGACTGTGCACTGGTACCAGCGGA AGCCAGGCCAGGCCCTGTCTTGGTCATCAATTCTGAT GACGACCGGCCCTCAGGGATCTCTGAGCGATTCTCTG GCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAG CAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGT CAGGTGTGGGATCCCAGTTCTGATCAAGCGCTATTCTG CCGGAGGGACCACGCTGACCGTCCTA
COV2-140	9250	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTTACTAGTTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAAGACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGACGATTCACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAGCAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATCTCGGCAGTGGCTCGTACCACCTCTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9251	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2-141	9252	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTACAATCTGGGTCTGAATTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGACTTC TGGATACACCTTCACTAGTTATGCTATAAATTGGGTGC GACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGATG GATCAACATCAACACTGGGAACCCAACGTATGCCAG GGCTTCACAGGACGGGTTGACTTCTCCTTGGACACCTC TGTCAGCACGGCATATCTGCAGATCAGAAGCCTAAAG

			GCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATC GGGGTATAGCAGCTCGTCGGGGATACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
	9253	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTACCACCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAAGCAGGGAAAGCCCCCTAACCTCCTGATCTATGC TCCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGGAACCTACTA CTGTCAGCAGAGTTACAGTAGTCCGTTCACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
COV2- 142	9254	тяжелая	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGAGTGGTA CGGCCTGGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGGCT CTGGATTCCCCCTTGGTGGCTATGGCATGAGTTGGGTC CGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTG GAATTAATTGGAGTGCTGATCGAAGAGTTTATGCAGA CTTTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACTAC CCCAAGAAGTCTGTGTCCTTGCAAATGGACAATCTCA GAGCCGAGGACACGGCCCTCTATTATTGTGCGAGAGA GCGGACCTCTCGCCGTGACTTTGACTTCTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9255	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 143	9256	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTTACTAGTTATTGGATGAACTGGGTCC

COV2-144			GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAAGACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGACGATTCACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAGCAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATCTCGGCAGTGGCTCGTACCACCTCTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9257	легкая	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGG CCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAG CAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTAC CAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATTT ATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCG ATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGG GCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTA TACTGCGGAACATGGGATAACAGCCTGAGTGCCTGG GTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
	9258	тяжелая	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT GGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCC GGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTACATTGGCTA TATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCC CTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCA AGAACCAGTTATCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGC TGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGGGTTT GACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
	9259	легкая	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTTTGAT GCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTTCT GTCAGCAGCGTAGCAGCTGGCAGGGGATCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

COV2-145	9260	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTTAAGATTTCTGCAAGACTTCT GGATACAATTTCACTAATCATCCTATAAATTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG GATCAACACCAACACTGGGAACCCAACGTATGGCCAG GCCTTCACAGGACGATTTGTCTTCTCCTTTGACACCTC TGTCGGCACGGCATATCTGCACATCAGCGGCCTGCAG CCTGGAGACACTGCCTTCTATTACTGTGTGAGAGAGG ACCTGAGACTTAGACAGGTGTGGTGGCGGTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
	9261	легкая	GAGATCCAGATGACCCAGTCACCATCCTCCCTGTCTG CCTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATTTCTTGTCTGGGC AAGTCAGAGCGTCGGCGGTCAATTAAATTGGTATCAG CAGAAACCGGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCCACG CTGCTTCCAGTTTAGAAGGTGGGGTCCCTTCACGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCA TCACCAACCTTCAGCCTGAAGATTTTGC GACTTACTTC TGCCAGCAGAGTCGCAACTCCCCTGCGACGTTCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAGATGAAAC
COV2-146	9262	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG TTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG AAAACTGGGGATAGTCGGTGATGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAG
	9263	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCG AGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGA TGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTC

			AGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTA CTGTCAACAGTATGATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
COV2- 147	9264	тяжелая	TCCCAGCTGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTCGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACGTGCACTGTATTT GGTGACTCCATCTATGGTTACTACTGGACTTGGATCCG GCAGCCCCCAGGGAGGGGACTGGAGTGGATTGGGTCT GTCTATCACAGTGGCAGCACCAACTACAACCCCTCCC TCATGAGTCGAGTCACCATATCAGTGGACACGTCCGA GAAGCAGTTCTCCCTGAAGGTGACTTCTGTGACCGGT GCGGACACGGCCGTATATTTTGTGCGAGAGGGCTGG CTGGCGGGGGTTATTTTGACGCCTGGGGCCAGGGAAA CCTGGTCGCCGTCTCCTCAG
	9265	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCACTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 148	9266	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AGGCCTGGGTCTTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGGTG ATGGGGACACATTCAGCACATATGCCATCACCTGGGT GCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG GAGGATCATCCCTGGCCTTGACCTGGTGGATAATCAA CAGAAGTTTCAGGACAGACTGACAATTACCGCGGACA AATCCACGACCACAGCCTACATGGAGCTGAGAAGCCT CAGATCTGAAGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGA GGTAGACGTTACGATTTTTTGGATGGTCAATATACGTC ATGGTACTTCGACATTTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTC ACTGTCTCCTCAG
	9267	легкая	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG

			TGTCTCCAGGGGAAAGGGTCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGACTGTAAACAACAACCTAAACTGGCTCCAG CACAAACCGGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATCATTG GTACATCTACCAGGGCCTCTGGTGTCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAGGATTATGCAATTTATT ACTGTCAACAGTATTATGAGTGGCCTCCGATCACCTA CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA
COV2- 149	9268	тяжелая	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGATACACCTTCACCGACTACTACATGCACTGGGTG CAACAGGCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGA CTTGTTGATCCTGAAGATGGTGAAACAATATACGCAG AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACAC GTCTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAACAG TGTCCAGGTGGTACTACTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
	9269	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCTTACACTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2- 150	9270	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCGTGTGCAGCCTC TGGTTTTAACCTCAGCAACTATGCTATGCACTGGGTCC GCCAGGCATCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCACT TATATCATACGATGGAAGTATTAAATATTACACAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTACCGTCTCCGGGGACAATT CCAAGAACACACTGTTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCG ACCTGACGACTCGGCTCTTTATTACTGTGTGAGGGGC

			GGTGTCAAGTGGCCCAAATTCTTTTGATATGTGGGGCC AAGGGACAACGGTCACCGTCTCTTC
	9271	легкая	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACGT GAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGG CGCCTAATCTATCAGGTTTCTATCCGGGCCTCTGGGGT CCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGAT TTCGCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATG TTGGGATTTATTATTGCATGCAAGGTACACACTGGCC GGTGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA AC
COV2- 151	9272	тяжелая	GAGGTGCAGTTGTTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTGC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCGTCTTTAGCGACTATTCCATGAATTGGGTCC GCCTGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGCGTGGGTCTCTGT TGTTGGTGTGATGCCGTCACCAAATTCTATGAAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTACCATTTCCAGAGACAACCTC CAAGAACACGATATATCTGCAAATGAACAACCTGAGA GCCGAAGACACGGCCGTATATCACTGTGCGAAAAGTC AGCCGGTGTCTCGCATGGGTGCTTCTTCGTCCGTTTG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CA
	9273	легкая	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTG TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAAGC AGCAATGACGTCGGTCGTTATAACTATGTCTCATGGT ACCAACATCACCCAGGCAAAGCCCCAGACTCATGAT TTCTGAGGTTCGTTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAT CGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCT GACCGTCTCTGGACTCCAGGCTGAAGATGAGGCTGAT TATTACTGCAGCTCATATGGAGGCAACAACATTTTACT ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 152	9274	тяжелая	CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCATTAGCTATACTATGCACTGGGTCC

COV2-153			GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACT TATATCATATGATGGATAACAATAAGTACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGCTGTATGTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCTGAGGACACGGCTCTGTATTACTGTGCGAGAGAA GGGAGCCCGGAGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9275	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
	9276	тяжелая	GAGATGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTAGTTC AGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGTACTGGGTCC GCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGTGTGGGTCTCACG TATTAAGCCTGATGGGACTGGCACAAGTTACGCGGAC TCCGTGAGGGGGCCGATTCACCGTCTCCAGAGACAACG CCAAGAACACGCTGAATCTGCAAATGAACAGTCTGAG AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGTGGCCTAC AACTGGAACCTACGACTTCTGCTGGGGCCAGGGAACCC TGGTAACCGTCTCCGCAG
	9277	легкая	GATGTTACTGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCTTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACTT GAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGG CGCCTAATTTATCAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGGGT CCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGAT TTCACACTGACAATTAGCAGGGTGGAGGCTGAAGATG TTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTTCACTGGCCA TTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGTGATATCAAAC

COV2-154	9278	тяжелая	GAGGTGCAATTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCGGGGGGGTCCCTGAGGCTCTCCTGTTTCAGCCTC TGGATTCAGTTACAGTAATTATTGGATGACTTGGGTCC GACAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACCTAAGACGAGATGGAAGTGTGGAGCACTATGTGGA CTCTGTGAGGGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAAGTCCCTGTATCTACAAATGGACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA TTTAAGTCCCGGCGGTTTGGGGGCCTATTACGATGTTT TTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTC TTCAG
	9279	легкая	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTTTGGGAGACAGAATCTCCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTGGAATGAGTTGGGCTGGTATCAGC AGAAACCAGGTAAAGCCCCTAGACTCCTCATCTATGC TGGTTCCACTTTACAAGGTGGAGTCCCACCAAGGTTC AGCGGCTCTGGATCTGGCACAGATTTCACTCTCACCAT AAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATTTTGCAACATATTAT TGTCTGCAAGATTACGCCTACCCTCGGACGTTTCGGCCC AGGGACCAAGGTGGAAGTCAAAC
COV2-155	9280	тяжелая	GAGGTGCAGTTGTTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTGC AGCCTGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCGTCTTTAGCGACTATTCCATGAATTGGGTCC GCCTGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGCGTGGGTCTCTGT TGTTGGTGTGATGCCGTCACCAAATTCTATGAAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTACCATTTCCAGAGACAACCTC CAAGAACACGATATATCTGCAAATGAACAACCTGAGA GCCGAAGACACGGCCGTATATCACTGTGCGAAAAGTC AGCCGGTGTCTCGCATGGGTGCTTCTTCGTCGGTTTG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CA
	9281	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA

			TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCTTACACTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2- 156	9282	тяжелая	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGC TATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGAT CAACACATGGTTCGGGGAGCTATAGGCTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9283	легкая	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATG GTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTA CTGTCAGCAGTATAATAACTGGCGGACGTTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
COV2- 157	9284	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9285	легкая	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCTGTGTCTGC

			ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCG AGTCAGGGTATTAACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTAT TGTC AACAGGCTCACAGTTTCCCAATCACCTTCGGCCA AGGGACACGACTGGAGATTAAAC
COV2- 158	9286	тяжелая	GAGGTGCAGTTGTTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGTGC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCGTCTTTAGCGACTATTCCATGAATTGGGTCC GCCTGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGCGTGGGTCTCTGT TGTTGGTGTGATGCCGTCACCAAATTCTATGAAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCAGAGACAACCTC CAAGAACACGATATATCTGCAAATGAACAACCTGAGA GCCGAAGACACGGCCGTATATCACTGTGCGAAAAGTC AGCCGGTGTCTCGCATGGGTGCTTCTTCGTGCGTTTG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CA
	9287	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 159	9288	тяжелая	CAGGTGCAACTGGTACAATCCGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTC TGGATTCACCTTCAGTAATTATGCTATGCACTGGGTCC GCCAGGGCCCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGGGGCAG TTATATCATATGACGGAACCTATTACACTCTATGAAGA CTCCATGAGGGGGCCGCTTCACCATCTCCAGAGACAAT TCCAGGGACACCCTGTATCTGCAAATGAATAGTCTGC

			GACCTGATGACACGGCTGTATATTACTGTGGGAGAGA CCTCTCTGGGGGGGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA
	9289	легкая	CAGTCTGCCCTGACTCAGGCTCGCTCAGTGTCCGGGTC TCCTGGACAGTCAGTCACCGTCTCCTGCACTGGAAGC AGCAATGATGTTGGTGGTCATAACTATGTCTCCTGGTA CCAGCATAGCCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCATTATT TATGATGTCACTAAACGGCCCTCTGGGGTCCCTGATC GCTTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCGACACGGCCTCCCTG ACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGACGATGAAGGTGATT ATTACTGCTGCTCATATAAGAGTACTTACGACTATGTC TTCGGAAGTGGGACCACGGTCTCCGTCCT
COV2- 160	9290	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAGTATCTATGCTATCCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGATGGCAG TTATATCATATGATGGAAATAATCAATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAACTGACGACACGGCTGTCTATTACTGTGCGAGGAG CGAGGGAGGGGGTTACCATGATGCTTTTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAG
	9291	легкая	CAGCTTGTGCTGACTCAATCGCCCTCTGCCTCTGCCTC CCTGGGAGCCTCGGTCAAACCTCACCTGCACTCTGAGC AGTGGGCACAGCAGCTACGCCATCGCGTGGCATCAGC AGCAGCCAGAGAAGGGCCCTCGGTACTTGATGAAGCT TAACAGTGATGGCAGCCACAACAAGGGGGACGGGAT CCCTGATCGCTTCTCAGGCTCCAGCTCTGGGGCTGAGC GCTACCTACCATCTCCAGCCTCCAGTCTGAGGATGA GGCTGACTATTTCTGTCAGACCTGGGGCACTGGCATT ACGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 161	9292	тяжелая	CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCATTAGCTATACTATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACT

			TATATCATATGATGGATAACAATAAGTACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGATTTACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGCTGTATGTGCAAATGAACAGCCTGAG AGCTGAGGACACGGCTCTGTATTACTGTGCGAGAGAA GGGAGCCCGGAGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9293	легкая	TCCTTTGAGCTGACACAGCCACCCTCGCTGTCAGTGTC CCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT GCATTGTCAAAGCAATTTACTTATTGGTACCAGCAGA AGCCAGGCCAGGCCCCTGTGTTGGTGATTTATAAAGA CAGTGAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCT GGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCA GTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTG TCAATCAGCACACAGCAGTGGTTTTTATCGTGTGGTAT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
COV2- 162	9294	тяжелая	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCGTGTACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGCGTCTCATT TATTAGTGGTGGTGGTGAAACCACAGACTACGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGTTGTATCTGCAAATGAACGGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCC CCGGACGCAACATTTCTGTGGTTCGGGGAGCCCTTCG GCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
	9295	легкая	GAAATAGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTG TGTCTCCAGGGGAAAGGGTCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGACTGTAAACAACAACCTAAACTGGCTCCAG CACAAACCGGGCCAGGCTCCCAGGCTCGTCATCATTG GTACATCTACCAGGGCCTCTGGTGTCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAGGATTATGCAATTTATT ACTGTCAACAGTATTATGAGTGGCCTCCGATCACCTA CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA

COV2-163	9296	тяжелая	CAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AGGCCTGGGTCTTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGGTG ATGGGGACACATTCAGCACATATGCCATCACCTGGGT GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG GAGGATCATCCCTGGCCTTGACCTGGTGGATAATCAA CAGAAGTTTCAGGACAGACTGACAATTACCGCGGACA AATCCACGACCACAGCCTACATGGAGCTGAGAAGCCT CAGATCTGAAGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGA GGTAGACGTTACGATTTTTTTGGATGGTCAATATACGTC ATGGTACTTCGACATTTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTC ACTGTCTCCTCAG
	9297	легкая	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGACTG TGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGTC CAGCCAGAGTCTTTTATACAGTTCCAACAATAGGGAC TACTTAGCTTGGTACCAACAGAAAGCAGGTCAGCCTC CTAAGTTGCTCTTTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCC GGGGTCCCTGACCGATTTCGGTGGCAGCGGGTCTGGGA CACATTTCACTCTCACCATCTACAACCTGCAGCCTGAA GATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAGTATTTTAGTCC TCCGTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAAC
COV2-164	9298	тяжелая	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTCATCTTTAGTAACTTTTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATACAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCACAGACCT CGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAC AACACGGTGACTACGACTGGTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
	9299	легкая	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA

			TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCTTACACTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
COV2- 165	9300	тяжелая	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCC AGCCTGGGGGGTCCCTGACACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGTTTGACCATTAGAACTATTGGATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCA ACATGGAAGAAGATGGAAGTGAGAAAACTATGTGG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACGA CGCCAAGAACTCACTATATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTACGAGAG ATCCCGGTCCCGGGGATTTTTCGTGGGGCCAGGGAAC CGTGGTAACCGTCTCCTCAG
	9301	легкая	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCAGTGTCAAGTGT CCCCAGGACAGACGGCCAGGATCATCTGCTCTGGAGA TGCATTGCCAAAGCAAAATGCTTATTGGTACCAGAAG AAGCCAGGCCAGGCCCTGTGTTGGTGATATTTAAAG ACAGTGAGAGGCCCTCAGGCATCCCTCAGCGATTCTC TGGCTCCAGCTCGGGGACAACAGTCACGTTGACCATC AGTGGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACT GTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG

**ТАБЛИЦА 2 - БЕЛКОВЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ
ВАРИАБЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ АНТИТЕЛА**

Клон	Seq ID	Цепь	Вариабельная область последовательности
COV2- 166	9302	тяжелая	QVQLVQSGSELQKPGASVKVSCASGNTFPTYDMNWV RQAPGQGLEWMGWINTNTGSPTYAQGLPGRFVFSLDTS VSTAYLEISLKAEDTAVYYCAREGYHYGMDVWGQGT TVTVSS
	9303	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDINNYLAWFQQK PGKAPKSLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQQYRSYPRTFGQGKLEIK

COV2-167	9304	тяжелая	QAHLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSHAIGWVR QAPGQGLEWMGRIVPIRKTTTYAPQLQGRLTLTADTSTS TLYMELSSLRSEDSARYYCARVILSGRGFDIWGQGSLSVA VSS
	9305	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYYVVFSGGGTKLTVL
COV2-168	9306	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVR QAPGKGLEWVANIQDQSEKYYYVDSVKGRFTISTDLAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGG GTLVTVSS
	9307	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYYVVFSGGGTKLTVL
COV2-169	9308	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVR QAPGKGLEWVANIQDQSEKYYYVDSVKGRFTISTDLAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGG GTLVTVSS
	9309	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDINNYLAWFQQK PGKAPKSLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQQYRSYPRTFGQGTKLEIK
COV2-170	9310	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAVYWVR QAPGKGLECVSFISGGGETTDYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNGLR AEDTAVYYCAKSPDATFLWFGEFPGYW GQGTLVTVSS
	9311	легкая	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASESVSSNYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISKLEP EDFAVYYCQQYARAPDTFAQGTRLEIK
COV2-171	9312	тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPNPMVLAYFDYWGG GTLVTVSS
	9313	легкая	QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSYYP SWYQ QTPGQAPRTLIIYSTNTRSSGVPDRFSGSILGNKAALTITG

