(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

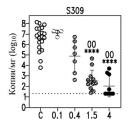
- (43) Дата публикации заявки 2022.12.21
- (22) Дата подачи заявки 2021.02.25

(51) Int. Cl. *C07K 16/10* (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-CoV-2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

- (31) 62/981,984; 62/982,661; 62/987,298; 62/989,522; 62/990,369; 62/992,082; 62/994,235; 63/001,204; 63/003,214; 63/005,206; 63/010,589; 63/011,971; 63/014,024; 63/023,788; 63/025,133; 63/039,813; 63/043,653; 63/050,331; 63/052,810
- (32) 2020.02.26; 2020.02.27; 2020.03.09; 2020.03.13; 2020.03.16; 2020.03.19; 2020.03.24; 2020.03.27; 2020.03.31; 2020.04.03; 2020.04.15; 2020.04.17; 2020.04.22; 2020.05.12; 2020.05.14; 2020.06.16; 2020.06.24; 2020.07.10; 2020.07.16
- (33) US
- (86) PCT/US2021/019531
- (87) WO 2021/173753 2021.09.02

- (71) Заявитель:ВИР БАЙОТЕКНОЛОДЖИ, ИНК.(US)
- (72) Изобретатель:
 Корти Давиде, Финк Катя,
 Бельтрамелло Мартина, Камерони
 Элизабетта, Пинто Дора (СН), Снелл
 Дьёрдь, Лемпп Флориан А., Теленти
 Амалио (US)
- (74) Представитель: Харин А.В., Алексеев В.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В., Галухина Д.В. (RU)
- (57) Изобретение относится к антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, которые могут связываться с антигеном SARS-CoV-2 (коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома), и в некоторых вариантах осуществления способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2. Также предложены полинуклеотиды, кодирующие антитело или антигенсвязывающий фрагмент, векторы и клетки-хозяева, содержащие полинуклеотид, фармацевтические композиции и способы применения описанных представленых антител, антигенсвязывающих фрагментов, полинуклеотидов, векторов, клеток-хозяев и композиций для лечения или диагностики инфекции SARS-CoV-2.



PCT/US2021/019531 WO 2021/173753

АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-COV-2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Сведения о перечне последовательностей

Перечень последовательностей, связанных с данной заявкой, представлен в текстовом формате вместо бумажной копии и включен в данное описание посредством ссылки. Имя текстового файла, содержащего список последовательностей: 930585_402WO _SEQUENCE_LISTING.txt. Текстовый файл - 328 КБ, был создан 24 февраля 2021 года и передается в электронном виде через EFS-Web.

Предшествующий уровень техники

В конце 2019 года в китайском городе Ухань (Wuhan) появился новый бетакоронавирус. По состоянию на 19 февраля 2021 года во всем мире было подтверждено около 110 миллионов случаев инфицирования этим вирусом (называемым, среди прочего, SARS-CoV-2 (коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома) и первоначально идентифицированным как коронавирус Ухань), что привело к приблизительно 2,45 миллионам смертей. Необходимы методы предотвращения или лечения инфекции SARS-CoV-2 и диагностические инструменты для диагностики инфекции SARS-CoV-2.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1A и 1B показано связывание антителами (1A) S303 (VH SEQ ID NO.:63; VL SEQ ID NO.:67) и (1B) S309 (VH SEQ ID NO.:105; VL SEQ ID NO.:168) по настоящему изобретению с рекомбинантным RBD (рецептор-связывающий домен) SARS-CoV-2, как описано в примере 2.

На фиг. 2A и 2B показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью определенных антител по настоящему изобретению, как описано в примере 4.

На фиг. 3A-3I показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2, как описано в примере 4. На фиг. 3A показывает нейтрализацию с помощью донорской плазмы у выживших жертв SARS-CoV-1. На фиг. 3B-3D и 3I показана нейтрализация с помощью супернатанта из В-клеток, экспрессирующих определенные антитела по настоящему изобретению. На фиг. 3E-3H показана нейтрализация с помощью определенных рекомбинантных антител IgG1.

На фиг. 4A и 4B показано связывание супернатанта B-клеток, содержащего антитело, с белком SARS-CoV-2, экспрессируемым на клетках ЕхріСНО (СНО - клетки яичника китайского хомячка), как описано в примере 1. Графики, показывающие профили связывания антител S300-S310, обозначены рамками.

На фиг. 5A и 5B показано связывание антител S311 и S312 в супернатанте культивированных B-клеток с SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, как описано в примере 6. Концентрации антител являются приблизительными. SARS S1 Sino: белок от Sino Biological. RBD2: RBD SARS-CoV-2, полученный собственными силами.

На фиг. 6A-6E показаны кривые (сверху) связывания некоторых антител по настоящему изобретению с RBD SARS-CoV-1 (SARS1) и RBD SARS-CoV-2 (SARS2), измеренные с помощью прибора Octet и кривые (снизу) значений KD. Значения KD для антител (например, менее $1,0\times10^{-12}$ M) с очень сильным связыванием и медленной диссоциацией являются приблизительными. Эти данные и эксперименты описаны далее в Примере 3.

На фиг. 7 показана нейтрализация инфекции с помощью антител S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83) и S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), по отдельности или в комбинации, против псевдотипированного SARS-CoV-2 вируса, как описано в примере 5.

На фиг. 8A-8K показаны кривые связывания некоторых антител с RBD SARS-CoV-1, RBD SARS-CoV-2 и эктодоменами различных коронавирусов, измеренных с помощью ELISA (иммуноферментный анализ). См. пример 8.

На фиг. 9 показана нейтрализация инфекции S309 rIgG1 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и S315 rIgG1 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182) против псевдотипированного SARS-CoV-2 вируса, как описано в примере 7.

На фиг. 10 показана нейтрализация инфекции с помощью полноразмерного S309 rIgG1 и S309 rFab (оба из которых содержат VH с SEQ ID NO:105 и VL с SEQ ID NO:168) против псевдотипированного SARS-CoV-2 вируса, как описано в примере 7.

На фиг. 11 показано связывание антитела S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) со спайк-белком SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, экспрессируемым на клетках ExpiCHO, как описано в примере 9. Сложенные гистограммы графиков проточной цитометрии демонстрируют дозозависимое связывание антитела S309 с SARS-CoV и SARS-CoV-2.

На фиг. 12A и 12B показано зависимое от концентрации связывание, измеренное с помощью проточной цитометрии для определенных антител, как описано в примере 9. На фиг. 12A показано связывание с SARS-CoV-2. На фиг. 12B показано связывание с SARS-CoV-1.

На фиг. 13 показана нейтрализация инфекции с помощью антител S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), S310 (VH

SEQ ID NO:155; VL SEQ ID NO:159) и S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182) против псевдотипированного SARS-CoV-2 вируса, как описано в примере 4.

На фиг. 14A-14D показана аффинность/авидность связывания антител S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83) и S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182) с RBD SARS-CoV-1 (справа) и SARS-CoV-2 (слева), как описано в примере 10.

На фиг. 15A и 15B показана конкуренция пар антител по настоящему изобретению за связывание с RBD SARS-CoV-1 (фиг. 15A) и SARS-CoV-2 (фиг. 15B), как описано в примере 12. Для каждого графика ось х показывает время (от 0 до 1000 секунд), а ось у показывает связывание с RBD, измеренным с помощью BLI (биослойная интерферометрия) (от 0 до 3 нм). Первое антитело указано на левой стороне матрицы, а второе антитело - на верхней части матрицы. Пунктирные вертикальные линии на фиг. 15B иллюстрируют переключение от первого антитела ко второму антителу. Справа ("I" - "IV" на фиг. 15A, "II" и "IV" на фиг. 15B) находятся антигенные сайты, определенные с помощью структурной информации, анализа "ускользнувших" мутантов и связывания эпитопов на основе BLI.

На фиг. 16 показана способность S309 мешать связыванию RBD SARS-CoV-1 (слева) или SARS-CoV-2 (справа) с ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) человека (hACE2), как описано в примере 13. hACE2 загружали на сенсоры BLI с последующей инкубацией сенсоров с RBD отдельно или RBD в комбинации с антителом. Вертикальная пунктирная линия указывает на начало ассоциации RBD с антителом или без антитела. На графике слева антитело S230 использовали в качестве положительного контроля ингибирования связывания RBD SARS-CoV-1 с ACE2 на основании предыдущих исследований (см. Walls и др., Cell 176(5):1023-1039.e15 (2019)).

На фиг. 17А И 17В показаны антителозависимые эффекты некоторых антител по настоящему изобретению против модели инфицированных клеток, как описано в примере 14. На фиг. 17А показана антителозависимая цитотоксичность с использованием первичных NK-эффекторных клеток (NK - естественные киллеры) и экспрессирующих SARS-CoV-2- клеток ЕхріСНО в качестве клеток-мишеней. Гистограмма справа показывает ADCC (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность) для указанного антитела (антител), рассчитанного как площадь под кривой (AUC). На фиг. 17В показан антителозависимый клеточный фагоцитоз с использованием PBMC (мононуклеарные клетки периферической крови) в качестве фагоцитарных клеток и PKF67-меченых SARS-CoV-2-экспрессирующих ЕхріСНО в качестве клеток-мишеней. Линейные графики показывают среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) PBMC

после инкубации с клетками-мишенями и антителами, определенную для одного репрезентативного донора с $Fc\gamma RIIIa$ с высокой аффинностью (Fc гамма рецептор IIIa) (символы показывают среднее значение $\pm SD$ (стандартное отклонение) повторностей).

На фиг. 18A-18J показаны кривые связывания некоторых антител с RBD SARS-CoV-1, RBD SARS-CoV-2 и эктодоменами различных штаммов коронавирусов, измеренных с помощью ELISA. См. пример 8. Рекомбинантные mAb (моноклональное антитело) тестировали с помощью ELISA в диапазоне концентраций от 5 до 0,00028 мг/мл. RBD2: рецептор-связывающий домен SARS-CoV-2. RBD1: рецептор-связывающий домен SARS-CoV (также называемый в настоящем документе SARS-CoV-1). Спайк-белок: стабилизированный префузионный тример указанного коронавируса. Некоторые антитела рекомбинантно экспрессировались как IgG1 (иммуноглоулин IgG1) (rIgG1), а некоторые антитела рекомбинантно экспрессировались как IgG1 с мутацией MLNS (M428L и N434S (нумерация EU)) в Fc (rIgG1-LS).

На фиг. 19А и 19В показана способность некоторых антител препятствовать связыванию RBD с человеческим ACE2, как описано в примере 13. Человеческий ACE2 (hACE2) загружали на сенсоры BLI с последующей инкубацией сенсоров только с RBD или RBD в комбинации с рекомбинантным антителом. Вертикальная пунктирная линия указывает на начало загрузки RBD с антителом или без антитела. RBD: рецепторсвязывающий домен. На фиг. 19А показано связывание RBD SARS-CoV-1 с ACE2. На фиг. 19В показано связывание RBD SARS-CoV-2 с ACE2.

На фиг. 20A и 20B показаны аффинность связывания и авидность антитела S309 IgG (фиг. 20A) по сравнению с S309 Fab (фиг. 20B) для RBD SARS-CoV-1 (внизу каждой фиг.) и RBD SARS-CoV-2 (вверху каждой фиг.), как описано в примере 10. Как для IgG, так и для Fab: VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168. RBD загружали на цилиндры BLI и измеряли ассоциацию различных концентраций S309-IgG-MLNS или S309 Fab. Вертикальные пунктирные линии указывают на начало фазы диссоциации, когда цилиндры BLI были переключены на буфер.

На фиг. 21A-21C показана реактивность антител S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и S310 (VH SEQ ID NO:155; VL SEQ ID NO:159) против SARS-CoV-2, как описано в примере 15. На фиг. 21A показана реактивность антител S304, S306, S309 и S310 против лизата, экстрагированного T×100, клеток Vero E6, инфицированных SARS-CoV-2. На фиг. 21B показана реактивность тех же антител против лизата, экстрагированного SDS, клеток Vero E6, инфицированных SARS-CoV-2. На фиг. 21C показаны сыворотки выздоравливающего человека от SARS-CoV-1 против

экстрагированного $T\times100$ или экстрагированного SDS лизата клеток Vero E6, инфицированных SARS-CoV-2. На фиг. 21A и 21B также показаны данные для сравнительного антитела LCA57, которое является специфичным для спайк-белка MERS-CoV (Corti и др. PNAS 112(33):10473-10478 (2015).

На фиг. 22A-22D показана нейтрализация инфекции с помощью SARS-CoV-2 антител, что оценивалось по ингибированию экспрессии нуклеопротеина (NP) через 24 и 45 часов после инфицирования. См. пример 16. На фиг. 22A показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью S304 S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83). На фиг. 22B показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168. На фиг. 22C показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 комбинацией S304 и S309. На фиг. 22D показана контрольная нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью сравнительного антитела LCA57, которое является специфичным для спайк-белка MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Corti и др. PNAS 112(33):10473-10478 (2015).

На фиг. 23 показана нейтрализация инфекции с помощью антител S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182) отдельно или в комбинации против псевдотипированного SARS-CoV-2 вируса, как описано в примере 5.

На фиг. 24А И 24В показаны антителозависимые эффекты некоторых антител по настоящему изобретению против модели инфицированных клеток, как описано в примере 14. На фиг. 24А показана антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) с использованием первичных NK-эффекторных клеток и экспрессирующих SARS-CoV-2- клеток ЕхріСНО в качестве клеток-мишеней. График показывает процент уничтожения клеток-мишеней после инкубации с антителом или комбинацией антител, показанных в условных обозначениях. На фиг. 24В показана ADCC для указанного антитела (антител), рассчитанная как площадь под кривой (AUC). Слева: AUC, определенная с использованием клеток с генотипом FcγRIIIa VV; справа: AUC, определенная для клеток с генотипом FcγRIIIa FF или FV.

На фиг. 25A и 25B показаны дополнительные антителозависимые эффекты некоторых антител по настоящему изобретению, как описано в примере 14. На фиг. 25A показан антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) с использованием PBMC в качестве фагоцитарных клеток и PKF67-меченых SARS-CoV-2-экспрессирующих ЕхріСНО клетки в качестве клеток-мишеней. Графики показывают среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) PBMC после инкубации с клетками-мишенями и антителами, определенную для одного репрезентативного донора с FcyRIIIa с высокой

аффинностью (символы показывают среднее значение $\pm SD$ повторностей). На фиг. 24В показана ADCC для указанного антитела (антител), рассчитанная как площадь под кривой (AUC).

На фиг. 26 показано связывание антитела, измеренное с помощью проточной цитометрии. Связывание антитела S309 со спайк-белком SARS-CoV-2, экспрессируемым в клетках Ехрі-СНО, обнаруживали с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией.

На фиг. 27 показано связывание антитела S309 (помеченного как "11" в ключе фигуры) и четырех сконструированных вариантов S309 (помеченного как "12" - "15", соответственно) с S-белком, измеренное с помощью проточной цитометрии. См. пример 9. Четыре сконструированных варианта антител являются следующими: S309 N55Q содержит мутацию N55Q в CDRH2, что приводит к последовательности варианта VH (SEQ ID NO:113), и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO:168) S309; S309 W50F содержит последовательность VH варианта W50F (SEQ ID NO: 129) и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO:168) S309; S309 W105F содержит последовательность VH варианта W105F (SEQ ID NO: 119) и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO:168) S309; и S309 W50F/G56A/W105F содержит W50F/G56A/W105F (SEQ последовательность варианта VHNO:172) последовательность VL дикого типа S309. На фиг. 27 S309 N55Q помечен как «12», S309 W50F помечен как «13», S309 W105F помечен как «14», а S309 W50F-G56A-W105F помечен как «15». Связывание антитела со спайк-белком SARS-CoV-2, экспрессируемым на клетках Ехрі-СНО, обнаруживали с помощью флуоресцентно меченого вторичного антитела. Показаны данные двух экспериментов.

На фиг. 28 показана нейтрализация инфекции с помощью антитела S309 (называемое в фиг. "Вариант-11 (wt (дикий тип))") и четырех вариантных антител S309 против псевдотипированных SARS-CoV-2 вирусов, как описано в примере 19. На фиг. 28S309 N55Q помечен как «Вариант-12», S309 W50F помечен как «Вариант-13», S309 W105F помечен как «Вариант-14», а S309 W50F-G56A-W105F помечен как «Вариант-15». Псевдотипированные вирусы представляют собой псевдотипированные VSV (вирус везикулярного стоматита) со спайк-белком SARS-CoV-2.

На фиг. 29 показан обзор результатов анализов связывания и нейтрализации псевдовирусов с помощью антитела S309 ("S309-WT") и четырех сконструированных вариантов S309 ("N55Q"; "W50F"; "W105F"; "W50F/G56A/W105F"). Пунктирная горизонтальная линия показывает изменение функции сконструированного варианта по сравнению с базовой линией S309-WT. Заштрихованные различными способами полосы

демонстрируют связывание с гликозилированным RBD, измеренное с помощью SPR (поверхностный плазмонный резонанс), связывание с дегликозилированным RBD, измеренное с помощью SPR, связывание с антигенэкспрессирующими клетками, измеренное с помощью FACS (сортировка клеток с активированной флуоресценцией), и нейтрализацию, измеренную с помощью псевдовирусов SARS-CoV-2.

На фиг. 30А-30F показана кинетика связывания примерных антител с гликозилированным или дегликозилированным RBD SARS-CoV-2, измеренная с помощью SPR. См. пример 18. Были протестированы антитела S309 (имеющие аминокислотные последовательности VH (SEQ ID NO:105) и VL (SEQ ID NO: 168) S309 дикого типа), S309 N55Q, S309 W50F, S309 W105F и S309 W50F/G56A/W105F. На фиг. 30А показана кинетика связывания антитела S309 дикого типа (2 повторных эксперимента). На фиг. 30В показана кинетика связывания S309 N55Q (снизу) по сравнению с антителом S309 дикого типа (сверху). На фиг. 30С показана кинетика связывания S309 W50F (снизу) по сравнению с антителом S309 дикого типа (сверху). На фиг. 30D показана кинетика связывания S309 W105F (снизу) по сравнению с антителом S309 дикого типа (сверху). На фиг. 30F показано связывание S309 W50F/G56A/W105F (снизу) по сравнению с антителом дикого типа S309 (сверху). На фиг. 30F показано связывание S309 W50F/G56A/W105F с использованием 10-минутного периода инъекции (сверху) или 3-минутного периода инъекции (сверху) или 3-минутного периода инъекции (сверху) или 3-минутного периода инъекции (снизу).

На фиг. 31 показана активация FcyRIIIa с высокой аффинностью (158V) (слева) или FcyRIIIa с низкой аффинностью (158F) (справа) антителами S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и комбинацией S309 и S315, наряду со сравнительным антителом S230. См. пример 20. Активацию измеряли с использованием S-экспрессирующих SARS-CoV-2 клеток ExpiCHO в качестве клетокмишеней и репортерных клеток Jurkat, стабильно трансфицированных репортерным геном люциферазы, управляемым NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток). Активация FcyRIIIa приводит к NFAT-опосредованной экспрессии репортерного гена люциферазы. Результаты получены в результате одного эксперимента, одного или двух измерений на mAb (моноклональное антитело).

На фиг. 32 показана активация FcγRIIa с помощью примерных антител S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и комбинации S309 и S315, наряду со сравнительным моноклональным антителом S230. См. пример 20. Активацию измеряли с использованием S-экспрессирующих SARS-CoV-2

клеток ExpiCHO в качестве клеток-мишеней и репортерных клеток Jurkat, стабильно трансфицированных репортерным геном люциферазы, управляемым NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток). Активация FcγRIIa приводит к NFAT-опосредованной экспрессии репортерного гена люциферазы.

На фиг. 33A и 33B показано связывание антител S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), S310 (VH SEQ ID NO:155; VL SEQ ID NO:159) и S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182), наряду со сравнительными антителами S110, S230 и S109, с S-белком, экспрессируемым на поверхности клетки. См. пример 9. На фиг. 33A показано связывание с клетками ExpiCHO, трансфицированными S-белком SARS-CoV-2. На фиг. 33B показано связывание с клетками ExpiCHO, трансфицированными S-белком SARS-CoV-1. Среднюю интенсивность флуоресценции измеряли с помощью проточной цитометрии для каждого антитела. Исследованные концентрации антител указаны по оси X.

На фиг. 34 показана нейтрализация инфекции с помощью примерных антител S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), S310 (VH SEQ ID NO:155; VL SEQ ID NO:159) и S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182) против псевдотипированного SARS-CoV-2 вируса, как описано в примере 4. См. пример 4.

На фиг. 35А и 35В показана консервация остатков S-белка, как описано в примере 21. На фиг. 35А показаны варианты спайк-белка, встречающиеся с частотой п более 1 в виде сфер, отображаемых в закрытой (слева) и открытой (справа) форме полного тримерного спайк-эктодомена. RBD и другие домены спайк-белка показаны как указано. Показано 40 мутаций (из 2229 в общей сложности). Только остаток 367 (представляет собой 8) выделен в RBD, но не остатки 476 (п представляет собой 7) и 483 (п представляет собой 17). На фиг. 35В показано преобладание вариантов спайк-гликопротеинов по аминокислотам. Каждая точка является отдельным вариантом. Показаны местоположения домена А и RBD. Варианты, соответствующие пороговому значению частоты 0,1%, являются такими, как указано.

На фиг. 36 показана нейтрализация SARS-CoV-2-MLV (MLV - вирус лейкоза мышей) с помощью антитела S309 (VH SEQ ID NO.:105; VL SEQ ID NO.:168) в комбинации с эквивалентным количеством антитела S304 (VH SEQ ID NO.:79; VL SEQ ID NO.:83). Для коктейлей из антител концентрация, показанная на оси х, равна концентрации отдельных антител. См. пример 4.

На фиг. 37 показана нейтрализация SARS-CoV2-MLV с помощью антитела S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) в сочетании с эквимолярным количеством антител S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182). Для коктейлей из антител концентрация, показанная на оси x, равна концентрации отдельных антител. См. пример 4.

На фиг. 38A-38D показано связывание определенных антител с RBD SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1, как описано в примере 6. Антитела экспрессировали рекомбинантно и связывание анализировали с использованием ELISA. 96-луночные планшеты для ELISA покрывали RBD SARS-CoV-2 (полученный собственными силами; остатки 331-550 спайкбелка из BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947) при 10 мкг/мл и RBD SARS-CoV-1 (Sino Biological, 40150-V08B1) при 1 мкг/мл. После блокирования 1% BSA (бычий сывороточный альбумин) в PBS (фосфатно-солевой буфер) антитела добавляли в планшеты и инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа. Планшеты промывали и добавляли вторичные антитела козы против IgG-AP человека (Southern Biotechnology, 2040-04). Субстрат п-нитрофинилфосфат (pNPP, Sigma-Aldrich, 337 71768) использовали для создания цвета. ОD405 анализировали на планшетном ридере ELx808IU (Віотек). Слева на каждой фигуры показано связывание с RBD SARS-CoV-2, а справа показано связывание с RBD SARS-CoV-1.

На фиг. 39А и 39В показано связывание определенных антител со спайк-белком SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1, как описано в примере 9. Клетки Expi-CHO временно трансфицировали phCMV1-SARS-CoV-2-S, SARS-спайк-рсDNA (ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) елонирующая плазмиду).3 (штамм SARS) или пустой phCMV1 с использованием Expifectamine CHO Enhancer. Через два дня после трансфекции клетки собирали для иммуноокрашивания антителами. Для обнаружения использовали меченный Alexa647 вторичное антитело против Fc IgG человека. Связывание антител с трансфицированными клетками анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием клеточного анализатора ZE5 (BioRad). На фиг. 39A показано связывание рекомбинантного антитела S300 (VH: SEQ ID NO:1; VL: SEQ ID NO:5). На фиг. 39В показано связывание рекомбинантного антитела S307. Символы показывают значения одного измерения. Слева на каждой фигуре показаны данные, представленные как % положительных клеток, а на правой панели показаны данные, представленные как средняя интенсивность флуоресценции (MFI).

На фиг. 40A и 40B показано связывание типовых антител с S-гликопротеинами SARS-CoV-2 (фиг. 40A) или SARS-CoV-1 (фиг. 40B), экспрессируемыми на поверхности клеток ExpiCHO, как описано в примере 9. Символы представляют собой повторности одного эксперимента.

На фиг. 41А и 41В показаны аффинность связывания и авидность IgG S309 (фиг. 41А) и Fab S309 (фиг. 41В) по отношению к RBD SARS-CoV-2 (сверху) или спайк-белку SARS-CoV-2 (снизу). Как для IgG, так и для Fab: VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168. См. Пример 11. Биотинилированный RBD SARS-CoV-2 или биотинилированный префузионный тример S-эктодомена SARS-CoV-2 загружали в биосенсоры стрептавидина и измеряли ассоциацию различных концентраций S309-IgG-MLNS (содержащего мутации M428L и N434S Fc (нумерация EU)) или Fab S309. Вертикальные пунктирные линии указывают на начало фазы диссоциации, когда биосенсоры были переключены на буфер.

На фиг. 42A И 42B показано связывание антител S303, S304, S306, S309, S310 и S315, наряду со сравнительными антителами S110, S124, S230 и S109, с S-белком, экспрессируемым на поверхности клетки. См. пример 9. На фиг.42A показано связывание с клетками ExpiCHO, трансфицированными S-белком SARS-CoV-2. На фиг. 42B показано связывание с клетками ExpiCHO, трансфицированными S-белком SARS-CoV-1. Среднюю интенсивность флуоресценции измеряли с помощью проточной цитометрии для каждого антитела. Исследованные концентрации антител указаны по оси X.

На фиг. 43 показано сохранение остатков спайк-белка, как описано в примере 21. Варианты спайк-белка, подтверждаемые по меньшей мере двумя последовательностями, как указано, сферами, отображенными в закрытой (слева) и открытой (справа) форме полного тримерного спайк-эктодомена. RBD и другие домены спайк-белка показаны как указано. Показаны 171 вариант (из 11 839 проанализированных последовательностей спайк-белка).

На фиг. 44А-44С показан отбор на устойчивость к SARS-CoV-2, как описано в примере 23. На фиг. 44А показана блок-схема, иллюстрирующая способ отбора на устойчивость. На фиг. 44В показана временная шкала, иллюстрирующая процедуру, используемую для каждого пассажа процесса отбора на устойчивость. На фиг. 44С показаны результаты отбора на устойчивость SARS-CoV-2 к антителу S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего VH согласно SEQ ID NO.:113 и VL согласно SEQ ID NO.:168, с мутациями G236A, A330L, I332E, M428L и N434S в Fc (нумерация EU).

На фиг. 45 показана антителозависимая цитотоксичность некоторых антител по настоящему изобретению с использованием первичных NK-клеток в качестве эффекторных клеток и SARS-CoV-2-экспрессирующих клеток ЕхріСНО в качестве клеток-мишеней. См. пример 14. На графике показан процент уничтожения клеток-мишеней после инкубации с антителами S309 LS (также называемое в настоящем документе S309 MLNS), S309 GRLR (G236R/L328R; вариант, не связывающий FcR) или

S309 LS GAALIE (также называемое в настоящем документе S309 MLNS GAALIE, содержащем мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU)).

На фиг. 46 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 в клетках легких человека Calu-3 (клеточная линия рака легкого человека) и клетках VeroE6 с помощью антитела S309 N55Q MLNS, как описано в примере 24.

На фиг. 47 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью антитела S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), как обнаружено с помощью нанолюциферазного анализа. См. пример 25. Ось X показывает концентрацию антител. Три кривые представляют собой анализы с использованием трех различных концентраций вируса в единицах МОІ (множественность инфекции), как показано на рисунке справа. Данные собирали через шесть часов после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Рассчитанные значения IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) для каждого МОІ показаны в полях под графиком.

На фиг. 48А и 48В показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью антитела S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), как проанализировано с помощью IFA (иммунофлюоресцентный анализ). См. пример 25. Данные собирали через шесть часов после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. На фиг. 48А показаны фотографии репрезентативных лунок, на которых ядра клеток окрашивали синим цветом, а нуклеокапсиды SARS-CoV-2 окрашивали красным цветом, что более ярко проявляется на фотографиях. Каждое красное пятно на каждом изображении представляет собой отдельную инфицированную клетку. Нейтрализация инфекции с помощью антитела S309 может наблюдаться как уменьшение количества ярких пятен, указывающих на инфицированные клетки, так как концентрация S309 была увеличена. Концентрации антител показаны сверху, а концентрации вирусов в единицах МОІ (множественность инфекции) показаны слева. На фиг. 48В показаны количественные данные из анализа IFA. Рассчитанные значения IC50 для каждого МОІ показаны в полях под графиком.

На фиг. 49 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью антител S309 N55Q LS (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S (нумерация EU)) и S309 N55Q LS GAALIE (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EC)). См. пример 26. Каждый из S309 N55Q LS и S309 N55Q LS GAALIE содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Данные представляют собой

среднее значение четырех повторностей, +/- стандартное отклонение. Показанный график является репрезентативным для трех независимых экспериментов.