			AQADDES DY YC V L Y M G S G I W V F G G G T K L T V L
COV2-172	9314	тяжелая	EVQLLES G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A V Y W V R Q A P G K G L E C V S F I S G G G E T T D Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N G L R A E D T A V Y Y C A K S P D A T F L W F G E P F G Y W G Q G T L V T V S S
	9315	легкая	S Y E L T Q P P S V S V S P G Q T A R I I C S G D A L P K Q N A Y W Y Q K K P G Q A P V L V I F K D S E R P S G I P Q R F S G S S S G T T V T L T I S G V Q A E D E A D Y Y C Q S A D S S G T Y V V F G G G T K L T V L
COV2-173	9316	тяжелая	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F N L S N Y A M H W V R Q A S G K G L E W V S L I S Y D G S I K Y Y T D S V K G R F T V S G D N S K N T L F L Q M N S L R P D D S A L Y Y C V R G G V S G P N S F D M W G Q G T T V T V S S
	9317	легкая	S Y E L T Q P P S V S V S P G Q T A R I I C S G D A L P K Q N A Y W Y Q K K P G Q A P V L V I F K D S E R P S G I P Q R F S G S S S G T T V T L T I S G V Q A E D E A D Y Y C Q S A D S S G T Y V V F G G G T K L T V L
COV2-174	9318	тяжелая	EVQLVES G G G L V Q P G G S L T L S C A A S G L T I R N Y W M N W V R Q A P G K G L E W V A N M E E D G S E K N Y V D S V K G R F I I S R D D A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R D P G P G D F S W G Q G T V V T V S S
	9319	легкая	E I V L T Q S P A T L S V S P G E R V T L S C R A S Q T V N N N L N W L Q H K P G Q A P R L V I I G T S T R A S G V P A R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q S E D Y A I Y Y C Q Q Y Y E W P P I T Y G Q G T R L E I
COV2-175	9320	тяжелая	Q V Q L Q Q S G P G L V R P S G T L S L T C G V S G G S I S S P N W W S W V R Q A P G K G L E W I G E V Y P T G N T Y Y N P S L K S R V T I S I E E S K N E F S L N L S S V T A A D M G I Y Y C A R G V V G A S D F Y Y Y G M D V W G Q G T A V T V S S
	9321	легкая	E I V M T Q S P D S L T V S L G E R A T I S C K S S Q S L L Y S S N N R D Y L A W Y Q Q K A G Q P P K L L F Y W A S T R E S G V P D R F G G S G S G T H F T L T I Y N L Q P E D V A V Y F C Q Q Y F S P P Y T F G Q G T K L E I K
COV2-176	9322	тяжелая	Q V Q L Q E S G P G L V K P S Q T L S L N C S V S G D S I S R S D Y H W S W I R Q H P G K G L E W I G Y I Y N N G D T Y Y N P S L K S R V T M S V D T S K N E F S L K L T S V T A A D T A V Y Y C A R D G Y A G N S E A L D Y W G Q G T L V T V S
	9323	легкая	E I V L T Q S P A S L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V T N Y L A W Y Q Q R

			PGQAPRLLIYQTSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPLEDFAFYYCQQRSHRPGGITFGQGTRLEIK
COV2-177	9324	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVRQAPGKGLEWVANIQDQSEKYYVDSVKGRFTISTDLAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQGTLVTVSS
	9325	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDIATYYCQQYDNLPLTFGPGTKVDIK
COV2-178	9326	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVRQAPGKGLEWVANIQDQSEKYYVDSVKGRFTISTDLAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQGTLVTVSS
	9327	легкая	EIVMTQSPDSLTVSLGERATISCKSSQSLLYSSNNRDYLA WYQQKAGQPPKLLFYWASTRESGVDPDRFGGSGSGTHFTLTINLQPEDVAVYFCQQYFSPPYTFGQGTKLEIK
COV2-179	9328	тяжелая	EVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASKFTFSTYHNMNWIAPGKGLEWVSAISADSTVTYADSVRGRFIISRDNDKNSLYLQMNGLRVDDLAVYYCARGRARGSDHTGFDSWGQGTLVTVSS
	9329	легкая	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSLLHRNGYNILDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLQTPPYTFGQGTKLEIK
COV2-180	9330	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVRQAPGKGLEWVANIQDQSEKYYVDSVKGRFTISTDLAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQGTLVTVSS
	9331	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSITTYLNWYQQKAGKAPNLLIYAPSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFGTYCQQSYSSPFTFGPGTKVDIK
COV2-181	9332	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVRQAPGKGLEWVANIQDQSEKYYVDSVKGRFTISTDLAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQGTLVTVSS

	9333	легкая	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCLASQTVNNNLNLWLQHK PGQAPRLVIIGTSTRASGVPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDYAIYYCQQYYEWPPITYGQGRLEI
COV2-182	9334	тяжелая	QVQLQQSGPGLVRPSGTLSTCGVSGGSISSPNWWSWV RQAPGKGLEWIGEVYPTGNTYYNPSLKSRTISIEESKNE FSLNLSSVTAADMGIYYCARGVVGASDFYYYGMDVWG QGTAVTVSS
	9335	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFSGGKTLTVL
COV2-183	9336	тяжелая	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQP PGKGLEIYIGYIYYSGSTNYYNPSLKSRTISVDTSKNQLSL KLRSVTAADTAVYYCARGFDYWGQGTLLTVSS
	9337	легкая	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGTSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVFYFCQQYGNPWTFGGKTKVEIK
COV2-184	9338	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9339	легкая	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQK GQAPRLLIFDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYFCQQRSSWQGITFGGKTKVEIK
COV2-185	9340	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVR QAPGKGLEWVANIQQDGSEKYYVDSVKGRFTISTDLAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQ GTLTVTVSS
	9341	легкая	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQK GQAPRLLIFDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYFCQQRSSWQGITFGGKTKVEIK
COV2-186	9342	тяжелая	QVQLQQSGPGLVRPSGTLSTCGVSGGSISSPNWWSWV RQAPGKGLEWIGEVYPTGNTYYNPSLKSRTISIEESKNE FSLNLSSVTAADMGIYYCARGVVGASDFYYYGMDVWG QGTAVTVSS

	9343	легкая	EIVLTQSPATPSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIFDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSESE DFGTYYCQQYNHWRTFGQGTKVEIK
COV2-187	9344	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9345	легкая	EIVMTQSPDSLTVSLGERATISCKSSQSLLYSSNNRDYLA WYQQKAGQPPKLLFYWASTRESGVPDRFSGSGSGTHFT LTIYNLQPEDVAVYFCQQYFSPPYTFGQGTKLEIK
COV2-188	9346	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVR QAPGKGLEWVANIQQDGSEKYYVDSVKGRFTISTDLAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQ GTLVTVSS
	9347	легкая	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASESVSSNYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISKLEP EDFAVYYCQQYARAPDTFAQGTRLEIK
COV2-189	9348	тяжелая	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFINYAINWVR QAPGQRLEYMGGIPLLGVANYTQRFQGRVTMTADRST STAYMELSNLAIEDTAVYYCAREYSSSRPLFYTYNYGM DVWGQGTTVTVSS
	9349	легкая	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQGLLHGDGKTYLY WFLQKAGQPPQLLIYEVSNNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGIYYCMQSVHLPYTFGQGTKLEIK
COV2-190	9350	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9351	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGEKYACWYQQKP GQSPVLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA VDEADYYCQAWDYTTVFSGGKLTVL
COV2-191	9352	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV

			TVSS
	9353	легкая	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK
COV2-192	9354	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9355	легкая	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIFDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQYRSYPRTFGQGTKLEIK
COV2-193	9356	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9357	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSITTYLNWYQQK AGKAPNLLIYAPSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE EDFGTYCQQSYSSPFTFGPGTKVDIK
COV2-194	9358	тяжелая	QVQLEQSGAEVKRPGSSVKVSCKGDGDTFSTYAITWVR QAPGQGLEWMGRIIPGLDLVDNQQKFQDRLTITADKSTT TAYMELRSLRSEDVAVYYCARGRRYDFLDGQYTSWYF DIWGRGTLVTVSS
	9359	легкая	NIVMTQSPLSLPVTPGEPASMSCRSNQSLLYGNGYNYLD WYLQRPQGSPQLLIFLGSNRRASGVDPDRFSGSGSGTDFTL KINRVEAEDVGIYYCMQGQENPPTFGPGTKVEIK
COV2-195	9360	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAVYWVR QAPGKGLECVSFISGGGETTDYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNGLR AEDTAVYYCAKSPDATFLWFGEFPGYW GQGT LVT VSS
	9361	легкая	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQS EDFAVYYCQQYNNWRTFGQGTKVEIK
CR3022	9362	тяжелая	QMQLVQSGTEVKKPGESLKISCKGSGYGFITYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSETRYSPSFQGQVTVISADKSINT

			AYLQWSSLKASDTAIYYCAGGSGISTPMDVWGQGTTVT VS
	9363	легкая	SVLYSSINKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFG QGTKVEIK
COV2- 122	9364	тяжелая	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGSHYWSWI RQPAGKGLEWVGRIYTSGSTNYPNPSLERRVTISLGTSKN QFYLDLTSVTAADTAVYYCARDLSGSYHYYYGMDVW GQGTSVTVSS
	9365	легкая	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQHL PGTAPKLLIYRNYQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLR SEDEGDYYCAVWDDSLSGWVFGGGTKLTVL
COV2- 123	9366	тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYTMHWVR QAPGKGLEWVALISYDGYNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYVQMNSLRAEDTALYYCAREGSPEAFDYWGQGTL VTVSS
	9367	легкая	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSRASQTVNNNLNWLQHK PGQAPRLVIIGTSTRASGVPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDYAIYYCQQYYEWPPITYGQGRLEI
COV2- 124	9368	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSRRLSCGASGFTFTNHWMSWV RQAPGKGLEWVASIKQDGAEKYYVDYLKGRFTISRDNK KNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCARRITMALAGWGWGM DVWGQGTTVRVSS
	9369	легкая	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSRSLLSRNGYNYLDW YLQRPGQSPQLVIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGLYYCMQAMQAPLTFGPGTKVEIK
COV2- 125	9370	тяжелая	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKTSGYTFTSYAINWVR QAPGQGLEWIGWININTGNPTYAQGFTGRVDFSLDTSVS TAYLQIRSLKAEDTAVYYCARDRGIAARRGYYYYGMD VWGQGTTVTVSS
	9371	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFVGGGTKLTVL
COV2-	9372	тяжелая	QVQLEQSGAEVKRPGSSVKVSCKGDGDTFSTYAITWVR

126			QAPGQGLEWMGRIIPGLDLVDNQQKFQDRLTITADKSTT TAYMELRSLRSED TAVYYCARGRRYDFLDGQYTSWYF DIWGRGTLVTVSS
	9373	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAYWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYYVVFSGGGTKLTVL
COV2- 127	9374	тяжелая	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQP PGKGLEIYIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQSL KLRSVTAADTAVYYCARGFDYWGQGTLVTVSS
	9375	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAYWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYYVVFSGGGTKLTVL
COV2- 128	9376	тяжелая	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVHGGSFSGPYWTWIR QSPSQGLEWIGEIGPRGITYYSPSLESRTISADTSRNQFS LRLTSVTAADTAVYYCARGLVIGRSSLNFDSWGQGTLV TVSS
	9377	легкая	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASESVSSNYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISKLEP EDFAVYYCQQYARAPDTFAQGTRLEIK
COV2- 129	9378	тяжелая	EVQLVEAGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSGYAINWVR QAPGKGLEWVSSISGNNNDMYADSVKGRFTISRDNAL SSVFLQMNSLRVEDTAIYYCARDNLALAGEDYWGQGTL VTVSS
	9379	легкая	EIVMTQSPDSLTVSLGERATISCKSSQSLLYSSNNRDYLA WYQQKAGQPPKLLFYWASTRESGVLPDRFGSGSGTHFT LTIYNLQPEDVAVYFCQQYFSPPYTFGQGTKLEIK
COV2- 130	9380	тяжелая	EVQLLESAGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAVYWVR QAPGKGLECVSFISGGGETTDYADSVKGRFTISRDNAL TLYLQMNSLRVEDTAIYYCAKSPDATFLWFGEFPGYW GQGTLVTVSS
	9381	легкая	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSKRASQSVSSNVAWYQQK PGQAPSLLIYGASTRATGTPARFSGSGSGTGFTLTITSLQS EDFGVYYCQQYNNWRFTFGPGTKVEIK
COV2-	9382	тяжелая	EVQLLESAGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFSIDYSMNWVR

131			LAPGKGLAWVSVVGVDVTKFYEDSVKGRFTISRDNK NTIYLQMNNLRAEDTAVYHCAKSQPVSRMGRFFVGLDV WGQGTTVTVSS
	9383	легкая	EIVMTQSPDSLTVSLGERATISCKSSQSLLYSSNNRDYLA WYQQKAGQPPKLLFYWASTRESGVDPDRFGGSGSGTHFT LTIYNLQPEDVAVYFCQQYFSPPYTFGQGTKLEIK
COV2- 132	9384	тяжелая	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVR QAPGKGLEWVSSISSTSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARRRAATGTEFYFDYWGQG TLVTVSS
	9385	легкая	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTWDSSLSAVLFGGGTKLTVL
COV2- 133	9386	тяжелая	QAHLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSHAIGWVR QAPGQGLEWMGRIVPIRKTTTYAPQLQGRLTLTADTSTS TLYMELSSLRSEDSARYYCARVILSGRGFDIWGQGSLSVA VSS
	9387	легкая	DIQMTQSPSALAASLGDRVITCQASHDIGHNLNWYQQR PGEAPQLLIYDVSNLQTGVPSRFSFGFGFTNFTFTISGLQS EDIGTYYCQQYDSIFGPGTKLEIK
COV2- 134	9388	тяжелая	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAFSWVR QAPGQGLEWMGRIILIGITDYAPKFQGRVTITADKSTST VYMEVSSLRSDDTAVYYCARERPRDPSSNYVAYYAMD VWGQGTSTTVSS
	9389	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSITTYLNWYQQK AGKAPNLLIYAPSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFGTYYCQQSYSSPFTFGPGTKVDIK
COV2- 135	9390	тяжелая	QVQLQQSGPGLVRPSGTLSTCGVSGGSISSPNWWSWV RQAPGKGLEWIGEVYPTGNTYYNPSLKSRTISIEESKNE FSLNLSSVTAADMGIYYCARGVVGASDFYYYGMDVWG QGTAVTVSS
	9391	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASETISNFLNWYLQRP GKAPQVLIYSAARLQSGVPSRFRASGSGTDFTLTITSLQL EDFGVYYCQQSFNTPRFTFGQGTRVEIK

COV2-136	9392	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKNYVDSVKGRFIISRDDAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9393	легкая	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASESVSSNYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISKLEP EDFAVYYCQQYARAPDTFAQGTRLEIK
COV2-137	9394	тяжелая	QVQLQQWGAGLLKPAETLSLTCAVHGGSFSDSYWSWIR QTPGQGLEWLGEVNHSGSTNYSPLKTRVAISIDTSKNQ VSLRLTSVSAADTAVYYCARGMAVRGRQLYLLGGYDL WGQGTLLTVSS
	9395	легкая	EVVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVYINLAWYQQ KPGQPPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLES EDFGTYCYCQQYNHWRTFGQGTKVEIK
COV2-138	9396	тяжелая	SQLLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVFGDSIYGYWTWIRQ PPGRGLEWIGSVYHSGSTNYPNPSLMSRVTSVDTSEKQFS LKVTSVTGADTAVYFCARGLAGGGYFDAWGQGNLVAV SS
	9397	легкая	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASPGINTYLAWYQQK PGQVPDLLIYGASTLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQL EDVATYYCQAYYVGLGTFGQGTKVEIK
COV2-139	9398	тяжелая	EVQLVESGGGVVVRPGESLRLSCVGS GFPGGYGMSWVR QVPGKGLEWVSGINWSADRRVYADFVKGRFTISRDPK KSVSLQMDNLRAEDTALYYCARERTSRRDFDFWGQGT LTVSS
	9399	легкая	SFVLTQPPSVSVAPGQTARIPCAKNYRGSQTVHWYQRKP GQAPVLVINSDDDRPSGISERFSGSNSGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWDPSSDQALFAGGTTLTVL
COV2-140	9400	тяжелая	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYWMNWV RQAPGKGLEWVANIKQDGSEKDYVDSVKGRFTISRDN KNSLYLQMSSLRAEDTAVYYCARDLGSGSYHLFDYWG QGTLVTVSS
	9401	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE

			DEADYYCQSADSSGTYVVFSGGKLTVL
COV2-141	9402	тяжелая	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKTSGYTFTSYAINWVR QAPGGGLEWIGWININTGNPTYAQGFTGRVDFSLDTSVS TAYLQIRSLKAEDTAVYYCARDRGIAARRGYYYYGMD VWGQGTITVTVSS
	9403	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSITTYLNWYQQK AGKAPNLLIYAPSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE EDFGTYCYCQSYSSPFTFGPGTKVDIK
COV2-142	9404	тяжелая	EVQLVESGGGVVVRPGESLRLSCVGSFGPFGGYGMSWVR QVPGKGLEWVSGINWSADRRVYADFVKGRFTISRDPK KSVSLQMDNLRAEDTALYYCARERTSRRDFDFWGQGTL VTVSS
	9405	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTITLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFSGGKLTVL
COV2-143	9406	тяжелая	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYWMNWV RQAPGKGLEWVANIKQDGSEKDYVDSVKGRFTISRDNK KNSLYLQMSSLRAEDTAVYYCARDLGSGSYHLFDYWG QGTLVTVSS
	9407	легкая	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCGTWDNSLSAWVFSGGKLTVL
COV2-144	9408	тяжелая	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQP PGKGLEIYIGYIYSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQLSL KLRSVTAADTAVYYCARGFDYWGQGTLVTVSS
	9409	легкая	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKKP GQAPRLLIFDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYFCQQRSSWQGITFGGKVEIK
COV2-145	9410	тяжелая	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKTSGYNFTNHPINWVRQ APGQGLEWMGWINTNTGNPTYGQAFTGRFVSFDTSVG TAYLHISGLQPGDTAFYYCVREDLRLRQVWWRWFDPW QGTLVTVSS
	9411	легкая	EIQMTQSPSSLSASVGDRVITISCRASQSVGGHLNWYQQK PGKAPKVLIIHAASSLEGGVPSRFSGSGSGTDYTLTITNLQ

			PEDFATYFCQQSRNSPATFGQGTKVEMK
COV2-146	9412	тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKLGIVGDAFDIWGQ GTMVTVSS
	9413	легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQP EDIATYYCQQYDNLPLTFGPGTKVDIK
COV2-147	9414	тяжелая	SQLLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVFGDSIYGYYWTWIRQ PPGRGLEWIGSVYHSGSTNYPNPSLMSRVITISVDTSEKQFS LKVTSVTGADTAVYFCARGLAGGGYFDAWGQGNLVAV SS
	9415	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAVWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFSGGGTKLTVL
COV2-148	9416	тяжелая	QVQLEQSGAEVKRPGSSVKVSCKGDGDTFSTYAITWVR QAPGQGLEWMGRIIPGLDLVDNQQKFQDRLTITADKSTT TAYMELRSLRSEDVAVYYCARGRRYDFLDGQYTSWYF DIWGRGTLVTVSS
	9417	легкая	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCLASQTVNNNLNWLQHK PGQAPRLVIIGTSTRASGVPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDYAIYYCQQYYEWPPITYGQGRLEI
COV2-149	9418	тяжелая	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDYIMHWV QQAPGKGLEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTS TDTAYMELSSLRSEDVAVYYCATVSRWYYYYYYGM DV WGQGTTVTVSS
	9419	легкая	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCLASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK
COV2-150	9420	тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNLSNYAMHWV RQASGKGLEWVSLISYDGSIKYYTDSVKGRFTVSGDNSK NTLFLQMNSLRPDDSAVYYCVRGGVSGPNSFDMWGQG TTVTVSS
	9421	легкая	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYVN

			WFQQRPGQSPRRLIYQVSIRASGVDPDRFSGSGSGTDFAL KISRVEAEDVGIYYCMQGTHTVPVTFGQGTKVEIK
COV2-151	9422	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFSIDYSMNWVR LAPGKGLAWVSIVGVDAVTKFYEDSVKGRFTISRDNK NTIYLQMNNLRADTAIVYHCAKSQPVSRMGRFFVGLDV WGQGTTVTVSS
	9423	легкая	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGSSNDVGRYNYVSWYQ HHPGKAPRLMISEVVKRPSGVDPDRFSGSKSGNTASLTVS GLQAEDADYYCSSLGGNNILLFGGGTKLTVL
COV2-152	9424	тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFISYTMHWVR QAPGKGLEWVALISYDGYNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYVQMNSLRADTALYYCAREGSPEAFDYWGQGT LTVSS
	9425	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAIYVYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFSGGGTKLTVL
COV2-153	9426	тяжелая	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDIYYMYWV RQAPGKGLVWVSRIKPDGTGTSYADSVRGRFTVSRDNA KNTLNLQMNSLRADTAIVYYCVAYNWNIDFCWGQGT LTVSA
	9427	легкая	DVTVTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLN WFQQRPGQSPRRLIYQVSNRDSGVDPDRFSGSGSGTDFTL TISRVEAEDVGVYYCMQGSYWPFTFGPGTKVDIK
COV2-154	9428	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFSYSNYWMTWVR QAPGKGLEWVANLRRDGSVEHYVDSVRGRFTISRDNK NSLYLQMDSLRADTAIVYYCARDLSPGGLGAYYDVFDI WGQGTMTVTVSS
	9429	легкая	AIQMTQSPSSLSASLGDRISITCRASQGIGNELGWYQQKP GKAPRLLIYAGSTLQGGVPPRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDFATYYCLQDYAIPRTFGPGTKVEVK
COV2-155	9430	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFSIDYSMNWVR LAPGKGLAWVSIVGVDAVTKFYEDSVKGRFTISRDNK NTIYLQMNNLRADTAIVYHCAKSQPVSRMGRFFVGLDV WGQGTTVTVSS

	9431	легкая	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK
COV2-156	9432	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQHMVRGAIGFDYWG QGTLVTVSS
	9433	легкая	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQQYNNWRTFGQGTKVEIK
COV2-157	9434	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVR QAPGKGLEWVANIQDQDSEKYYVDSVKGRFTISTDLAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQ GTLVTVSS
	9435	легкая	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGINSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQQAHSFPITFGQGTRLEIK
COV2-158	9436	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFSYDSMNWVR LAPGKGLAWVSVVGVDVTKFYEDSVKGRFTISRDN SK NTIYLQMNNLRAEDTAVYHCAKSQPVSRMGRFFVGLDV WGQGTTVTVSS
	9437	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFSGGGTKLTVL
COV2-159	9438	тяжелая	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCTASGFTFSNYAMHWV RQAPGKGLEWGAVISYDGTITLYEDSMRGRFTISRDN SR DTLYLQMNSLRPDDTAVYYCGRDLGGGLDVWGQGT TVTVSS
	9439	легкая	QSALTQARSVSGSPGQSVTVSCTGSSNDVGGHNYVSWY QHSPGKAPKLIYDVTKRPSGVPDRFSGSKSGDTASLTIS GLQADDEGDYYCCSYKSTYDYVFGSGTTVSVL
COV2-160	9440	тяжелая	QVQLVESGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSIYAIHWVRQ APGKGLEWMAVISYDGNNQYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRRTDDTAVYYCARSEGGGYHDAFDIWGQG

			TMVTVSS
	9441	легкая	QLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSGHSSYAIAWHQQQ PEKGPRYLMKLNDSGSHNKGDGIPDRFSGSSSGAERYLT ISSLQSEDEADYFCQWTWGTGIHVFGGGTKLTVL
COV2-161	9442	тяжелая	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYTMHWVR QAPGKGLEWVALISYDGYNKYYADSVKGRFTISRDNK NTLYVQMNSLRAEDTALYYCAREGSPEAFDYWGQGT LTVSS
	9443	легкая	SFELTQPPSLSVSPGQTARITCSGDALSKQFTYWYQQKP GQAPVLVIYKDSERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSAHSSGFYRVVFGGGTKLTVL
COV2-162	9444	тяжелая	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAVYWVR QAPGKGLECVSFISGGGETTDYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPDATFLWFGEFPGYW GQGTLLTVSS
	9445	легкая	EIVLTQSPATLSVSPGERVTLSCLASQTNNLNWLQHK PGQAPRLVIIGTSTRASGVPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDYAIYYCQQYYEWPPITYGQGTREI
COV2-163	9446	тяжелая	QVQLEQSGAEVKRPGSSVKVSCKGDGDTFSTYAITWVR QAPGQGLEWMGRIIPGLDLVDNQKQFQDRLTITADKSTT TAYMELRSLRSEDVAVYYCARGRRYDFLDGQYTSWYF DIWGRGTLTVSS
	9447	легкая	EIVMTQSPDSLTVSLGERATISCKSSQSLLYSSNNRDYLA WYQQKAGQPPKLLFYWASTRESGVDPDRFGSGSGTHFT LTIYNLQPEDVAVYFCQQYFSPPYTFGQGTKLEIK
COV2-164	9448	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSNFWMNWVR QAPGKGLEWVANIQDQSEKYYVDSVKGRFTISTDLAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQHGDYDWYFDYWGQ GTLTVSS
	9449	легкая	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCLASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK
COV2-165	9450	тяжелая	EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGLTIRNYWMNWVR QAPGKGLEWVANMEEDGSEKKNYVDSVKGRFIISRDDAK

			NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRDPGPGDFSWGQGTVV TVSS
	9451	легкая	SYELTQPPSVSVSPGQTARIICSGDALPKQNAWYQKKP GQAPVLVIFKDSERPSGIPQRFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCQSADSSGTYVVFGGGTKLTVL

ТАБЛИЦА 3 - ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПИ

Клон	CDRH1	CDRH2	CDRH3
COV2-166	GNTFPTYD	INTNTGSP	AREGYHYGMDV
	9452	9453	9454
COV2-167	GGTFNSHA	IVPIRKTT	ARVILSGRGFDI
	9455	9456	9457
COV2-168	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9458	5459	9460
COV2-169	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9461	9462	9463
COV2-170	GFTFSSYA	ISGGGETT	AKSPDATFLWFGPEPFG Y
	9464	9465	9466
COV2-171	GFTFSSYA	ISYDGSNK	ARDPNPMVLAYFDY
	9467	9468	9469
COV2-172	GFTFSSYA	ISGGGETT	AKSPDATFLWFGPEPFG Y
	9470	9471	9472
COV2-173	GFNLSNYA	ISYDGSIK	VRGGVSGPNSFDM
	9473	9474	9475
COV2-174	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9476	9477	9478
COV2-175	GGSISSPNW	VYPTGNT	ARGVVGASDFYYYG MDV
	9479	9480	9481
COV2-176	GDSISRSDYH	IYNNGDT	ARDGYAGNSEALDY
	9482	9483	9484
COV2-177	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9485	9486	9487

COV2-178	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9488	9489	9490
COV2-179	KFTFSTYH	ISADSTVT	ARGRARGSDHTGFDS
	9491	9492	9493
COV2-180	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9494	9495	9496
COV2-181	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9497	9498	9499
COV2-182	GGSISSPNW	VYPTGNT	ARGVVGASDFYYYYG MDV
	9500	9501	9502
COV2-183	GGSISSYY	IYYSGST	ARGFDY
	9503	9504	9505
COV2-184	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9506	9507	9508
COV2-185	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9509	9510	9511
COV2-186	GGSISSPNW	VYPTGNT	ARGVVGASDFYYYYG MDV
	9512	9513	9514
COV2-187	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9515	9516	9517
COV2-188	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9518	9519	9520
COV2-189	GGTFINYA	IPLLGVA	AREYSSSRPLFYTYNY GMDV
	9521	9522	9523
COV2-190	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9524	9525	9526
COV2-191	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9527	9528	9529
COV2-192	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9530	9531	9532
COV2-193	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS

	9533	9534	9535
COV2-194	GDTFSTYA	IIPGLDLV	ARGRRYDFLDGQYTS WYFDI
	9536	9537	9538
COV2-195	GFTFSSYA	ISGGGETT	AKSPDATFLWFGPEPG Y
	9539	9540	9541
CR3022	GYGFITYW	IYPGDSET	AGGSGISTPMDV
	9542	9543	9544
COV2-122	GGSISSGSHY	IYTSGST	ARDSLSGSYHYYYGM DV
	9545	9546	9547
COV2-123	GFTFISYT	ISYDGYNK	AREGSPEAFDY
	9548	9549	9550
COV2-124	GFTFTNHW	IKQDGAEK	ARRITMALAGWGWG MDV
	9551	9552	9553
COV2-125	GYTFTSYA	ININTGNP	ARDRGIAARRGYYYY GMDV
	9554	9555	9556
COV2-126	GDTFSTYA	IIPGLDLV	ARGRRYDFLDGQYTS WYFDI
	9557	9558	9559
COV2-127	GGSISSYY	IYYSGST	ARGFDY
	9560	9561	9562
COV2-128	GGSFSGPY	IGPRGIT	ARGLVIGRSSLNFD
	9563	9564	9565
COV2-129	GFTFSGYA	ISGNNNDM	ARDNLALAGEDY
	9566	9567	9568
COV2-130	GFTFSSYA	ISGGGETT	AKSPDATFLWFGPEPG Y
	9569	9570	9571
COV2-131	GFVFSDYS	VGVDVTK	AKSQPVSRMGRFFVG LDV