На фиг. 50A и 50B показана нейтрализация инфекции псевдотипированными SARS-CoV-2 вирусами с использованием антител S309 N55Q LS (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S (нумерация EU)) (фиг. 50A) и S309 N55Q LS GAALIE (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU)) (фиг. 50B). См. пример 27. Псевдотипированные вирусы представляют собой псевдотипированные VSV со спайк-белком SARS-CoV-2. Данные представляют собой среднее значение четырех повторностей, +/- стандартное отклонение. Каждый показанный график является репрезентативным для четырех независимых экспериментов.

На фиг. 51A и 51B показано связывание антител S309 N55Q MLNS (фиг. 51A) и S309 N55Q MLNS GAALIE (фиг. 51B) с RBD SARS-CoV-2, измеренное с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). См. пример 28. Значения взяты из двух независимых экспериментов.

На фиг. 52A и 52B показано связывание антител S309 N55Q LS (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S (нумерация EU)) (фиг. 52A) и S309 N55Q LS GAALIE (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU)) (фиг. 52B) с экспрессируемым на поверхности клетки спайк-белком SARS-CoV-2, как измерено с помощью проточной цитометрии. См. пример 29. Данные выражены в виде процента клеток, идентифицированных как положительные на связывание антител. Представленные результаты получены в ходе одного эксперимента и являются репрезентативными для трех независимых отдельных проведенных экспериментов.

На фиг. 53 показано связывание антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE с FcγRIIa человека (как аллеля R131 с низкой аффинностью, так и H131 с высокой аффинностью), FcγRIIIa (как аллеля F158 с низкой аффинностью, так и V158 с высокой аффинностью) и FCγRIIb с использованием SPR. См. пример 30. Биотинилированные очищенные FcγR захватывали на поверхности сенсорного чипа перед инъекцией антитела. Профили ассоциации и диссоциации (разделенные вертикальной пунктирной линией на каждом графике) измеряли в режиме реального времени как изменение сигнала SPR.

На фиг. 54 показано связывание антител S309 (VH: SEQ ID NO.:105; VL: SEQ ID NO.:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S), S309 N55Q (VH: SEQ ID NO.:113; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S (нумерация EU)) и S309 N55Q LS GAALIE (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU)) с компонентом комплемента C1q, что измеряется с помощью BLI на приборе Octet. См. пример 31. Профили ассоциации и диссоциации (разделенные вертикальной пунктирной линией на графике) измеряли в режиме реального времени как изменение интерференционной картины.

На фиг. 55A-55D показана активация in vitro FcyR человека антителами S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 MLNS, содержащим мутации Fc M428L/N434S), S309 N55Q (VH: SEQ ID NO:113; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе как S309 N55Q MLNS, содержащим мутации Fc M428L/N434S) (нумерация EU) и S309 N55Q LS GAALIE (также называемое настоящем документе S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащим мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU), наряду с отрицательным пример 32. Клетки СНО, контролем антител S309 GRLR. Cm. трансфицированные спайк-белком SARS-CoV-2, служили в качестве мишеней антител. Серийные разведения антитела инкубировали с клетками-мишенями при комнатной температуре в течение 15 минут. Эффекторные клетки Jurkat, экспрессирующие указанный ГсүР и сконструированные с помощью NFAT-опосредованного репортера люциферазы, ресуспендировали в буфере для анализа, а затем добавляли в планшеты для анализа. После инкубации при 37 °C в течение 18 часов добавляли реагент для Bio-GloTM (Promega) И люциферазного анализа количественно определяли люминесценцию с помощью лиминометра (Bio-Tek). На графиках показана активация FcyRIIa человека (сверху слева), FcyRIIb (сверху справа), FcyRIIIa аллеля F158 с низкой аффинностью (снизу слева) и FCyRIIb аллеля V158 с высокой аффинностью (снизу справа). Показаны средние значения +/- стандартного отклонения повторностей.

На фиг. 56A и 56B показано опосредованное NK-клетками уничтожение (ADCC) клеток, экспрессирующих спайк-белок SARS-CoV-2, in vitro в присутствии антител S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S), S309 N55Q (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S (нумерация EU)) или S309 N55Q LS GAALIE

(также называемое в настоящем документе как S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего Fc мутации G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU)) или контрольного антитела S309 GRLR. См. пример 33. Серийные разведения антитела (серийно разбавленные в 10 раз в среде AIM-V от 40 000 нг/мл до 0,075 нг/мл) инкубировали с клетками CHO-CoV-2 со спайк-белком в течение 10 минут перед смешиванием с NK-клетками в течение 4 часов. NK-клетки свежевыделены от двух доноров, ранее генотипированных для гомозиготной экспрессии низкой аффинности (F/F158; фиг. 56A) или высокой аффинности (V/V158; фиг. 56B). ADCC измеряли с использованием анализа высвобождения LDH (лактатдегидрогеназа). Показаны средние значения +/- стандартное отклонение четырех повторностей.

На фиг. 57 показан моноцит-опосредованный фагоцитоз (ADCC) клеток, экспрессирующих спайк-белок SARS-CoV-2, in vitro в присутствии антител S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 MLNS, содержащего мутации Fc M428L/N434S), S309 N55Q (VH: SEQ ID NO:113; VL: SEQ ID NO:168) LS (также называемое в настоящем документе S309 N55Q MLNS, содержащего мутации Fc M428L и N434S (нумерация EU)) или S309 N55Q LS GAALIE (также называемое в настоящем документе как S309 N55Q MLNS GAALIE, содержащего Fc мутации G236A, A330L, I332E, M428L и N434S (нумерация EU)) или контрольного антитела S309 GRLR. См. пример 33. Антитела инкубировали с РКН67-мечеными клетками со спайк-белком CHO-CoV-2-в течение 10 минут перед смешиванием со свежевыделенными клетками PBMC, меченными Cell Trace Violet. Активность ADCP измеряли после инкубации в течение ночи с помощью проточной цитометрии в процентах от CD14+ моноцитов, которые были двойными положительными в отношении РКН67 и cell trace violet. Показаны средние значения +/- стандартного отклонения повторностей.

На фиг. 58A и 58B показано, что антитело S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) ингибирует слияние клеток, опосредованное спайк-белком SARS-CoV-2. См. пример 34. На фиг. 58A показаны микрофотографии клеток, сконструированных для сверхэкспрессии спайк-белка SARS-CoV-2 в присутствии (снизу) или в отсутствии (сверху) S309. На фиг. 58B показаны количественные данные из анализа ингибирования слияния при различных концентрациях антитела.

На фиг. 59 представлены данные анализа на бляшкообразующие единицы; (FFU), демонстрирующие, что вариант антител S309 N55Q не вызывают опосредованного антителами усиления репликации SARS-CoV-2 в PBMC, полученных от доноров, или дендритных клетках человека. См. пример 35.

На фиг. 60 показана экспрессия (иммунофлуоресценция) трансгенов DC-SIGN (молекулы межклеточной адгезии дендритных клеток 3-захватывающего неинтегрина)/L-SIGN (молекула межклеточной адгезии клеток печени/лимфатического узла 3-захватывающего неинтегрина), DC-SIGN и ACE2 в клетках HEK293T (эмбриональная почка человека 293, экспрессирующая большой Т-антиген SV40), сконструированных для сверхэкспрессии указанного белка. См. пример 37.

На фиг. 61 показаны уровни инфекции псевдовирусом VSV в клетках HEK293T дикого типа и в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. Псевдовирус экспрессировал рекомбинантный спайк-белок SARS-CoV-2 с репортером люциферазы. См. пример 37.

На фиг. 62 показана нейтрализация моноклональным антителом S309 (VH SEQ ID NO:105, VL SEQ ID NO:168) инфекции псевдовирусом VSV в клетках НЕК293Т, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. В этом примере антитело S309 содержит мутации Fc M428L и N434S (нумерация EU). См. пример 37.

На фиг. 63 показаны уровни инфекции живым SARS-CoV-2 в клетках HEK293T дикого типа и в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. Инфекцию определяли с использованием рекомбинантного S-белка с репортером люциферазы. См. пример 37.

На фиг. 64 показана нейтрализация примерным моноклональным антителом S309 (VH SEQ ID NO:105, VL SEQ ID NO:168) инфекции живым SARS-CoV-2 в клетках НЕК293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. В этом примере антитело S309 содержит мутации Fc M428L и N434S (нумерация EU). См. пример 37.

На фиг. 65показана экспрессия (иммунофлуоресценция) трансгенов L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC1 и ACE2 в клетках НЕК293T, сконструированных для сверхэкспрессии указанного белка (белков). См. пример 37.

На фиг. 66 показаны уровни инфекции живым SARS-CoV-2 в клетках HEK293T дикого типа и в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Инфекцию определяли с использованием рекомбинантного S-белка с репортером люциферазы. См. пример 37.

На фиг. 67 показана нейтрализация примерным моноклональным антителом S309 (VH SEQ ID NO:105, VL SEQ ID NO:168) инфекции живым вирусом SARS-CoV-2 в клетках НЕК293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. В этом примере антитело S309 содержит мутации Fc M428L и N434S (нумерация EU). См. пример 37.

На фиг. 68A и 68B показан анализ экспрессии рецепторных белков, включая белки CD209 (DC-SIGN) и SIGLEC в нескольких типах клеток. Размер точки коррелирует с процентом клеток указанного типа, которые экспрессируют белок, а интенсивность затенения точки коррелирует с уровнем экспрессии белка. См. пример 37.

На фиг. 69 показана инфекция, вызванная живым SARS-CoV-2, экспрессирующим N-люциферазу в клетках HEK293T («исходные») или клетках HEK293T, стабильно экспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Данные представляют собой эксперименты по тестированию SARS-CoV-2 при трех множественностях инфекций (MOI). См. пример 37.

На фиг. 70 показана инфекция VSV псевдотипированным SARS-CoV-2 в клетках НЕК293Т, клетках HeLa и клетках MRC5, временно трансдуцированных лентивирусом для экспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Неинфицированные клетки показаны как отрицательный контроль. См. пример 37.

На фиг. 71A и 71B показано связывание (измеренное с помощью биослойной интерферометрии) S309, S309 N55Q MLNS, S309 N55Q MLNS GAALIE (фиг. 71A) и сравнительных антител REGN10933 и REGN10987 (фиг. 71B) дикого типа с мутировавшими вариантами RBD. См. пример 39.

На фиг. 72 показана нейтрализация SARS-CoV-2 ("WT" представляет собой Wuhan-Hu-1; "UK" представляет собой SARS-CoV-2 вариант В.1.1.7; и "SA" представляет собой вариант В.1.351) псевдовируса MLV в клетках Vero-E6 с помощью антител S309, как описано в примере 39. Также оценивали сравнительные антитела REGN10987, REGN10933 и комбинацию REGN10987 + REGN10933.

На фиг. 73А-73D показано, что S309 (VH SEQ ID NO.:105; VL SEQ ID NO.:168) обеспечивает надежную защиту против инфекции in vivo SARS-CoV-2. Сирийским хомякам вводили указанное количество mAb за 48 часов до интраназальной инфекции SARS-CoV-2. (A) Количественное определение вирусной PHK (рибонуклеиновая кислота) в легких через 4 дня после инфицирования. (В) Количественное определение реплицирующего вируса в гомогенатах легких, собранных через 4 дня после инфицирования с использованием анализа TCID50 (доза вируса, вызывающая цитопатический эффект у 50 % зараженных культур клеток). (С) Гистологический показатель легочной ткани оценивали через 4 дня после инфицирования. (D) Концентрация mAb, измеренная в сыворотке до инфицирования (день 0), обратно коррелирует с вирусной нагрузкой PHK в легком через 4 дня после инфицирования. См. пример 38.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе предложены антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые способны связываться с SARS-CoV-2 (например, с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и/или RBD, как описано в настоящем документе, в вирионе SARS-CoV-2 и/или экспрессируемыми на поверхности клетки-хозяина, такой как клетка, инфицированная SARS-CoV-2). Клетка-хозяин может представлять собой, например, клетку легкого, клетку CHO (такую как, например, клетка ЕхріСНО, трансфицированная для экспрессии поверхностного гликопротеина) или т. п. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или у субъекта-человека. Также предложены полинуклеотиды, кодирующие антитела и антигенсвязывающие фрагменты, векторы, клетки-хозяева и связанные композиции, а также способы применения антител, нуклеиновых кислот, векторов, клеток-хозяев и связанных композиций для лечения (например, уменьшения, задержки, устранения или предотвращения) инфекции SARS-CoV-2 у субъекта и/или для получения лекарственного средства для лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

Прежде чем излагать это изобретение более подробно, может быть полезно для его понимания дать определения некоторых терминов, которые будут использоваться в настоящем документе. Дополнительные определения представлены на протяжении всего данного описания изобретения.

В контексте настоящего документа "SARS-CoV-2", также называемый в настоящем документе "уханьский коронавирус" или "уханьский вирус пневмонии рынка морепродуктов", или "уханьский CoV", или "новый CoV", или "nCoV", или "2019 nCoV", или "уханьский nCoV", представляет собой бетакоронавирус, предположительно принадлежащий к роду В (сарбековирус). SARS-CoV-2 был впервые выявлен в Ухане, провинция Хубэй, Китай, в конце 2019 года и распространился в Китае и других частях мира к началу 2020 года. Симптомы SARS-CoV-2 включают лихорадку, сухой кашель и одышку.

Геномная последовательность изолята SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO:163 (см. также GenBank MN908947.3, 23.01.2020), а аминокислотная трансляция генома представлена в SEQ ID NO:164 (см. также GenBank QHD43416.1, 23.01.2020). Как и другие коронавирусы (например, SARS CoV), SARS-CoV-2 содержит трансмембранный гликопротеин I типа "спайк" или поверхностный ("S"), содержащий рецептор-связывающий домен (RBD). Считается, что RBD опосредует проникновение коронавируса SARS линии В в клетки эпителия дыхательных путей путем связывания с

ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2). В частности, считается, что рецепторсвязывающий мотив (RBM) в RBD вируса взаимодействует с ACE2.

Аминокислотная последовательность поверхностного гликопротеина (S) SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO:165. Антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению способны связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS CoV-2, таким как Wuhan-Hu-1. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом в RBD S-белка Wuhan-Hu-1.

Аминокислотная последовательность RBD SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO:166. S-белок SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 имеет приблизительно 73% идентичности с аминокислотной последовательностью с S-белком SARS-CoV. Аминокислотная последовательность RBM SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO:167. SARS-CoV-2 RBD имеет сходство аминокислотной последовательности приблизительно от 75 до 77% с RBD коронавируса SARS, а SARS-CoV-2 Wuhan Hu-1RBM имеет сходство аминокислотной последовательности приблизительно 50% с RBM коронавируса SARS.

Если в настоящем документе не указано иное, SARS-CoV-2 Wuhan Hu-1 относится к вирусу, содержащему аминокислотную последовательность, представленную в любой одной или более из SEQ ID NO:164, 165 и 166, необязательно с геномной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:163.