	9572	9573	9574
COV2-132	GFTFSSYS	ISSTSSYI	ARRRAATGTEFYFDY
	9575	9576	9577
COV2-133	GGTFNSHA	IVPIRKTT	ARVILSGRGFDI
	9578	9579	9580
COV2-134	GGTFSSYA	IILILGIT	ARERPRDPSSNYVAY YAMDV
	9581	9582	9583
COV2-135	GGSISSPNW	VYPTGNT	ARGVVGASDFYYYYG MDV
	9584	9585	9586
COV2-136	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9587	9588	9589
COV2-137	GGSFSDSY	VNHSGST	ARGMAVRGRQLYLL GGYDL
	9590	9591	9592
COV2-138	GDSIYGY	VYHSGST	ARGLAGGGYFDA
	9593	9594	9595
COV2-139	GFPFGGYG	INWSADRR	ARERTSRRDFDF
	9596	9597	9598
COV2-140	GFTFTSYW	IKQDGSEK	ARDLGSGSYHLFDY
	9599	9600	9601
COV2-141	GYTFTSYA	ININTGNP	ARDRGIAARRGYYYY GMDV
	9602	9603	9604
COV2-142	GFPFGGYG	INWSADRR	ARERTSRRDFDF
	9605	9606	9607
COV2-143	GFTFTSYW	IKQDGSEK	ARDLGSGSYHLFDY
	9608	9609	9610
COV2-144	GGSISSYY	IYYSGST	ARGFDY
	9611	9612	9613
COV2-145	GYNFTNHP	INTNTGNP	VREDLRLRQVWWRW FDP
	9614	9615	9616

COV2-146	GFTFSSYA	ISYDGSNK	ARGKLGIVGDAFDI
	9617	9618	9619
COV2-147	GDSIYGY	VYHSGST	ARGLAGGGYFDA
	9620	9621	9622
COV2-148	GDTFSTYA	IIPGLDLV	ARGRRYDFLDGQYTS WYFDI
	9623	9624	9625
COV2-149	GYTFTDYY	VDPEDGET	ATVSRWYYYYYGMD V
	9626	9627	9628
COV2-150	GFNLSNYA	ISYDGSIK	VRGGVSGPNSFDM
	9629	9630	9631
COV2-151	GFVFSDYS	VGVDVAVTK	AKSQPVSRMGRFFVG LDV
	9632	9633	9634
COV2-152	GFTFISYT	ISYDGYNK	AREGSPEAFDY
	9635	9636	9637
COV2-153	GFTFSDYY	IKPDGTGT	VAYNWNDFC
	9638	9639	9640
COV2-154	GFSYSNYW	LRRDGSVE	ARDLSPGGLGAYYDV FDI
	9641	9642	9643
COV2-155	GFVFSDYS	VGVDVAVTK	AKSQPVSRMGRFFVG LDV
	9644	9645	9646
COV2-156	GFTFSSYA	ISGSGGST	AKDQHMVRGAIGFDY
	9647	9648	9649
COV2-157	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9650	9651	9652
COV2-158	GFVFSDYS	VGVDVAVTK	AKSQPVSRMGRFFVG LDV
	9653	9654	9655
COV2-159	GFTFSNYA	ISYDGTIT	GRDLSGGGLDV
	9656	9657	9658

COV2-160	GFTFSIYA	ISYDGNNQ	ARSEGGGYHDAFDI
	9659	9660	9661
COV2-161	GFTFISYT	ISYDGYNK	AREGSPEAFDY
	9662	9663	9664
COV2-162	GFTFSSYA	ISGGGETT	AKSPDATFLWFGEPFG Y
	9665	9666	9667
COV2-163	GDTFSTYA	IIPGLDLV	ARGRRYDFLDGQYTS WYFDI
	9668	9669	9670
COV2-164	GFIFSNFW	IQQDGSEK	ARQHGDYDWYFDY
	9671	9672	9673
COV2-165	GLTIRNYW	MEEDGSEK	TRDPGPGDFS
	9674	9675	9676

ТАБЛИЦА 4 - ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ

Клон	CDRL1	CDRL2	CDRL3
COV2-166	QDINNY	SAS	QQYRSYPRT
	9677	9678	9679
COV2-167	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9680	9681	9682
COV2-168	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9683	9684	9685
COV2-169	QDINNY	SAS	QQYRSYPRT
	9686	9687	9688
COV2-170	ESVSSNY	DAS	QQYARAPDT
	9689	9690	9691
COV2-171	SGSVSTSY	STN	VLYMGSGIWV
	9692	9693	9694
COV2-172	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9695	9696	9697
COV2-173	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9698	9699	9700
COV2-174	QTVNNN	GTS	QQYYEWPPIT
	9701	9702	9703

COV2-175	QSLLYSSNNRDY	WAS	QQYFSPPYT
	9704	9705	9706
COV2-176	QSVTNY	QTS	QQRSHRPGGIT
	9707	9708	9709
COV2-177	QDISNY	DAS	QQYDNLPLT
	9710	9711	9712
COV2-178	QSLLYSSNNRDY	WAS	QQYFSPPYT
	9713	9714	9715
COV2-179	QSLHRNGYNI	LGS	MQGLQTPPYT
	9716	9717	9718
COV2-180	QSITTY	APS	QQSYSSPFT
	9719	9720	9721
COV2-181	QTVNNN	GTS	QQYYEWPPIT
	9722	9723	9724
COV2-182	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9725	9726	9727
COV2-183	QSVSSSY	GTS	QQYGNPWT
	9728	9729	9730
COV2-184	QSVSSY	DAS	QQRSSWQGIT
	9731	9732	9733
COV2-185	QSVSSY	DAS	QQRSSWQGIT
	9734	9735	9736
COV2-186	QSVSSY	DAS	QQYNHWRT
	9737	9738	9739
COV2-187	QSLLYSSNNRDY	WAS	QQYFSPPYT
	9740	9741	9742
COV2-188	ESVSSNY	DAS	QQYARAPDT
	9743	9744	9745
COV2-189	QGLLHGDGKTY	EVS	MQSVHLPYT
	9746	9747	9748
COV2-190	KLGEKY	QDT	QAWDYTTVI
	9749	9750	9751
COV2-191	QSVSSSY	GAS	QQYGSSYT
	9752	9753	9754

COV2-192	QSVSSY	DAS	QQYRSYPRT
	9755	9756	9757
COV2-193	QSITTY	APS	QQSYSSPFT
	9758	9759	9760
COV2-194	QSLLYGNGYNY	LGS	MQGQENPPT
	9761	9762	9763
COV2-195	QSVSSN	GAS	QQYNNWRT
	9764	9765	9766
CR3022	SVLYSSINKNY	WAS	QQYYSTPYT
	9767	9768	9769
COV2-122	SSNIGSNY	RNY	AVWDDSLSGWV
	9770	9771	9772
COV2-123	QTVNNN	GTS	QQYYEWPPIT
	9773	9774	9775
COV2-124	RSLLSRNGYNY	LGS	MQAMQAPLT
	9776	9777	9778
COV2-125	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9779	9780	9781
COV2-126	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9782	9783	9784
COV2-127	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9785	9786	9787
COV2-128	ESVSSNY	DAS	QQYARAPDT
	9788	9789	9790
COV2-129	QSLLYSSNNRDY	WAS	QQYFSPPYT
	9791	9792	9793
COV2-130	QSVSSN	GAS	QQYNNWRFT
	9794	9795	9796
COV2-131	QSLLYSSNNRDY	WAS	QQYFSPPYT
	9797	9798	9799
COV2-132	SSNIGNNY	DNN	GTWDSSLSAVL
	9800	9801	9802
COV2-133	HDIGHN	DVS	QQYDSI
	9803	9804	9805

COV2-134	QSITTY	APS	QQSYSSPFT
	9806	9807	9808
COV2-135	ETISNF	SAA	QQSFNTPRT
	9809	9810	9811
COV2-136	ESVSSNY	DAS	QQYARAPDT
	9812	9813	9814
COV2-137	QSVYIN	GAS	QQYNHWRT
	9815	9816	9817
COV2-138	PGINTY	GAS	QAYYVGLGT
	9818	9819	9820
COV2-139	YRGSQT	SDD	QVWDPSSDQAL
	9821	9822	9823
COV2-140	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9824	9825	9826
COV2-141	QSITTY	APS	QQSYSSPFT
	9827	9828	9829
COV2-142	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9830	9831	9832
COV2-143	SSNIGNNY	DNN	GTWDNSLSAWV
	9833	9834	9835
COV2-144	QSVSSY	DAS	QQRSSWQGIT
	9836	9837	9838
COV2-145	QSVGGH	AAS	QQRNSPAT
	9839	9840	9841
COV2-146	QDISNY	DAS	QQYDNLPLT
	9842	9843	9844
COV2-147	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9845	9846	9847
COV2-148	QTVNNN	GTS	QQYYEWPPIT
	9848	9849	9850
COV2-149	QSVSSSY	GAS	QQYGSSYT
	9851	9852	9853
COV2-150	QSLVYSDGNTY	QVS	MQGTHWPVT
	9854	9855	9856

COV2-151	SNDVGRYNY	EVV	SSYGGNNILL
	9857	9858	9859
COV2-152	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9860	9861	9862
COV2-153	QSLVYSDGNTY	QVS	MQGSYWPFT
	9863	9864	9865
COV2-154	QGIGNE	AGS	LQDYAYPRT
	9866	9867	9868
COV2-155	QSVSSSY	GAS	QQYGSSYT
	9869	9870	9871
COV2-156	QSVSSN	GAS	QQYNNWRT
	9872	9873	9874
COV2-157	QGINSW	AAS	QQAHSFPIT
	9875	9876	9877
COV2-158	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9878	9879	9880
COV2-159	SNDVGGHNY	DVT	CSYKSTYDYV
	9881	9882	9883
COV2-160	SGHSSYA	LNSDGSH	QTWGTGIHV
	9884	9885	9886
COV2-161	ALSKQF	KDS	QSAHSSGFYRVV
	9887	9888	9889
COV2-162	QTVNNN	GTS	QQYYEWPPIT
	9890	9891	9892
COV2-163	QSLLYSSNNRDY	WAS	QQYFSPPYT
	9893	9894	9895
COV2-164	QSVSSSY	GAS	QQYGSSYT
	9896	9897	9898
COV2-165	ALPKQN	KDS	QSADSSGTYVV
	9899	9900	9901

Все композиции и способы, описанные и заявленные в настоящем изобретении, могут быть получены и осуществлены без дополнительного экспериментирования в свете настоящего описания. Хотя композиции и способы по этому раскрытию были описаны в терминах предпочтительных вариантов осуществления, специалистам в данной области

техники будет очевидно, что к композициям и способам, и в стадиях или последовательности стадий, описанных в настоящем изобретении, могут быть применены вариации без отклонения от концепции, сути и объема описания. Более конкретно, будет очевидно, что определенные агенты, которые являются химически и физиологически родственными, могут быть заменены агентами, описанными в настоящем изобретении, при этом будут достигнуты такие же или подобные результаты. Все такие подобные замены и модификации, очевидные специалистам в данной области техники, считаются находящимися в пределах сути, объема и концепции описания, как определено прилагаемой формулой изобретения.

VII. ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Следующие ссылки, в той мере, в какой они предоставляют типовые процедурные или другие детали, дополняющие изложенные в настоящем изобретении, специально включены в настоящее описание посредством ссылки.

Патент США 3,817,837

Патент США 3,850,752

Патент США 3,939,350

Патент США 3,996,345

Патент США 4,196,265

Патент США 4,275,149

Патент США 4,277,437

Патент США 4,366,241

Патент США 4,472,509

Патент США 4,554,101

Патент США 4,680,338

Патент США 4,816,567

Патент США 4,867,973

Патент США 4,938,948

Патент США 5,021,236

Патент США 5,141,648

Патент США 5,196,066

Патент США 5,563,250

Патент США 5,565,332

Патент США 5,856,456

Патент США 5,880,270

Патент США 6,485,982

“Antibodies: A Laboratory Manual,” Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY, 1988.

Abbondanzo et al., Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 12(4), 480-489, 1990.

Allred et al., Arch. Surg., 125(1), 107-113, 1990.

Atherton et al., Biol. of Reproduction, 32, 155-171, 1985.

- Barzon et al., *Euro Surveill.* 2016 Aug 11; 21(32).
- Beltramello et al., *Cell Host Microbe* 8, 271-283, 2010.
- Brown et al., *J. Immunol. Meth.*, 12;130(1), :111-121, 1990.
- Campbell, In: *Monoclonal Antibody Technology, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 13, Burden and Von Knippenberg, Eds. pp. 75-83, Amsterdam, Elsevier, 1984.
- Capaldi et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 74(2):425-433, 1977.
- De Jager et al., *Semin. Nucl. Med.* 23(2), 165-179, 1993.
- Dholakia et al., *J. Biol. Chem.*, 264, 20638-20642, 1989.
- Diamond et al., *J Virol* 77, 2578-2586, 2003.
- Doolittle and Ben-Zeev, *Methods Mol. Biol.*, 109, :215-237, 1999.
- Duffy et al., *N. Engl. J. Med.* 360, 2536-2543, 2009.
- Elder et al. *Infections, infertility and assisted reproduction. Part II: Infections in reproductive medicine & Part III: Infections and the assisted reproductive laboratory.* Cambridge UK: Cambridge University Press; 2005.
- Gefter et al., *Somatic Cell Genet.*, 3:231-236, 1977.
- Gornet et al., *Semin Reprod Med.* 2016 Sep; 34(5):285-292. Epub 2016 Sep 14.
- Gulbis and Galand, *Hum. Pathol.* 24(12), 1271-1285, 1993.
- Halfon et al., *PLoS ONE* 2010; 5 (5) e10569
- Hessell et al., *Nature* 449, 101-4, 2007.
- Khatoon et al., *Ann. of Neurology*, 26, 210-219, 1989.
- King et al., *J. Biol. Chem.*, 269, 10210-10218, 1989.
- Kohler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 6, 511-519, 1976.
- Kohler and Milstein, *Nature*, 256, 495-497, 1975.
- Kyte and Doolittle, *J. Mol. Biol.*, 157(1):105-132, 1982.
- Mansuy et al., *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct; 16(10):1106-7.
- Nakamura et al., In: *Enzyme Immunoassays: Heterogeneous and Homogeneous Systems*, Chapter 27, 1987.
- O'Shannessy et al., *J. Immun. Meth.*, 99, 153-161, 1987.
- Persic et al., *Gene* 187:1, 1997
- Potter and Haley, *Meth. Enzymol.*, 91, 613-633, 1983.
- Purpura et al., *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct; 16(10):1107-8. Epub 2016 Sep 19.
- Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 15th Ed., 3:624-652, 1990.
- Tang et al., *J. Biol. Chem.*, 271:28324-28330, 1996.
- Wawrzynczak & Thorpe, In: *Immunoconjugates, Antibody Conuugates In Radioimaging And Therapy Of Cancer*, Vogel (Ed.), NY, Oxford University Press, 28, 1987.
- Yu et al., *J Immunol Methods* 336, 142-151, doi:10.1016/j.jim.2008.04.008, 2008.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ выявления инфекции COVID-19 с помощью SARS-CoV-2 у субъекта, включающий:

(а) контакт образца от указанного субъекта с антителом или фрагментом антитела, имеющими клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно; и

(b) обнаружение SARS-CoV-2 в указанном образце путем связывания указанного антитела или фрагмента антитела с антигеном SARS-CoV-2 в указанном образце.

2. Способ по п.1, в котором указанный образец представляет собой жидкость организма.

3. Способ по пп. 1-2, в котором указанный образец представляет собой кровь, мокроту, слезы, слюну, слизь или сыворотку, сперму, цервикальный или вагинальный секрет, амниотическую жидкость, ткани плаценты, мочу, экссудат, транссудат, соскобы тканей или фекалии.

4. Способ по пп. 1-3, в котором обнаружение включает ELISA, RIA, иммунохроматографический анализ или вестерн-блоттинг.

5. Способ по пп. 1-4, дополнительно включающий осуществление стадий (а) и (b) во второй раз и определение изменения уровней антигена SARS-CoV-2 по сравнению с первым анализом.

6. Способ по пп. 1-5, в котором антитело или фрагмент антитела кодируются клон-спаренными вариабельными последовательностями, как указано в таблице 1.

7. Способ по пп. 1-5, в котором указанное антитело или фрагмент антитела кодируются вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными вариабельными последовательностями, как указано в таблице 1.

8. Способ по пп. 1-5, в котором указанное антитело или фрагмент антитела кодируются вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими 100% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в таблице 1.

9. Способ по пп. 1-5, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

10. Способ по пп. 1-5, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

11. Способ по пп.1-10, в котором указанное антитело или фрагмент антитела связывается с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2.

12. Способ по пп. 1-11, в котором фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный вариабельный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент.

13. Способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, или снижения вероятности заражения субъекта с риском заражения SARS-CoV-2, включающий доставку указанному субъекту антитела или фрагмента антитела, имеющего клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепи из таблиц 3 и 4, соответственно.

14. Способ по п.13, в котором антитело или фрагмент антитела кодируются клон-спаренными переменными последовательностями легкой и тяжелой цепи, как указано в таблице 1.

15. Способ по пп. 13-14, в котором указанное антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

16. Способ по п.13, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

17. Способ по п.13, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

18. Способ по п.13, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

19. Способ по пп. 13-18, в котором фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент.

20. Способ по пп. 13-19, в котором указанное антитело представляет собой IgG или рекомбинантное IgG антитело или фрагмент антитела, содержащий Fc фрагмент, мутированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или повышения терапевтического эффекта. эффективность, такой как мутация LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным паттерном гликозилирования.

21. Способ по пп. 13-18, в котором указанное антитело представляет собой химерное антитело или биспецифическое антитело.

22. Способ по пп. 13-21, в котором указанное антитело или фрагмент антитела связываются с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2.

23. Способ по пп. 13-22, в котором указанное антитело или фрагмент антитела вводят до или после инфицирования.

24. Способ по пп. 13-23, где указанный субъект в возрасте 60 лет или старше, имеет ослабленный иммунитет или страдает респираторным и/или сердечно-сосудистым

заболеванием.

25. Способ по пп. 13-24, в котором доставка включает введение антитела или фрагмента антитела или генетическую доставку с помощью последовательности РНК или ДНК или вектора, кодирующего антитело или фрагмент антитела.

26. Моноклональное антитело, причем антитело или фрагмент антитела характеризуются клон-спаренными последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно.

27. Моноклональное антитело по п.26, причем указанное антитело или фрагмент антитела кодируются вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

28. Моноклональное антитело по п.26, причем указанное антитело или фрагмент антитела кодируются вариабельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

29. Моноклональное антитело по п.26, причем указанное антитело или фрагмент антитела содержит вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

30. Моноклональное антитело по п.26, причем указанное антитело или фрагмент антитела содержит вариабельные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

31. Моноклональное антитело по пп. 26-30, причем фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (вариабельный одноцепочечный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент.

32. Моноклональное антитело по пп. 26-30, причем указанное антитело представляет собой химерное антитело или биспецифическое антитело.