Существует ряд новых вариантов SARS-CoV-2. Некоторые варианты SARS-CoV-2 содержат мутацию N439K, которая обладает повышенной аффинностью связывания с рецептором ACE2 человека (Thomson, E.C., и др., The circulating SARS-CoV-2 spike variant N439K maintains fitness while evading antibody-mediated immunity. bioRxiv, 2020). Некоторые варианты SARS-CoV-2 содержат мутацию N501Y, которая связана с повышенной трансмиссивностью, включая линии B.1.1.7 (также известные как 20I/501Y.V1 и VOC 202012/01; (мутации del69-70, del144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, и D1118H)) и B.1.351 (также известные как 20H/501Y.V2; мутации L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G и A701V), которые были обнаружены в Великобритании и Южной Африке, соответственно (Tegally,H., и др. al, Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv, 2020: p. 2020.12.21.2024864; Leung, K., и др., Early empirical assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. medRxiv, 2020: p. 2020.12.20.20248581). В.1.351 также содержит две другие мутации в домене RBD спайк-белка SARS-CoV2,

K417N и E484K (Tegally, H., и др., Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv, 2020: p. 2020.12.21.202486400). Другие варианты SARS-CoV-2 включают линию B.1.1.28, которая была впервые зарегистрирована в Бразилии; вариант P.1, линия B.1.1.28 (также известная как 20J/501Y.V3), который был впервые зарегистрирован в Японии; вариант L452R, который был впервые зарегистрирован в Калифорнии в Соединенных Штатах (Pan American Health Organization, Epidemiological update: Occurrence of variants of SARS-CoV-2 in the Americas, January 20, 2021, доступно на reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-jan-20-phe-epi-update-SARS-CoV-2.pdf). Другие варианты SARS-CoV-2 включают SARS CoV-2 из группы 19А; SARS CoV-2 из группы 19B; SARS CoV-2 из группы 20A; SARS CoV-2 из группы 20B; SARS CoV-2 из группы 20С; SARS CoV-2 из группы 20D; SARS CoV-2 из группы 20Е (EU1); SARS CoV-2 из группы 20F; SARS CoV-2 из группы 20G; и SARS CoV-2 B1.1.207; и другие линии SARS CoV-2, описанные в Rambaut, А., и др., A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 5, 1403-1407 (2020). Вышеуказанные варианты SARS-CoV-2 и их аминокислотные и нуклеотидные последовательности включены в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящем описании любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или целочисленный диапазон, приведенные в настоящем документе, следует понимать как включающие значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, когда это необходимо, его фракций (таких как одна десятая и одна сотая целое число), если не указано иное. Кроме того, любой диапазон чисел, указанных в настоящем документе, относящийся к любому физическому признаку, такому как полимерные субъединицы, размер или толщина, следует понимать как включающее любое целое число в пределах указанного диапазона, если не указано иное. В контексте настоящего документа «около» означает ±20% от указанного диапазона, значения или структуры, если не указано иное. Следует понимать, что термины в единственном числе в контексте настоящего документа подразумевают "один или более" из перечисленных терминов. Таким образом, использование альтернативы (например, «или») следует понимать как одну, обе или любую комбинацию этих альтернатив. В контексте настоящего документа "включать", "иметь" и "содержать" используются как синонимы, а эти термины и их варианты следует рассматривать как неограничивающие.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанный далее элемент, компонент, событие или обстоятельство необязательно должно иметь место, и что

описание включает случаи, в которых элемент, компонент, событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда их нет.

Кроме того, следует понимать, что отдельные конструкции или группы конструкций, полученные из различных комбинаций структур и субъединиц, описанных в настоящей заявке, раскрыты в настоящей заявке в той же степени, как если бы каждая конструкция или группа конструкций была изложена отдельно. Таким образом, выбор конкретных структур или конкретных субъединиц находится в пределах объема настоящего изобретения.

Термин «состоящий по существу из» не эквивалентен термину «содержащий» и относится к указанным материалам или стадиям формулы изобретения или к тем, которые не оказывают существенного влияния на основные характеристики заявленного объекта изобретения. Например, белковый домен, область или модуль (например, связывающий белок "состоит по существу из" конкретной аминокислотной домен) последовательности, когда аминокислотная последовательность домена, области, модуля или белка включает удлинения, делеции, мутации или их комбинацию (например, аминокислоты на амино- или карбоксиконце или между доменами), которые в комбинации вносят вклад не более чем в 20% (например, не более 15%, 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) длины домена, области, модуля или белка и по существу не влияют (т.е., не снижают активность более чем на 50%, например, не более чем на 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 1%) на активность домена (доменов), области (областей), модуля (модулей) или белка (например, на аффинность связывания с мишенью связывающего белка).

В контексте настоящего документа "аминокислота" относится к встречающимся в природе и синтетическим аминокислотам, а также аналогам аминокислот и миметикам аминокислот, которые функционируют аналогично встречающимся в Природные аминокислоты представляют собой аминокислотам. аминокислоты, кодируемые генетическим кодом, а также те аминокислоты, которые впоследствии модифицируются, например, гидроксипролин, у-карбоксиглутамат и О-фосфосерин. Аналоги аминокислот относятся к соединениям, которые имеют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота, то есть, α-углерод, который связан с водородом, карбоксильной группой, аминогруппой и R-группой, например, гомосерин, норлейцин, метионинсульфоксид, метионинметилсульфоний. Такие аналоги имеют модифицированные R-группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные остовы, но сохраняют ту же основную химическую структуру, что и встречающаяся в природе аминокислота. Миметики аминокислот

относятся к химическим соединениям, которые имеют структуру, которая отличается от общей химической структуры аминокислоты, но которая функционирует аналогично встречающейся в природе аминокислоте.

В контексте настоящего документа "мутация" относится к изменению последовательности молекулы нуклеиновой кислоты или молекулы полипептида по сравнению с эталонной молекулой или молекулой нуклеиновой кислоты дикого типа или молекулой полипептида, соответственно. Мутация может привести к нескольким различным типам изменения последовательности, включая замену, вставку или делецию нуклеотида (нуклеотидов) или аминокислоты (аминокислот).

"Консервативная замена" относится к аминокислотным заменам, которые существенно не влияют или не изменяют характеристики связывания конкретного белка. Как правило, консервативные замены представляют собой замены, в которых замещенный аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим схожую боковую цепь. Консервативные замены включают замену, основанную на одной из следующих групп: группа 1: аланин (Ala или A), глицин (Gly или G), серин (Ser или S), треонин (Thr или T); группа 2: аспарагиновая кислота (Asp или D), глутаминовая кислота (Glu или Z); группа 3: аспарагин (Asn или N), глутамин (Gln или Q); группа 4: аргинин (Arg или R), лизин (Lys или K), гистидин (His или H); группа 5: изолейцин (Ile или I), лейцин (Leu или L), метионин (Met или M), валин (Val или V); и группа 6: фенилаланин (Phe или F), тирозин (Туг или Y), триптофан (Тгр или W). Дополнительно или альтернативно, аминокислоты могут быть сгруппированы в консервативные группы замещения по аналогичной функции, химической структуре или составу (например, кислотные, основные, алифатические, ароматические или серосодержащие). Например, алифатическая группа может включать, для целей замены, Gly, Ala, Val, Leu и Ile. Другие группы консервативных замен включают: серосодержащие: Met и цистеин (Cys или C); кислые: Asp, Glu, Asn и Gln; небольшие алифатические, неполярные или слегка полярные остатки: Ala, Ser, Thr, Pro и Gly; полярные, отрицательно заряженные остатки и их амиды: Asp, Asn, Glu и Gln; полярные, положительно заряженные остатки: His, Arg и Lys; большие алифатические, неполярные остатки: Met, Leu, Ile, Val и Cys; и большие ароматические остатки: Phe, Туг и Тгр. Дополнительную информацию можно найти в Creighton (1984) Proteins, W.H. Freeman and Company.

В контексте настоящего документа "белок" или "полипептид" относится к полимеру аминокислотных остатков. Белки применяются к встречающимся в природе аминокислотным полимерам, а также к аминокислотным полимерам, в которых один или более аминокислотных остатков являются искусственными химическими миметиками

соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, и не встречающимся в природе аминокислотным полимерам. Также рассматриваются варианты белков, пептидов и полипептидов согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления варианты белков, пептидов и полипептидов содержат или состоят из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,9% идентична аминокислотной последовательности определенной или эталонной аминокислотной последовательности, как описано в настоящем документе.

"Молекула нуклеиновой кислоты" или "полинуклеотид" или "полинуклеиновая кислота" относится к полимерному соединению, включающему ковалентно связанные нуклеотиды, которые могут состоять из природных субъединиц (например, пуриновые или пиримидиновые основания) или неприродных субъединиц (например, морфолиновое кольцо). Пуриновые основания включают аденин, гуанин, гипоксантин и ксантин, а пиримидиновые основания включают урацил, тимин и цитозин. Молекулы нуклеиновой кислоты включают полирибонуклеиновую кислоту (РНК), которая включает мРНК (матричная РНК), микроРНК, миРНК (малая интерферирующая РНК), вирусную геномную РНК и синтетическую РНК, и полидезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), которая включает кДНК (комплементарная ДНК), геномную ДНК и синтетическую ДНК, каждая из которых может быть одноцепочечной или двухцепочечной. В случае одноцепочечной цепи молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая аминокислотную последовательность, включает все нуклеотидные последовательности, кодирующие одну и ту же аминокислотную последовательность. Некоторые варианты нуклеотидных последовательностей могут также включать интрон (интроны) в той степени, в которой интрон (интроны) будет удален с помощью ко- или посттранскрипционных механизмов. Другими словами, различные нуклеотидные последовательности могут кодировать одну и ту же аминокислотную последовательность в результате избыточности или вырожденности генетического кода или путем сплайсинга.

Также рассматриваются варианты молекул нуклеиновых кислот по данному описанию. Варианты молекул нуклеиновой кислоты имеют по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% и предпочтительно на 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,9% идентичности с молекулой нуклеиновой кислоты определенного или эталонного полинуклеотида, как описано в настоящем документе, или которые гибридизуются с полинуклеотидом в жестких условиях гибридизации, составляющих 0,015 М хлорида натрия, 0,0015 М цитрата натрия при около 65-68 °C или 0,015 М хлорида натрия, 0,0015 М цитрата натрия

и 50% формамида при около 42 °C. Варианты молекул нуклеиновых кислот сохраняют способность кодировать их связывающий домен, имеющий функциональность, описанную в настоящем документе, такую как связывание молекулы-мишени.

"Процент идентичности последовательностей" относится к взаимосвязи между двумя или более последовательностями, как определено путем сравнения последовательностей. Предпочтительные способы определения идентичности последовательностей предназначены для обеспечения наилучшего соответствия между сравниваемыми последовательностями. Например, последовательности выровнены для целей оптимального сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из второй аминокислотной или нуклеотидной последовательности для первой оптимального выравнивания). Кроме того, негомологичные последовательности могут быть проигнорированы для целей сравнения. Процент идентичности последовательности, рассчитывают указанный настоящем документе, ПО длине эталонной последовательности, если не указано иное. Способы определения идентичности и последовательностей найти в общедоступных онжом программах. Выравнивание последовательностей и расчеты процента идентичности могут быть выполнены с использованием программы BLAST (например, BLAST 2.0, BLASTP, BLASTN или BLASTX). Математический алгоритм, используемый в программах BLAST, можно найти в Altschul и др., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997. В контексте настоящего документа следует понимать, что для анализа при применении программного обеспечения результаты анализа аналитического основаны на «установленных по умолчанию значениях» упоминаемой программы. «Установленные по умолчанию значения» означают любой набор значений или показателей, загружаемых исходно с программным обеспечением при первом запуске.

Термин «выделенный» означает, что материал извлечен из своего исходного окружения (например, природной среды, если он встречается в естественных условиях). Например, встречающаяся В природе нуклеиновая кислота или полипептид, присутствующий в живом животном, не является выделенным, но та же нуклеиновая кислота или полипептид, отделенный от материалов, совместно с ним присутствующих в естественной системе, является выделенным. Такая нуклеиновая кислота может быть частью вектора и/или такая нуклеиновая кислота или полипептид могут быть частью композиции (например, клеточного лизата) и все еще могут быть выделены в том смысле, что такой вектор или композиция не является частью природной среды для нуклеиновой кислоты или полипептида. "Выделенный" может, в некоторых вариантах осуществления,

также описывать антитело, антигенсвязывающий фрагмент, полинуклеотид, вектор, клетку-хозяина или композицию, которая находится вне организма человека.

Термин "ген" означает сегмент ДНК или РНК, участвующий в получении полипептидной цепи; в некоторых контекстах он включает области, предшествующие и следующие за кодирующей областью (например, 5'-нетранслируемая область (UTR) и 3'-UTR), а также промежуточные последовательности (интроны) между отдельными кодирующими сегментами (экзонами).

"Функциональный вариант" относится к полипептиду или полинуклеотиду, который структурно схож или по существу структурно схож с исходным или эталонным соединением согласно настоящему изобретению, но незначительно отличается по составу (например, одно основание, атом или функциональная группа отличаются, добавлены или удалены), так что полипептид или кодируемый полипептид способен выполнять по меньшей мере одну функцию исходного полипептида с по меньшей мере 50% эффективностью, предпочтительно по меньшей мере 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% уровнем активности исходного полипептида. Другими словами, функциональный вариант полипептида или кодируемого полипептида согласно настоящему изобретению имеет "сходное связывание", "сходную аффинность" или "сходную активность", когда функциональный вариант демонстрирует снижение производительности в выбранном анализе не более чем на 50% по сравнению с исходным или эталонным полипептидом, таким как анализ для измерения аффинности связывания (например, окрашивание Віасоге® или тетрамером, измеряющее константу ассоциации (К_р)).

В контексте настоящего документа "функциональная часть" или "функциональный фрагмент" относится к полипептиду или полинуклеотиду, который содержит только домен, часть или фрагмент исходного или эталонного соединения, и полипептид или кодируемый полипептид сохраняет по меньшей мере 50% активность, связанную с фрагментом исходного доменом, частью или или эталонного предпочтительно по меньшей мере 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% уровень активности исходного полипептида, или обеспечивает биологическое преимущество (например, эффекторную функцию). «Функциональная часть» или «функциональный фрагмент» полипептида или кодируемого полипептида согласно настоящему изобретению имеет «аналогичное связывание» или «аналогичную активность», когда функциональная часть или фрагмент демонстрирует снижение производительности в выбранном анализе не более чем на 50% по сравнению с исходным или эталонным полипептидом (предпочтительно не более чем на 20% или 10%, или не более чем на логарифмическую (log) разницу по сравнению с исходным или эталонным по отношению к аффинности).

В контексте настоящего документа термин "сконструированный", "рекомбинантный" или "неприродный" относится к организму, микроорганизму, клетке, молекуле нуклеиновой кислоты или вектору, который включает по меньшей мере одно генетическое изменение или был модифицирован путем введения экзогенной или гетерологичной молекулы нуклеиновой кислоты, где такие изменения или модификации вводятся с помощью генной инженерии (т.е.вмешательства человека). Генетические изменения включают, например, модификации, вводящие экспрессируемые молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие функциональную РНК, белки, слитые белки или ферменты, или другие добавления, делеции, замены молекул нуклеиновых кислот или другие функциональные нарушения генетического материала клетки. Дополнительные модификации включают, например, некодирующие регуляторные области, в которых модификации изменяют экспрессию полинуклеотида, гена или оперона.

В контексте настоящего документа термин "гетерологичный" или "неэндогенный" или "экзогенный" относится к любому гену, белку, соединению, молекуле нуклеиновой кислоты или активности, которая не является нативной для клетки-хозяина или субъекта, или любому гену, белку, соединению, молекуле нуклеиновой кислоты или активности, которая является нативной для клетки-хозяина или субъекта, который был изменен. Гетерологичные, неэндогенные или экзогенные включают гены, белки, соединения или молекулы нуклеиновых кислот, которые были мутированы или иным образом изменены таким образом, что структура, активность или и то и другое различаются между нативными и измененными генами, белками, соединениями или молекулами нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления гетерологичные, неэндогенные или экзогенные гены, белки или молекулы нуклеиновых кислот (например, рецепторы, лиганды и т.д.) могут быть неэндогенными для клетки-хозяина или субъекта, но вместо этого нуклеиновые кислоты, кодирующие такие гены, белки или молекулы нуклеиновых кислот, могут быть добавлены в клетку-хозяина путем конъюгации, трансформации, трансфекции, электропорации или тому подобного, где добавленная молекула нуклеиновой кислоты может интегрироваться в геном клетки-хозяина или может существовать в виде внехромосомного генетического материала (например, в виде плазмиды или другого самовоспроизводящегося вектора). Термин "гомологичный" или "гомолог" относится к гену, белку, соединению, молекуле нуклеиновой кислоты или активности, обнаруженной в или полученной из клетки-хозяина, вида или штамма. Например, гетерологичный или экзогенный полинуклеотид или ген, кодирующий

полипептид, может быть гомологичным нативному полинуклеотиду или гену и кодировать гомологичный полипептид или активность, но полинуклеотид или полипептид может иметь измененную структуру, последовательность, уровень экспрессии или любую их комбинацию. Неэндогенный полинуклеотид или ген, а также кодируемый полипептид или активность могут быть из одного и того же вида, другого вида или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты или ее часть, нативная для клетки-хозяина, будет считаться гетерологичной по отношению к клетке-хозяину, если она была изменена или мутирована, или молекула нуклеиновой кислоты, нативная для клетки-хозяина, может считаться гетерологичной, если она была изменена с помощью гетерологичной последовательности контроля экспрессии или была изменена с помощью эндогенной последовательности контроля экспрессии, обычно не связанной с молекулой нуклеиновой кислоты, нативной для клетки-хозяина. Кроме того, термин "гетерологичный" может относиться к биологической активности, которая отличается, изменена или не эндогенна для клетки-хозяина. Как описано в настоящем документе, более чем одна гетерологичная молекула нуклеиновой кислоты может быть введена в клетку-хозяина в виде отдельных молекул нуклеиновой кислоты, в виде множества индивидуально контролируемых генов, в виде молекулы полицистронной нуклеиновой кислоты, в виде одной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело или антигенсвязывающий фрагмент (или другой полипептид), или любую их комбинацию.

В контексте настоящего документа термин "эндогенный" или "нативный" относится к полинуклеотиду, гену, белку, соединению, молекуле или активности, которые обычно присутствуют в клетке-хозяине или субъекте.

В контексте настоящего документа «экспрессия» в данном контексте относится к процессу, посредством которого получали полипептид на основе кодирующей последовательности молекулы нуклеиновой кислоты, такой как ген. Способ может включать транскрипцию, посттранскрипционный контроль, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционный контроль, посттрансляционную модификацию или любую их комбинацию. Экспрессируемая молекула нуклеиновой кислоты обычно функционально связана с последовательностью контроля экспрессии (например, промотором).

Термин "функционально связанный" относится к ассоциации двух или более молекул нуклеиновой кислоты на одном фрагменте нуклеиновой кислоты, так что функция одной из них зависит от другой. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он способен регулировать экспрессию указанной

кодирующей последовательности (т.е. кодирующая последовательность находится под транскрипционным контролем указанного промотора). "Несвязанный" означает, что ассоциированные генетические элементы не тесно связаны друг с другом и функция одного не влияет на другого.

Как описано в настоящем документе, более чем одна гетерологичная молекула нуклеиновой кислоты может быть введена в клетку-хозяина в виде отдельных молекул нуклеиновой кислоты, в виде множества индивидуально контролируемых генов, в виде молекулы полицистронной нуклеиновой кислоты, в виде одной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей белок (например, тяжелую цепь антитела) или любую их комбинацию. Когда в клетку-хозяина вводят две или более гетерологичных молекул нуклеиновой кислоты, следует понимать, что две или более гетерологичных молекул нуклеиновой кислоты могут быть введены в виде одной молекулы нуклеиновой кислоты (например, на одном векторе), на отдельных векторах, интегрированных в хромосому-хозяина на одном сайте или нескольких сайтах, или любой их комбинации. Количество упомянутых гетерологичных молекул нуклеиновых кислот или белковых активностей относится к количеству кодирующих молекул нуклеиновых кислот или количеству белковых активностей, а не к количеству отдельных молекул нуклеиновых кислот, введенных в клетку-хозяина.

Термин «конструкция» относится к любому полинуклеотиду, который содержит рекомбинантную молекулу нуклеиновой кислоты (или, когда контекст явно указывает, слитый белок по настоящему изобретению). Конструкция (полинуклеотида) может присутствовать в векторе (например, бактериальном векторе, вирусном векторе) или может быть интегрирована в геном. "Вектор" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая способна транспортировать другую молекулу нуклеиновой кислоты. Векторы могут представлять собой, например, плазмиды, космиды, вирусы, вектор РНК или линейную или круговую молекулу ДНК или РНК, которые могут включать хромосомные, нехромосомные, полусинтетические или синтетические молекулы нуклеиновых кислот. Векторы согласно настоящему изобретению также включают транспозонные системы (например, Sleeping Beauty, см., например, Geurts и др., Mol. Ther. 8:108, 2003: Mátés и др., Nat. Genet. 41:753, 2009). Примерные векторы представляют собой векторы, способные к автономной репликации (эписомальный вектор), способные доставлять полинуклеотид в геном клетки (например, вирусный вектор) или способные экспрессировать молекулы нуклеиновых кислот, которыми они связаны (экспрессионные векторы).

В контексте настоящего документа "вектор экспрессии" или "вектор" относится к конструкции ДНК, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, которая функционально связана с подходящей контрольной последовательностью, способной осуществлять экспрессию молекулы нуклеиновой кислоты в подходящем хозяине. Такие контрольные последовательности включают промотор ДЛЯ осуществления транскрипции, необязательную операторную последовательность для контроля такой транскрипции, последовательность, кодирующую подходящие сайты связывания мРНК-рибосом, и последовательности, которые контролируют терминацию транскрипции и трансляции. Вектор может представлять собой плазмиду, фаговую частицу, вирус или просто потенциальную геномную вставку. После трансформации в подходящего хозяина вектор может реплицироваться и функционировать независимо от генома хозяина, или в некоторых случаях может интегрироваться в сам геном или доставлять полинуклеотид, содержащийся в векторе, в геном без последовательности вектора. В настоящем описании термины "плазмида", "экспрессионная плазмида", "вирус" и "вектор" часто используются взаимозаменяемо.

Термин "вводимый" в контексте вставки молекулы нуклеиновой кислоты в клетку означает "трансфекцию", "трансформацию" или "трансдукцию" и включает ссылку на включение молекулы нуклеиновой кислоты в эукариотическую или прокариотическую клетку, где молекула нуклеиновой кислоты может быть включена в геном клетки (например, хромосомы, плазмиды, пластиды или митохондриальной ДНК), преобразована в автономны репликон или временно экспрессирована (например, трансфицированная мРНК).

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему изобретению могут быть функционально связаны с определенными элементами вектора. Например, полинуклеотидные последовательности, которые необходимы осуществления экспрессии и процессинга кодирующих последовательностей, с которыми они лигированы, могут быть функционально связаны. Последовательности контроля экспрессии включать соответствующие последовательности терминации, промотора и энхансера транскрипции; эффективные сигналы процессинга РНК, такие как сигналы сплайсинга и полиаденилирования; последовательности, которые стабилизируют цитоплазматическую мРНК; последовательности, которые повышают эффективность консенсусные последовательности Козака); трансляции (т.е. последовательности, которые повышают стабильность белка; И, возможно, последовательности, которые повышают секрецию белка. Последовательности контроля экспрессии могут быть функционально связаны, если они смежны с представляющим

интерес геном и последовательностями контроля экспрессии, которые действуют в транс или на расстоянии для контроля представляющего интерес гена.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит плазмидный вектор или вирусный вектор (например, лентивирусный вектор или ү-ретровирусный вектор). Вирусные векторы включают ретровирус, аденовирус, парвовирус (например, аденоассоциированные вирусы), коронавирус, вирусы РНК с отрицательной цепью, такие как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства и везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, корь и Сендай), вирусы РНК с положительной цепью, такие как пикорнавирус и альфавирус, и вирусы двухцепочечной ДНК, включая аденовирус, герпесвирус (например, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус) и поксвирус (например, осповакцны, оспу кур и оспу канареек). Другие вирусы включают, например, вирус Норуолк, тогавирус, флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают лейкоз-саркому птиц, вирусы С-типа млекопитающих, вирусы Втипа, вирусы D-типа, группу HTLV-BLV, лентивирус, спумавирус (Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

"Ретровирусы" представляют собой вирусы, имеющие геном РНК, который обратно транскрибируется в ДНК с использованием фермента обратной транскриптазы, транскрибируемая затем обратно ДНК включается геном клетки-хозяина. "Gammaretrovirus" относится ретровирусов (Retroviridae). Примеры роду гаммаретровирусов включают вирус стволовых клеток мыши, вирус лейкоза мыши, вирус лейкоза кошек, вирус саркомы кошек и вирусы ретикулоэндотелиоза птиц.

"Лентивирусные векторы" включают в себя основанные на ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) лентивирусные векторы для доставки генов, которые могут быть интегрирующими или неинтегрирующими, обладают относительно большой упаковочной емкостью и могут трансдуцировать ряд различных типов клеток. Лентивирусные векторы обычно генерируют после временной трансфекции трех (упаковки, оболочки и переноса) или более плазмид в клетки-продуценты. Как и ВИЧ, лентивирусные векторы проникают в клетку-мишень через взаимодействие гликопротеинов вирусной поверхности с рецепторами на поверхности клетки. При вводе вирусная РНК подвергается обратной транскрипции, которая опосредуется комплексом вирусной обратной транскриптазы. Продуктом обратной транскрипции является двухцепочечная линейная вирусная ДНК, которая является субстратом для вирусной интеграции в ДНК инфицированных клеток.

В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой гаммаретровирус, например, векторы, полученные из вируса лейкоза мышей Молони (MLV). В других вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой более сложный вектор, полученный из ретровируса, например, вектор, полученный из лентивируса. К этой категории относятся векторы, происходящие из ВИЧ-1. Другие примеры включают лентивирусные векторы, полученные из ВИЧ-2, FIV (вирус иммунодефицита кошки), вируса инфекционной анемии лошадей, SIV и вируса Маеди-Висна (лентивируса овец). Способы применения ретровирусных и лентивирусных вирусных векторов и упаковки клеток для трансдукции клеток-хозяев млекопитающих с вирусными частицами, содержащими трансгены, известны в данной области техники и были описаны ранее, например, в: патенте США 8119772; Walchli и др., PLoS One 6:327930, 2011; Zhao и др., J. Immunol. 174:4415, 2005; Engels et al., Hum. Gene Ther. 14:1155, 2003; Frecha и др., Mol. Ther.18:1748, 2010; и Verhoeyen и др., Methods Mol. Biol. 506:97, 2009. Ретровирусные и лентивирусные векторные конструкции и системы экспрессии также коммерчески доступны. Другие вирусные векторы также могут быть использованы для доставки полинуклеотидов, включая ДНК-вирусные векторы, включая, например, векторы на основе аденовируса и векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV); векторы, полученные из вирусов простого герпеса (HSV), включая векторы ампликона, репликационно дефектный HSV и аттенуированный HSV (Krisky и др., Gene Ther. 5:1517, 1998).

Другие векторы, которые могут быть использованы с композициями и способами согласно настоящему изобретению, включают векторы, полученные из бакуловирусов и αвирусов. (Jolly, D. J. 1999. Emerging Viral Vectors. pp. 209-40 in Friedmann T. ed. The Development of Human Gene Therapy. New York: Cold Spring Harbor Lab), или плазмидные векторы (такие как "спящая красавица" или другие транспозонные векторы).

Когда геном вирусного вектора содержит множество полинуклеотидов, подлежащих экспрессии в клетке-хозяине в виде отдельных транскриптов, вирусный вектор может также содержать дополнительные последовательности между двумя (или более) транскриптами, обеспечивающие бицистронную или мультицистронную экспрессию. Примеры таких последовательностей, используемых в вирусных векторах, включают внутренние сайты входа рибосом (IRES), сайты расщепления фурином, вирусный пептид 2А или любую их комбинацию.

Плазмидные векторы, включая плазмидные векторы, кодирующие антитело на основе ДНК или антигенсвязывающий фрагмент, для прямого введения субъекту, описаны далее в настоящем документе.

В данном контексте термин "хозяин" относится к клетке или микроорганизму, предназначенному для генетической модификации гетерологичной молекулой нуклеиновой кислоты с получением представляющего интерес полипептида (например, антитела по настоящему изобретению).

Клетка-хозяин может включать любую отдельную клетку или клеточную культуру, которая получать вектор нуклеиновых может ИЛИ включение кислот или экспрессирующих Термин также охватывает потомство клетки-хозяина, белков. генетически или фенотипически одинаковое или различное. Подходящие клетки-хозяева могут зависеть от вектора и могут включать клетки млекопитающих, клетки животных, клетки человека, клетки обезьяны, клетки насекомых, клетки дрожжей и бактериальные клетки. Эти клетки могут быть индуцированы для включения вектора или другого веества с помощью вирусного вектора, трансформации путем осаждения фосфата кальция, DEAEдекстрана (DEAE - диэтиламиноэтил), электропорации, микроинъекции или других способов. См., например, Sambrook и др., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2d ed. (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989).