33. Моноклональное антитело по пп. 26-32, причем указанное антитело представляет собой IgG, или рекомбинантное антитело IgG, или фрагмент антитела, содержащий часть Fc, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или повышения терапевтической эффективности, например, мутацию LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным паттерном гликозилирования.

34. Моноклональное антитело по пп. 26-33, причем указанное антитело или фрагмент антитела связывается с антигеном SARS-CoV-2, таким как поверхностный шиповидный белок.

35. Моноклональное антитело по пп. 26-34, причем указанное антитело представляет собой интратело.

36. Гибридома или сконструированная клетка, кодирующая антитело или фрагмент антитела, где антитело или фрагмент антитела характеризуются клон-спаренными последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно.

37. Гибридома или сконструированная клетка по п.36, причем указанное антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

38. Гибридома или сконструированная клетка по п.36, причем указанное антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями из таблицы 1.

39. Гибридома или сконструированная клетка по п.36, причем указанное антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями из таблицы 1.

40. Гибридома или сконструированная клетка по п.36, причем указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

41. Гибридома или сконструированная клетка по п.36, причем указанное антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями из таблицы 2.

42. Гибридома или сконструированная клетка по п.36, причем указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

43. Гибридома или сконструированная клетка по пп. 36-42, причем фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), фрагмент Fab, F(ab')₂ фрагмент или фрагмент Fv.

44. Гибридома или сконструированная клетка по пп. 36-43, причем указанное антитело представляет собой химерное антитело, биспецифическое антитело или интратело.

45. Гибридома или сконструированная клетка по пп. 36-43, причем указанное антитело представляет собой IgG, или рекомбинантное IgG антитело, или фрагмент антитела, содержащий часть Fc, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или или повышения терапевтической эффективности, например, мутации LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным паттерном гликозилирования.

46. Гибридома или сконструированная клетка по пп. 36-45, причем указанное антитело или фрагмент антитела связывается с шиповидным белком поверхности SARS-CoV-2.

47. Вакцинный состав, содержащий одно или более антител или фрагментов антител, характеризующихся клон-спаренными последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно.

48. Вакцинный состав по п.47, в котором по меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител кодируется вариabельными последовательностями легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

49. Вакцинный состав по п.47, в котором по меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител кодируется вариabельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

50. Вакцинный состав по п.47, в котором, по меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител кодируется вариabельными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

51. Вакцинный состав по п.47, в котором по меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител содержит вариabельные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

52. Вакцинный состав по п.47, в котором по меньшей мере одно из указанных антител или фрагментов антител содержит вариabельные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

53. Вакцинный состав по пп.47-52, в котором по меньшей мере один из указанных фрагментов антител представляет собой рекомбинантное антитело scFv (вариabельный одноцепочечный фрагмент), фрагмент Fab, F(ab')₂ фрагмент или фрагмент Fv.

54. Вакцинный состав по пп. 47-52, в котором по меньшей мере одно из указанных антител представляет собой химерное антитело, биспецифическое антитело или интратело.

55. Вакцинный состав по пп. 47-54, в котором указанное антитело представляет собой IgG или рекомбинантное антитело IgG, или фрагмент антитела, содержащий часть Fc, мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или увеличения терапевтической эффективности, такой как мутация LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным паттерном гликозилирования.

56. Вакцинный состав по пп. 47-55, в котором указанное антитело или фрагмент

антитела связывается с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2.

57. Вакцинный состав, содержащий один или более векторов экспрессии, кодирующих первое антитело или фрагмент антитела по пп.26-34.

58. Вакцинный состав по п.57, в котором указанный(ые) вектор(ы) экспрессии представляет собой вирус Синдбис или вектор(ы) VEE.

59. Вакцинный состав по пп. 57-58, составленный для доставки с помощью инъекции иглой, струйной инъекции или электропорации.

60. Вакцинный состав по п.57, дополнительно содержащий один или более векторов экспрессии, кодирующих второе антитело или фрагмент антитела, например, отдельное антитело или фрагмент антитела по пп.26-34.

61. Способ защиты здоровья субъекта в возрасте 60 лет и старше, субъекта с ослабленным иммунитетом, субъекта или субъекта, страдающего респираторным и/или сердечно-сосудистым заболеванием, инфицированного SARS-CoV-2 или подверженного риску инфицирования, включающий доставку указанному субъекту антитела или фрагмента антитела, имеющего клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно.

62. Способ по п. 61, в котором антитело или фрагмент антитела кодируются клон-спаренными переменными последовательностями легкой и тяжелой цепи, как указано в таблице 1.

63. Способ по пп. 61-62, в котором антитело или фрагмент антитела кодируются клон-спаренными переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность, как указано в таблице 1.

64. Способ по пп. 61-62, в котором указанное антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 1.

65. Способ по п.61, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

66. Способ по п.61, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

67. Способ по п.61, в котором указанное антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

68. Способ по пп. 61-67, в котором фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент.

69. Способ по пп. 61-68, в котором указанное антитело представляет собой IgG или рекомбинантное IgG-антитело, или фрагмент антитела, содержащий часть Fc,

мутированную для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, для увеличения времени полужизни и/или увеличения терапевтической эффективности, такую как мутация LALA, LALA PG, N297, GASD/ALIE, DHS, YTE или LS, или гликан, модифицированный для изменения (устранения или усиления) взаимодействий FcR, таких как ферментативное или химическое добавление или удаление гликанов или экспрессия в клеточной линии, сконструированной с определенным паттерном гликозилирования.

70. Способ по пп. 61-67, в котором указанное антитело представляет собой химерное антитело или биспецифическое антитело.

71. Способ по пп. 61-70, в котором указанное антитело или фрагмент антитела вводят до инфицирования или после инфицирования.

72. Способ по пп. 61-71, в котором указанное антитело или фрагмент антитела связывается с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2.

73. Способ по пп. 61-72, в котором доставка включает введение антитела или фрагмента антитела или генетическую доставку с помощью последовательности РНК или ДНК или вектора, кодирующего антитело или фрагмент антитела.

74. Способ по п.61, в котором антитело или фрагмент антитела улучшают дыхание субъекта по сравнению с нелеченным контролем.

75. Способ по п.61, в котором антитело или фрагмент антитела снижает вирусную нагрузку по сравнению с нелеченным контролем.

76. Способ определения антигенной целостности, правильной конформации и/или правильной последовательности поверхностного шиповидного белка SARS-CoV-2, включающий:

(a) контакт образца, содержащего указанный антиген, с первым антителом или фрагментом антитела, имеющими клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно; и

(b) определение антигенной целостности, правильной конформации и/или правильной последовательности указанного антигена путем обнаруживаемого связывания указанного первого антитела или фрагмента антитела с указанным антигеном.

77. Способ по п.76, в котором указанный образец содержит рекомбинантно полученный антиген.

78. Способ по п.76, в котором указанный образец содержит состав вакцины или партию полученной вакцины.

79. Способ по пп. 76-78, в котором обнаружение включает ELISA, RIA, вестерн-блоттинг, биосенсор с использованием поверхностного плазмонного резонанса или биослойной интерферометрии или окрашивание с помощью проточной цитометрии.

80. Способ по пп. 76-79, в котором первое антитело или фрагмент антитела кодируется клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1.

81. Способ по пп. 76-79, в котором указанное первое антитело или фрагмент антитела кодируется переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей,

имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1.

82. Способ по пп. 76-79, в котором указанное первое антитело или фрагмент антитела кодируется переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями, как указано в таблице 1.

83. Способ по пп. 76-79, в котором указанное первое антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

84. Способ по пп. 76-79, в котором указанное первое антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

85. Способ по пп. 76-79, в котором указанное первое антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, обладающие, по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

86. Способ по пп. 76-85, в котором первый фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент.

87. Способ по пп. 76-86, дополнительно включающий осуществление стадий (а) и (b) во второй раз для определения антигенной стабильности антигена с течением времени.

88. Способ по пп. 76-87, дополнительно включающий:

(с) контакт образца, содержащего указанный антиген, со вторым антителом или фрагментом антитела, имеющими клон-спаренные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей из таблиц 3 и 4, соответственно; и

(d) определение антигенной целостности указанного антигена путем обнаруживаемого связывания указанного второго антитела или фрагмента антитела с указанным антигеном.

89. Способ по п.88, в котором второе антитело или фрагмент антитела кодируется клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1.

90. Способ по п.89, в котором указанное второе антитело или фрагмент антитела кодируется переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1.

91. Способ по п.89, в котором указанное второе антитело или фрагмент антитела кодируются переменными последовательностями легкой и тяжелой цепей, имеющими по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными переменными последовательностями, как указано в таблице 1.

92. Способ по п.89, в котором указанное второе антитело или фрагмент антитела

содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепи в соответствии с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

93. Способ по п.89, в котором указанное второе антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 70%, 80% или 90% идентичность с клон-спаренными последовательностями из таблицы 2.

94. Способ по п. 89, в котором указанное второе антитело или фрагмент антитела содержит переменные последовательности легкой и тяжелой цепей, имеющие по меньшей мере 95% идентичность с клон-спаренными последовательностями из Таблицы 2.

95. Способ по п.89, в котором второй фрагмент антитела представляет собой рекомбинантное антитело scFv (одноцепочечный переменный фрагмент), Fab фрагмент, F(ab')₂ фрагмент или Fv фрагмент.

96. Способ по п.89, дополнительно включающий осуществление стадий (c) и (d) во второй раз для определения антигенной стабильности антигена с течением времени.

97. Моноклональное антитело человека или фрагмент антитела, или гибридома, или сконструированная клетка, продуцирующая их, где указанное антитело связывается с поверхностным шиповидным белком SARS-CoV-2.