В контексте инфекции SARS-CoV-2 "хозяин" относится к клетке или субъекту (например, человеку), инфицированному SARS-CoV-2.

"Антиген" или "Ag" в данном контексте относится к иммуногенной молекуле, которая вызывает иммунный ответ. Этот иммунный ответ может включать продукцию антител, активацию специфических иммунологически-компетентных клеток, активацию комплемента, антителозависимую цитотоксичность или любую их комбинацию. Антиген (иммуногенная молекула) может представлять собой, например, пептид, гликопептид, полипентид, гликополипентид, полинуклеотид, полисахарид, липид или т. п. Очевидно, что антиген может быть синтезирован, получен рекомбинантным способом или получен из биологического образца. Примерные биологические образцы, которые могут содержать один или более антигенов, включают образцы тканей, образцы кала, клетки, биологические жидкости или их комбинации. Антигены могут продуцироваться клетками, которые были модифицированы или генетически сконструированы для экспрессии Антигены также могут присутствовать в SARS-CoV-2 антигена. (например, поверхностном гликопротеине или его части), например, присутствовать в вирионе, или экспрессироваться или презентироваться на поверхности клетки, инфицированной SARS-CoV-2.

Термин "эпитоп" или "антигенный эпитоп" включает любую молекулу, структуру, аминокислотную последовательность или детерминанту белка, которая распознается и специфически связывается родственной связывающей молекулой, такой как

иммуноглобулин, или другой связывающей молекулой, доменом или белком. Эпитопные детерминанты обычно содержат расположенные на химически активные поверхностные группы молекул, такие как боковые цепи аминокислот или сахаров, и обычно обладают специфическими трехмерными структурными характеристиками, а также специфическими характеристиками заряда. Если антиген представляет собой или содержит пептид или белок, эпитоп может состоять из последовательных аминокислот (например, линейного эпитопа) или может состоять из аминокислот из различных частей или областей белка, которые сближены за счет сворачивания белка (например, прерывистого или конформационного эпитопа), или несмежных аминокислот, которые находятся в непосредственной близости независимо от сворачивания белка.

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты

В одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и способны связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемом на поверхности клетки-хозяина, и/или на вирионе SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению ассоциируется или объединяется с поверхностным эпитопом или антигеном гликопротеина SARS-CoV-2, содержащим указанный эпитоп, при этом существенно не ассоциируясь или не объединяясь с любыми другими молекулами или компонентами в образце.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается или объединяется (например, связывается) с поверхностным эпитопом гликопротеина SARS-CoV-2, а также может связываться или объединяться с эпитопом из другого коронавируса (например, SARS CoV), присутствующего в образце, но существенно не ассоциирующегося или объединяющегося с любыми другими молекулами или компонентами в образце. Другими словами, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению является перекрестно реактивным по отношению к SARS-CoV-2 и одному или более дополнительным коронавирусам.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению специфически связывается с поверхностным

гликопротеином SARS-CoV-2. В контексте настоящего документа "специфически объединению относится К ассоциации или антитела антигенсвязывающего фрагмента с антигеном с аффинностью или Ка (т.е. константой равновесной ассоциации конкретного связывающего взаимодействия с единицами измерения 1/M) с $10^5~M^{-1}$ или более (что равно отношению скорости ассоциации $[K_{on}]$ к скорости диссоциации [K_{off}] для этой реакции ассоциации), при этом не ассоциируясь или не объединяясь в значительной степени с любыми другими молекулами или компонентами в образце. В качестве альтернативы, аффинность может быть определена как равновесная константа диссоциации (К_d) отдельного связывающего взаимодействия, выражаемая в единицах измерения М (например, от 10-5 М до 10-13 М). Антитела могут быть классифицированы как "высокоаффинные" антитела или как "низкоаффинные" антитела. "Высокоаффинные" антитела относятся к тем антителам, которые имеют Ка по меньшей мере 10^7 M^{-1} , по меньшей мере 10^8 M^{-1} , по меньшей мере 10^9 M^{-1} , по меньшей мере 10^{10} M^{-1} , по меньшей мере 10^{11} M^{-1} , по меньшей мере 10^{12} M^{-1} или по меньшей мере $10^{13} \, \mathrm{M}^{-1}$. «Низкоаффинные» антитела относятся к тем антителам, которые имеют $\mathrm{K_a}$ до 10^7 M^{-1} , до $10^6 M^{-1}$, до $10^5 M^{-1}$. В качестве альтернативы, аффинность может быть определена как равновесная константа диссоциации (K_d) отдельного связывающего взаимодействия, выражаемая в единицах измерения M (например, от 10^{-5} M до 10^{-13} M).

В некоторых контекстах антитело и антигенсвязывающие фрагменты могут быть описаны со ссылкой на аффинность и/или авидность к антигену. Если не указано иное, авидность относится к общей силе связывания антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с антигеном и отражает аффинность связывания, валентность антитела или антигенсвязывающего фрагмента (например, содержит ли антитело или антигенсвязывающий фрагмент один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более сайтов связывания) и, например, присутствует ли другой агент, который может влиять на связывание (например, неконкурентный ингибитор антитела или антигенсвязывающего фрагмента).

Известно множество анализов для идентификации антител по настоящему изобретению, которые связывают конкретную мишень, а также для определения аффинности связывающего домена или связывающего белка, таких как вестерн-блоттинг, ELISA (например, прямой, непрямой или сэндвич), аналитическое ультрацентрифугирование, спектроскопия и анализ поверхностного плазмонного резонанса (Віасоге®) (см., например, Scatchard и др., Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949; Wilson, Science 295:2103, 2002; Wolff и др., Cancer Res. 53:2560, 1993; и патенты США №

5,283,173, 5,468,614 или их эквивалент). Также известны анализы для оценки аффинности или кажущейся аффинности или относительной аффинности.

В некоторых примерах связывание может быть определено путем рекомбинантной экспрессии антигена SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, путем трансфекции) и иммуноокрашивания (например, фиксированной или фиксированной и пермеабилизированной) клетки-хозяина антителом и анализа связывания с помощью проточной цитометрии (например, с использованием анализатора клеток ZE5 (BioRad®) и программного обеспечения FlowJo (TreeStar). В некоторых вариантах осуществления положительное связывание может быть определено дифференциальным окрашиванием антителом клеток, экспрессирующих SARS-CoV-2, по сравнению с контрольными (например, имитирующими) клетками.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2, как измерено с помощью биослойной интерферометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2 с K_D менее чем около 4.5×10^{-9} М, менее чем около 1×10^{-10} М, менее чем около 5×10^{-10} М, менее чем около 5×10^{-10} М, менее чем около 5×10^{-11} М, менее чем около 1×10^{-12} М или менее чем около 5×10^{-12} М. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается с RBD S-белка SARS-CoV-2 с K_D менее чем около 4.5×10^{-9} М, менее чем около 5×10^{-10} М или менее чем около 5×10^{-12} М или менее чем около 5×10^{-12} М или менее чем около 5×10^{-12} М. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2 (например, гликозилированным или дегликозилированным S-белком RBD) с K_D , K_B м/или k_d , как показано в таблице 8, таблице 9 или таблице 10 настоящего документа.

В частных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с гликозилированным S-белком RBD с K_D , составляющей около 0,35 нM, около 0,36 нM, около 0,37 нM, около 0,38 нM, около 0,39 нM, около 0,40 нM, около 0,41 нM, около 0,42 нM, около 0,43 нM, около 0,44 нM, около 0,45 нM, около 0,46 нM, около 0,47 нM, около 0,48 нM, около 0,49 нM, около 0,50 нM, около 0,51 нМ или около 1,7 нM, необязательно измеренным с помощью поверхностного плазмонного резонанса, и/или с k_a , составляющей около 8,5е4 1/Mc, около 8,6е4 1/Mc, около 8,7е4 1/Mc, около 8,8е4 1/Mc, около 8,9е4 1/Mc, около 9,0е4 1/Mc, около 9,1е4 1/Mc, около 9,7е4 1/Mc, около 9,3е4 1/Mc, около 9,4е4 1/Mc, около 9,5е4 1/Mc, около 9,7е4 1/Mc, около 9,7е4 1/Mc,

около 9,8e4 1/Мс, около 9,9e4 1/Мсили около 1,0e5 1/Мс, необязательно при измерении с помощью поверхностного плазмонного резонанса, и/или с k_d около 1,6e-4 1/с, около 3,3e-5 1/с, около 3,4e-5 1/с, около 3,5e-5 1/с, около 3,6e-5 1/с, около 3,7e-5 1/с, около 3,8e-5 1/с, около 3,9e-5 1/с, около 4,0e-5 1/с, около 4,1e-5 1/S, около 4,2e-5 1/с, около 4,3e-5 1/с, около 4,4e-5 1/с, около 4,5e-5 1/с, около 4,6e-5 1/с, около 4,7e-5 1/с, около 4,8e-5 1/с, около 4,9e-5 1/с, около 5,0e-5 1/с около 5,1e-5 1/с, около 5,2e-5 1/с, около 5,3e-5 1/с, около 5,4e-5 1/с, около 5,5e-5 1/с, около 5,6e-5 1/с, около 5,7e-5 1/с, около 5,8e-5 1/с, около 5,9e-5 1/с, около 6,0e-5 1/с, около 6,1e-5 1/с, около 6,2e-5 1/с, около 6,3e-5 1/с, около 6,4e-5 1/с или около 6,5e-5 1/с, необязательно, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способны связываться с дегликозилированным S-белком RBD с K_D , составляющей около 0,95, около 0,96 нM, около 0,97 нM, около 0,98 нM, около 0,99 нM, около 1,0 нM, около 1,1 нM, около 1,2 нM, около 1,3 нM, около 1,4 нM, около 1,5 нМ или около 1,6 нM, необязательно, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса, и/или с k_a , составляющей около (1/c) около 2,5е5, около 2,6е5, около 2,7е5, около 2,8е5, около 2,9е5, около 3,0е5, около 3,1е5, необязательно, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса, и/или с k_d (1/c) около 2,8е-4, около 2,9е-4, около 3,0е-4, около 3,1е-4, около 3,2е-4, около 3,3е-4, около 3,4е-4, около 3,5е-4, около 3,6е-4, около 3,7е-4, около 3,8е-4, около 3,9е-4, около 4,0е-4, около 4,1е-4, около 4,2е-4, около 4,3е-4, около 4,4е-4, около 4,5е-4, около 4,6е-4 около 4,7е-4, около 4,8е-4, около 4,9е-4 или около 5,0е-4, как необязательно, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса.

В некоторых вариантах осуществления для определения связывания с RBD поверхностный плазмонный резонанс включает использование, проводимое с использованием сенсорного чипа с ковалентно иммобилизованным Fc против человека (например, из GE). Буфер может представлять собой 10 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) с рН 7,4, 150 мМ NaCl, 3 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) и 0,05% моющего средства P20. SPR можно проводить при 25 °C. Антитела могут быть разведены от супернатанта жидкости до приблизительно 2 мкг/мл. Концентрации RBD могут составлять 0,8 нМ, 3,1 нМ, 12,5 нМ, 50 нМ и/или 200 нМ.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с рецептор-связывающим доменом (RBD) поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2, когда RBD гликозилирован и/или дегликозилирован, где

связывание определяли с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), где необязательно: (1) SPR выполняли с использованием прибора Biacore T200 с использованием одноциклового кинетического подхода, дополнительно необязательно с 3-минутным периодом инъекции и 20-минутным периодом диссоциации; (2) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент захватывали на поверхности; (3) RBD присутствует в концентрации 0,8 нМ, 3,1 нМ, 12,5 нМ., 50 нМ или 200 нМ; (4) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с гликозилированным RBD с составляющей около 2,0 нМ, около 1,9 нМ, около 1,8 нМ, около 1,7 нМ, около 1,6 нМ, около 1,5 нМ, около 1,4 нМ, около 1,3 нМ, около 1,2 нМ, около 1,1 нМ, около 1,0 нМ, около 0,9 нМ, около 0,8 нМ, около 0,7 нМ, около 0,6 нМ, около 0,5 нМ или около 0,4 нМ, или с KD, составляющей 0.4 ± 0.05 нМ, или с KD, составляющей 0.45 ± 0.05 нМ, или с KD, составляющей 0,5±0,05 нМ, или с KD 0,6±0,05 нМ, или с KD 0,7±0,05 нМ, или с KD 1,7±0,05 нМ; и/или (5) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с дегликозилированной RBD с KD около 37,0 нM, около 8,0 нM, около 2,0 нM, около 1,9 нМ, около 1,8 нМ, около 1,7 нМ, около 1,6 нМ, около 1,5 нМ, около 1,4 нМ, около 1,3 нМ, около 1,2 нM, около 1,1 нM, около 1,0 нM, или около 0,9 нM, или с KD 37,0±0,05 нM, или с KD 8,0±0,05 нМ, или с KD 1,0±0,05 нМ, или с KD 0,9±0,05 нМ, или с KD 1,3±0,05 нМ, или с KD 1,8±0,05 нМ, или с KD 1,7±0,05 нМ.

В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию с помощью SARS-CoV-2. В данном контексте "нейтрализующее антитело" представляет собой антитело, которое может нейтрализовать, предотвращать, ингибировать, уменьшать, задерживать или препятствовать способности патогена инициировать и/или продлять инфекцию в организме хозяина. Нейтрализация может быть количественно оценена, например, путем оценки уровней РНК SARS-CoV-2 в образце (п, например, легкого), оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в образце (п, например, легкого), оценки гистопатологии образца (п, например, легкого) или тому подобное. Термины «нейтрализующее антитело» И «антитело, которое нейтрализует» или «антитела, которые нейтрализуют» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. В любом из раскрытых в данном документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно предотвращать и/или нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или на животной модели инфекции in vivo (например, с использованием модели сирийского хомячка с интраназальным заражением SARS-CoV-2) и/или у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 с IC90 (концентрация,

необходимая для ингибирования репликации вируса на 90%), составляющей около 9 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 с IC50, составляющей от около 16 до около 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,3 до около 0,4 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, или композиция, содержащая два или более антител или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,07 до около 0,08 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент (i) распознает эпитоп в мотиве связывания рецептора ACE2 (RBM, SEQ ID NO:167) SARS-CoV-2; (ii) способно блокировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и ACE2; (ii) способно связываться с S-белком SARS-CoV-2 с большей авидностью, чем с Sбелком коронавируса SARS; (iv) способно окрашивать около 30%, около 35%, около 40%, около 50%, около 55%, около 56%, около 57%, около 58%, около 59%, около 60%, или более клеток-мишеней, экспрессирующих поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2, в образце, содержащем около 50 000 клеток-мишеней (например, клетки ЕхріСНО) в приблизительно когда антитело или антигенсвязывающий фрагмент 100 мкл, присутствует в концентрации 10 мкг/мл (например, окрашивание, определенное с помощью проточной цитометрии ELISA); (v) распознает эпитоп, который является консервативным в ACE2 RBM SARS-CoV-2 и в ACE2 RBM коронавируса SARS; (vi) является перекрестно-реактивным против коронавируса SARS-CoV-2 и SARS; (vii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который отсутствует в ACE2 RBM; или (viii) любая комбинация (i)-(vii).

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способно ингибировать взаимодействие между: (i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN; (ii) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN; (iii) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1; или (iv) любой комбинацией (i)-(iii). Как описано в настоящем документе, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 могут быть вовлечены в инфекцию SARS-CoV-2 в ролях, включающих роли рецепторов связывания. Ингибирование взаимодействия между SARS-CoV-2 и DC-SIGN, L-SIGN и/или SIGLEC-1 может в некоторых контекстах нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином: (i) SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO:165); (ii) SARS-CoV-2 B.1.1.7; (iii) SARS-CoV-2 B.1.351; (iv) SARS-CoV-2, содержащего любую одну или более из следующих мутаций по типу замены относительно SEQ ID NO:165: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; Y453F; A520S; K417N; K417V; S494P; N501T; S477R; V367F; P384L; A522S; A522V; V382L; P330S; T478I; S477I; P479S; или (v) любой комбинации (i)-(iv).

Термины, понятные специалистам в данной области техники, каждый из которых имеет значение, приобретенное в данной области техники, если явно не определено иное в настоящем документе. Например, термин "антитело" относится к интактному антителу, содержащему по меньшей мере две тяжелые (Н) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также любую антигенсвязывающую часть или фрагмент интактного антитела, который обладает или сохраняет способность связываться с молекулой-мишенью антигена, распознаваемой интактным антителом, таким как фрагмент scFv, Fab или Fab'2. Таким образом, термин "антитело" в настоящем документе используется в самом широком смысле и включает поликлональные и моноклональные антитела, включая интактные антитела и их функциональные (антигенсвязывающие) фрагменты антител, включая фрагменты, связывающие фрагменты антигена (Fab), фрагменты F(ab')2, фрагменты Fab', фрагменты Fv, рекомбинантные фрагменты IgG (rIgG), фрагменты одноцепочечных антител, включая одноцепочечные вариабельные фрагменты (scFv), и фрагменты однодоменных антител (sd) (например, sdAb, sdFv, нанотело). Термин охватывает генетически сконструированные и/или иным образом модифицированные формы иммуноглобулинов, такие как интратела, пептидные антитела, химерные антитела, полностью человеческие антитела, гуманизированные антитела и гетероконъюгатные антитела, полиспецифические, например, биспецифические антитела, диатела, триатела, тетратела, тандем ди-scFv и тандем три-scFv. Если не указано иное, термин «антитело» следует понимать как охватывающий его функциональные фрагменты. Термин также охватывает интактные или полноразмерные антитела, включая антитела любого класса или подкласса, включая IgG и его подклассы (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, IgE, IgA и IgD.

Термины " V_L " или " V_L " и " V_H " или " V_H " относятся к вариабельной области связывания из легкой цепи антитела и тяжелой цепи антитела, соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_L представляет собой класс каппа (к) (также " V_K " в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления V_L представляет собой класс лямбда (λ). Вариабельные связывающие области включают дискретные, четко

определенные подобласти, известные как "определяющие комплементарность области" "каркасные области" (FR). Термины "область, определяющая комплементарность" и "CDR" являются синонимами "гипервариабельной области" или "HVR" и относятся к последовательностям аминокислот в пределах вариабельных областей антитела, которые, как правило, совместно придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания антитела, при этом последовательные CDR (т.е. CDR1 и CDR2, CDR2 и CDR3) отделены друг от друга в первичной структуре каркасной областью. В каждой вариабельной области имеется три CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3; LCDR1, LCDR2, LCDR3; также называемые CDRH и CDRL, соответственно). В некоторых вариантах осуществления антитело VH содержит четыре FR и три CDR следующим образом: FR1-HCDR1-FR2-HCDR2-FR3-HCDR3-FR4; и антитело VL содержит четыре FR и три CDR следующим образом: FR1-LCDR1-FR2-LCDR2-FR3-LCDR3-FR4. Как правило, VH и VL вместе образуют антигенсвязывающий сайт через свои соответствующие CDR.

В контексте настоящего документа "вариант" CDR относится к функциональному варианту последовательности CDR, имеющей до 1-3 аминокислотных замен (например, консервативных или неконсервативных замен), делеций или их комбинаций.

Hумерация CDR и каркасных областей может быть в соответствии с любым известным способом или схемой, такой как схемы нумерации Kabat, Chothia, EU, IMGT и АНо (см., например, Kabat и др., "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Social Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991,5th ed.; Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)); Lefranc и др., Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003; Honegger and Plückthun, J. Mol. Bio. 309:657-670 (2001)). Эквивалентные положения остатков можно аннотировать и сравнивать разные молекулы с помощью программного инструмента для нумерации и классификации рецепторов антигена (ANARCI) (2016, Bioinformatics 15:298-300). Соответственно, идентификация CDR примерной последовательности вариабельного домена (VH или VL), предложенной в настоящем документе, в соответствии с одной схемой нумерации не исключает антитело, содержащее CDR того же вариабельного домена, как определено с использованием другой схемы нумерации. В некоторых вариантах осуществления предлагается антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое содержит CDR из последовательности VH согласно любой из SEQ ID NO:113, 1, 9-15, 23, 24, 27, 28-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 114-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202, 239, и 267, и из последовательности VL согласно любой из SEQ ID NO:168, 5, 47-50, 59, 67, 71-72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 182, 190, 234, и 243, как определено с использованием любого известного способа нумерации CDR, включая способы нумерации Kabat, Chothia, EU, IMGT, Martin (улучшенная Chothia), Contact и AHo. В некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют способу нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют способу нумерации антител, разработанному Chemical Computing Group (CCG); например, с использованием программного обеспечения Molecular Operating Environment (MOE) (www.chemcomp.com).

В некоторых вариантах осуществления предложено антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (i) CDRH1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO:106, 2, 56, 64, 80, 88, 96, 156, 179, 195 или 240, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три замены кислоты, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или представляет собой замену аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; (ii) CDRH2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO:121, 3, 16-22, 57, 65, 81, 89, 97, 107, 122-126, 157, 180, 197, 199 или 241, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; (iii) CDRH3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO:108, 4, 25, 26, 58, 66, 82, 90, 98, 104, 127, 128, 158, 181, 201, 203 или 242, или их вариант последовательности, содержащий одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; (iv) CDRL1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO:169, 6, 51-54, 60, 68, 73, 74, 84, 92, 100, 110, 160, 183, 235 или 244, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одну или более из которых замены необязательно представляют собой консервативную замену и/или являются заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; (v) CDRL2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO:170, 7, 61, 69, 85, 93, 101, 111, 161, 184, 236 или 245, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; и/или (vi) CDRL3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности

согласно любой из SEQ ID NO: №:171, 8, 62, 70, 77, 78, 86, 94, 102, 112, 151, 152, 153, 154, 162, 185, 237 или 246, или их вариант последовательности, содержащий одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену аминокислоты, кодируемой зародышевой линией, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на поверхности клетки-хозяина, на вирионе или и на том, и другом.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности VH и VL, которые кодируются:

- (i) геном VH1-18 и геном VK3-20, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH1-18 и VK3-20, соответственно;
- (ii) аллелем VH3-7 и аллелем VL3-25, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH3-7 и VL3-25, соответственно;
- (iii) аллелем VH3-23 и аллелем VK1-5, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH3-23 и VK1-5, соответственно;
- (iv) аллелем VH3-13 и аллелем VK1-39, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH3-13 и VK1-39, соответственно;
- (v) аллелем VH1-18 и аллелем VK3-11, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH1-18 и VK3-11, соответственно; или

(vi) аллелем VH1-69 и аллелем VL2-23, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH1-69 и VL2-23, соответственно.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно предотвращать и/или нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или на животной модели инфекции in vivo и/или у человека.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: (i) 2-4 и 6-8 или 235-237, соответственно; (ii) 2, любой из 16-22, 4 и 6-8 или 235-237, соответственно; (iii) 2, 3, любой из 25-26 и 6-8 или 235-237, соответственно; (iv) 2-4, 51, 7 и 8, соответственно; (v) 2-4, 52, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно; (vi) 2-4, 53, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно; (vii) 2-5, 54, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно; (viii) 56-58 и 60-62, соответственно; (іх) 64-66 и 68-70, соответственно; (х) 64-66, 73 или 74, 69 и 70, соответственно; (хі) 64-66, 68-69 и 77 или 78, соответственно; (хіі) 80-82 и 84-86, соответственно; (хііі) 88-90 и 92-94, соответственно; (хіv) 96-98 и 101-102, соответственно; (хv) 96, 97, 104 и 100-102, соответственно; (хvі) 106-108 и 110-112 или 169-171, соответственно; (xvii) 106, любой из 121-126, 108 и 110-112, соответственно; (хvііі) 106, 107, 127 или 128 и 110-112, соответственно; (хіх) 106-108, 110, 111 и 151, соответственно; (хх) 106-108, 110, 111 и 152, соответственно; (ххі) 106-108, 110, 111 и 153, соответственно; (ххіі) 106-108, 110, 111 и 154., соответственно; (ххііі) 106, 107 или любой из 121-126, 108 или 127 или 128 и 169-171, соответственно; (ххіу) 156-158 и 160-162, соответственно; (хху) 106, 123, 127 и 169-171, соответственно; (ххуі) 2, 17, 25, 6 или 235 или любой из 51-54, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно; (xxvii) 2, 20, 25, 6 или 235 или любой из 51-54, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно; (xxviii) 179-181 и 183-185, соответственно, (ххіх) 195, 180, 181 и 183-185, соответственно; (ххх) 195, 197, 181 и 183-185, соответственно; (хххі) 195, 199, 181 и 183-185, соответственно; (хххіі) 195, 197, 201 и 183-185, соответственно; (хххііі) 195, 197, 203 и 183-185, соответственно; (хххіу) 195, 199, 201 и 183-185, соответственно; (ххху) 195, 199, 203 и 183-185, соответственно; (хххуі) 179, 180, 181 и 183-185, соответственно; (хххуіі) 179, 197, 181 и 183-185, соответственно; (хххvііі) 179, 199, 181 и 183-185, соответственно; (хххіх) 179, 197, 201 и 183-185, соответственно; (хххх) 179, 197, 203 и 183-185, соответственно; (ххххі) 179, 199, 201 и 183-185, соответственно; (ххххіі) 179, 199, 203 и 183-185, соответственно; (ххххііі) 179, 180, 201 и 183-185, соответственно; (ххххіv) 179, 180, 203 и 183-185, соответственно; и (ххххv) 240-242 и 244-246, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 80-82 и 84-86, соответственно. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2 с K_D менее чем около 4.5×10^{-9} M, менее чем около 5×10^{-9} M, менее чем около 5×10^{-10} M, менее чем около 5×10^{-11} M, менее чем около 5×10^{-12} M или менее чем около 5×10^{-12} M. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени вирусом, псевдотипированным SARS-CoV-2, с IC50 от около 16 до около 20 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий изобретению фрагмент согласно настоящему содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 106-108 и 169-171 или 106, 121, 108 и 169-171, соответственно. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2 с K_D менее чем около $4,5\times10^{-9}$ M, менее чем около 5×10^{-9} M, менее чем около 1×10^{-10} M, менее чем около 5×10^{-10} M, менее чем около 1×10^{-11} M, менее чем около 5×10^{-11} M, менее чем около 1×10^{-12} M или менее чем около 5×10^{-12} М. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени вирусом, псевдотипированным SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,3 до около 0,4 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где каждый CDR независимо выбран из соответствующего CDR SARS-CoV-2 S300 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.1 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.2 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.3 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.4 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.5 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.6 mAb, SARS-CoV-2 S300-v1.7 mAb, или SARS-CoV-2 S300-v1.8 mAb SARS-CoV-2 S300-v1.9 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.1 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.1 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.2 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.3 mAb, SARS-COV-2 S300

CoV-2 S300-v2.4 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.5 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.6 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.7 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.8 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.9 mAb, SARS-CoV-2 S300-v2.10, SARS-CoV-2 S300-v2.11, SARS-CoV-2 S300-v3 mAb , SARS-CoV-2 S300-v3.1 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.2 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.3 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.4 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.5 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.6 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.7 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.8 mAb, SARS-CoV-2 S300-v3.9 mAb, SARS-CoV-2 S300-v10 mAb, SARS-CoV-2 S300-v11 mAb, SARS-CoV-2 S300-v12 mAb, SARS-CoV-2 S300-v13 mAb, SARS-S300-v14 mAb, SARS-CoV-2 S302 mAb, SARS-CoV-2 S303 mAb, SARS-CoV-2 S303-v1 mAb, SARS-CoV-2 S303-v2 mAb, SARS-CoV-2 S303-v3 mAb, SARS-CoV-2 S303-v4 mAb, SARS-CoV-2 S303-v5 mAb, SARS-CoV-2 S304 mAb, SARS-CoV-2 S306 mAb, SARS-CoV-2 S307 mAb, SARS-CoV-2 S308 mAb, SARS-CoV-2 S308-v1 mAb, SARS-CoV-2 S308-v2 mAb, SARS-CoV-2 S309 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.2 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.3 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.4 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.5 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.6 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.7 mAb, SARS-CoV-2 S309-v1.8 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.1 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.2 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.3 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.4 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.5 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.6 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.7 mAb, SARS-CoV-2 S309-v2.8 mAb, SARS-CoV-2 309-v2.9 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.1 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.2 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.3 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.4 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.5 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.6 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.7 mAb, SARS-CoV-2 S309-v3.8 mAb, SARS-CoV-2 S309-v9 mAb, SARS-CoV-2 S309-v10 mAb, SARS-CoV-2 S309-v11 mAb, SARS-CoV-2 S309-v12 mAb, SARS-CoV-2 S309-v13 mAb, SARS-CoV-2 S310 mAb, SARS-CoV-2 S311 mAb, SARS-CoV-2 S312 mAb, SARS-CoV-2 S315-v1 mAb, SARS-CoV-2 S315-v2 mAb, SARS-CoV-2 S315-v3 mAb, SARS-CoV-2 S315-v4 mAb, SARS-CoV-2 S315-v5 mAb, SARS-CoV-2 S315-v6 mAb, или SARS-CoV-2 S315-v7 mAb, как указано в таблице 2. То есть рассматриваются все комбинации CDR из mAb SARS-CoV-2 и их вариантных последовательностей, представленных в таблице 2.

Примерные антитела по настоящему изобретению включают антитело S309 и его сконструированные варианты. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, выбранные из любой из аминокислотных последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (соответственно), представленных в таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит: CDRH1, CDRH2 и CDRH3 аминокислотной последовательности VH,

представленной в любой из SEQ ID NO:105, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 172, и 267; и CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:168 (т.е.в соответствии с любым способом нумерации или определения CDR, известным в данной области техники, таким как IMGT, Kabat, Chothia, AHo, North, Contact, CCG, EU или Martin (улучшенная Chothia)).

В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 85% идентичности (т.е. 85%, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) с аминокислотной последовательностью VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 85% идентичности (т.е.85%, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) с аминокислотной последовательностью VL, представленной в таблице 1. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью VL, представленной в таблице 1. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью VL, представленной в таблице 1. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью VL, представленной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность VH, выбранную ИЗ аминокислотных последовательностей VH, представленных в таблице 1, и аминокислотную последовательность VL, выбранную из аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 1.

Таблица 1. CDR (IMGT) и аминокислотные последовательности вариабельной области некоторых антител S309

CDRH1	GYPFTSYG	(SEQ II	D N	O.:106)					
CDRH2	ISTYNGNT	(SEQ	ID	NO.:107);	ISTYQGNT	(SEQ	ID	NO.:	121);

	ISTYNSNT (SEQ ID NO.:122); ISTYNANT (SEQ ID NO.:123);											
	ISTYNQNT (SEQ ID NO.:124); ISTYLGNT (SEQ ID NO.:125);											
	ISTYTGNT (SEQ ID NO.:126)											
CDRH3	3 ARDYTRGAWFGESLIGGFDN (SEQ ID NO.:108);											
	ARDYTRGAFFGESLIGGFDN (SEQ ID NO.:127);											
	ARDYTRGAYFGESLIGGFDN (SEQ ID NO.:128)											
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGL											
	EWMGWISTYNGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLR											
	DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS (SEQ											
	NO:105)											
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL											
	EWMGWISTYQGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD											
	DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS (SEQ ID											
	NO:113)											
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL											
	EWMGWISTYNSNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD											
	TAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS (SEQ ID											
	NO:114)											
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL											
	EWMGWISTYNANTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD											
	DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS (SEQ ID											
	NO:115)											
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL											
	EWMGW ISTYNQN TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD											
	DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS (SEQ ID											
	NO:116)											
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL											
	EWMGWISTYLGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD											
	DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS (SEQ ID											
	NO:117)											

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYTGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:118)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:119)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:120)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNGN**TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:129)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYQGN**TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:130)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNSNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:131)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNAN**TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:132) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNQN**TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:133)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYLGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:134)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYTGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:135)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:136)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:137)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:138)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:139) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNSNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:140)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNANT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:141)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNQNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:142)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYLGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:143)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYTGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:144)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:145)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:146)

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL							
	EWMGFISTYNANTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD							
	TAVYYCARDYTRGAFFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS (SEQ ID							
	NO:172)							
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGL							
	EWMGX ₁ ISTYX ₂ X ₃ NTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLR							
	DDTAVYYC ARDYTRGAX 4 FGESLIGGFDN WGQGTLVTVSS							
	Где X_1 представляет собой W, F или Y; X_2 представляет собой N, Q, L							
	или $T; X_3$ представляет собой G, S, A или $Q; X_4$ представляет собой $W,$							
	F или Y							
CDRL1	QTVSSTS (SEQ ID NO.:169)							
CDRL2	GAS (SEQ ID NO.:170)							
CDRL3	QQHDTSLT (SEQ ID NO.:171)							
VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRL							
	LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTS							
	LTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:168)							

В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO:106, 107 или 121 или 122 или 123 или 124 или 125 или 126, и 108 или 127 или 128, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO:169-171, соответственно. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в: (а) SEQ ID NO:106, 121, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (b) SEQ ID NO: 106, 121, 127, 169, 170 и 171, соответственно; (c) SEQ ID NO: 106, 121, 128, 169, 170 и 171, соответственно;

- (d) SEQ ID NO: 106, 107, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (e) SEQ ID NO: 106, 107, 127, 169, 170 и 171, соответственно; (f) SEQ ID NO: 106, 107, 128, 169, 170 и 171, соответственно; (g) SEQ ID NO: 106, 122, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (h) SEQ ID NO: 106, 122, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 106, 122, 128, 169, 170 и 171, соответственно; (j) SEQ ID NO: 106, 123, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (k) SEQ ID NO: 106, 123, 127, 169, 170 и 171, соответственно; (l) SEQ ID NO: 106, 123, 128, 169, 170 и 171, соответственно;

- (m) SEQ ID NO: 106, 124, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (n) SEQ ID NO: 106, 124, 127, 169, 170 и 171, соответственно; (o) SEQ ID NO: 106, 124, 128, 169, 170 и 171, соответственно; (p) SEQ ID NO: 106, 125, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (q) SEQ ID NO: 106, 125, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 106, 125, 128, 169, 170 и 171, соответственно; (s) SEQ ID NO: 106, 126, 108, 169, 170 и 171, соответственно; (t) SEQ ID NO: 106, 126, 127, 169, 170 и 171, соответственно; или (u) SEQ ID NO: 106, 126, 128, 169, 170 и 171, соответственно.

В дополнительных вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:105, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 172, и 267, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Термин "CL" относится к "константной области легкой цепи иммуноглобулина" или "константной области легкой цепи", т.е. константной области из легкой цепи "CH" относится к "константной области тяжелой иммуноглобулина" или "константной области тяжелой цепи", которая дополнительно делится в зависимости от изотипа антитела на СН1, СН2 и СН3 (IgA, IgD, IgG) или домены CH1, CH2, CH3 и CH4 (IgE, IgM). Fc-область тяжелой цепи антитела описана далее в настоящем документе. В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит любую одну или более из CL, CH1, CH2 и CH3. В некоторых вариантах осуществления CL содержит аминокислотную последовательность, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:174 или SEQ ID NO:193. В некоторых вариантах осуществления СН1-СН2-СН3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:173 или SEQ ID NO:175 или SEQ ID NO:265 или SEQ ID NO:266. Следует понимать, что, например, продукция в линии клеток млекопитающих может удалять один или более С-концевой лизин тяжелой цепи антитела (см., например, Liu и др. mAb 6(5): 1145-1154(2014)). Соответственно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению может содержать тяжелую цепь, СН1-СН3, СН3 или полипептид Fc, где С-концевой остаток лизина присутствует или отсутствует; другими словами, они охватывают варианты осуществления, в которых Сконцевой остаток тяжелой цепи, СН1-СН3 или полипептид Fc не является лизином, и варианты осуществления, где лизин представляет собой С-концевой остаток. В некоторых

вариантах осуществления композиция содержит множество антител и/или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, где одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи, СН1-СН3 или полипептида Fc, и где одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи, СН1-СН3 или полипептида Fc.

"Fab" (антигенсвязывающий фрагмент) представляет собой часть антитела, которая связывается с антигенами и включает вариабельную область и СН1 тяжелой цепи, связанной с легкой цепью посредством межцепочечной дисульфидной связи. Каждый фрагмент Fab является одновалентным по отношению к связыванию антигена, то естьон имеет один антигенсвязывающий сайт. Лечение пепсином антитела дает один большой фрагмент F(ab')2, который примерно соответствует двум дисульфид-связанным Fabфрагментам, обладающим двухвалентной антигенсвязывающей активностью и все еще способным к перекрестному связыванию антигена. Как Fab, так и F(ab')2 являются примерами «антигенсвязывающих фрагментов». Фрагменты Fab' отличаются от фрагментов Fab наличием дополнительных нескольких остатков на карбоксильном конце домена CH1, включая один или более цистеинов из шарнирной области антитела. Fab'-SH в настоящем документе обозначает Fab', в котором остаток (остатки) цистеина константных доменов несут свободную тиольную группу. F(ab')2-фрагменты антител первоначально были получены в виде пар Fab'-фрагментов, имеющих между собой шарнирные остатки цистеина. Известны также другие химические сочетания фрагментов антител.

Фрагменты Fab могут быть соединены, например, с помощью пептидного линкера, с образованием одноцепочечного Fab, также называемого в настоящем документе "scFab". В этих вариантах осуществления межцепочечная дисульфидная связь, которая присутствует в нативном Fab, может отсутствовать, и линкер полностью или частично служит для связывания или соединения фрагментов Fab в одной полипептидной цепи. Fab-фрагмент, полученный из тяжелой цепи (например, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из VH + CH1 или "Fd") и Fab-фрагмент, полученный из легкой цепи (например, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из VL + CL), могут быть связаны в любом расположении с образованием scFab. Например, scFab может быть расположен в направлении от N-конца к C-концу в соответствии с (Fab-фрагмент тяжелой цепи – линкер – Fab-фрагмент легкой цепи) или (Fab-фрагмент легкой цепи – линкер на примерные линкерные

последовательности для применения в scFab более подробно обсуждаются в настоящем документе.

ScFab может содержать любую комбинацию последовательностей VH и VL или любую комбинацию последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления scFab содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 105 или SEQ ID NO: 113, и последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168. В некоторых вариантах осуществления изобретения scFab содержит последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 106, последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 107 или 121, последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 108, последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 169, последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 170, и последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 171. В некоторых вариантах осуществления scFab содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 218-219 или 226-227.

"Fv" представляет собой небольшой фрагмент антитела, который содержит полный антиген-распознающий и антиген-связывающий сайт. Этот фрагмент обычно состоит из димера одного домена вариабельной области тяжелой и одной легкой цепи в тесной нековалентной ассоциации. Однако даже один вариабельный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичных к антигену) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя обычно с более низкой аффинностью, чем целый сайт связывания.

"Одноцепочечный Fv", также сокращенно "sFv" или "scFv", представляют собой фрагменты антител, которые содержат домены антител V_H и V_L , соединенные в одну полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления полипептид scFv содержит полипептидный линкер, расположенный между доменами V_H и V_L и связывающий их, что позволяет scFv сохранять или формировать желаемую структуру для связывания антигена. Такой пептидный линкер может быть включен в слитый полипептид с использованием стандартных методик, хорошо известных в данной области техники. Дополнительно или поочередно, Fv может иметь дисульфидную связь, образованную между VH и VL и стабилизирующим их. Обзор scFv см. в Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); Воггеbaeck 1995, infra. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит scFv, содержащий домен VH, домен VL

и пептидный линкер, связывающий домен VH с доменом VL. В частных вариантах осуществления scFv содержит домен VH, связанный с доменом VL пептидным линкером, который может находиться в ориентации VH-линкер-VL или в ориентации VL-линкер-VH. Любой scFv по настоящему изобретению может быть сконструирован таким образом, что C-концевой домен VL связан короткой пептидной последовательностью с N-концом домена VH или наоборот (т.е., (N)VL(C)-линкер-(N)VH(C) или (N)VH(C)-линкер-(N)VL(C). В качестве альтернативы, в некоторых вариантах осуществления линкер может быть связан с N-концевой частью или концом домена VH, домена VL или обоими.

Последовательности пептидных линкеров могут быть выбраны, например, на основании: (1) их способности принимать гибкую расширенную конформацию; (2) их неспособности или отсутствия способности принимать вторичную структуру, которая может взаимодействовать с функциональными эпитопами на первом и втором полипептидах и/или на молекуле-мишени; и/или (3) отсутствия или относительного отсутствия гидрофобных или заряженных остатков, которые могут взаимодействовать с и/или молекулой-мишенью. Другие соображения, конструкции линкера (например, длина), могут включать конформацию или диапазон в которых VH и VL могут образовывать конформаций, функциональный антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления пептидные линкерные последовательности содержат, например, остатки Gly, Asn и Ser. Другие близкие нейтральные аминокислоты, такие как Thr и Ala, также могут применяться в линкерной последовательности. Другие аминокислотные последовательности, которые могут быть использованы в качестве линкера, включают те, которые описаны в Maratea и др., Gene 40:39 46 (1985); Murphy м др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258 8262 (1986); патент США № 4935233 и патенте США No. 4,751,180. Другие иллюстративные и неограничивающие примеры линкеров могут включать, например, Glu-Gly-Lys-Ser-Ser-Gly-Ser-Glu-Ser-Lys-Val-Asp (SEQ ID NO: 215) (Chaudhary и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1066-1070 (1990)) и Lys-Glu-Ser-Gly-Ser-Val-Ser-Ser-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Phe-Arg-Ser-Leu-Asp (SEQ ID NO: 216) (Bird и др., Science 242:423-426 (1988)) и пентамер Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 217), когда они присутствуют в одной итерации или повторяются от 1 до 5 или более раз или более; см., например, SEQ ID NO: 213. Может быть использован любой подходящий линкер, и, как правило, он может иметь длину около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 15, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 аминокислот или менее чем около 200 аминокислот в длину и предпочтительно будет содержать гибкую структуру (может обеспечивать гибкость и пространство для конформационного движения между двумя областями, доменами, мотивами, фрагментами

или модулями, соединенными линкером) и предпочтительно будет биологически инертным и/или иметь низкий риск иммуногенности у человека. Иллюстративные линкеры включают те, которые содержат или состоят из аминокислотной последовательности, изложенной в любой одной или более из SEQ ID NO: 206-217. В некоторых вариантах осуществления изобретения линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 75% (т.е. по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 206-217.

scFv может быть сконструирован с использованием любой комбинации последовательностей VH и VL или любой комбинации последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, описанных в настоящем документе. В вариантах осуществления scFvсодержит последовательность некоторых представленную в SEQ ID NO: 105 или SEQ ID NO: 113, и последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168. В некоторых вариантах осуществления изобретения scFab содержит последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 106, последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 107 или последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 108, последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 169, последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 170, и последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 171. В некоторых вариантах осуществления scFv содержать аминокислотную может последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220-221 или SEQ ID NO: 228-229.

В некоторых вариантах осуществления изобретения линкерные последовательности не требуются; например, когда первый и второй полипептиды имеют несущественные N-концевые аминокислотные области, которые могут быть использованы для разделения функциональных доменов и предотвращения стерической интерференции.

Во время разработки антитела, ДНК в в локусах гена изменения (V), соединения (J), и разнообразия (D) может быть перестроена, и могут происходить вставки и/или делеции нуклеотидов в кодирующей последовательности. Соматические мутации могут быть кодированы полученной последовательностью и могут быть идентифицированы со ссылкой на соответствующую известную последовательность зародышевой линии. В некоторых контекстах соматические мутации, которые не являются критическими для необходимого свойства антитела (например, связывание с антигеном SARS-CoV-2) или которые придают нежелательное свойство антителу (например, повышенный риск иммуногенности у субъекта, которому вводят антитело), или и то, и другое, могут быть

заменены соответствующей аминокислотой, кодируемой зародышевой линией, или другой аминокислотой, так что необходимое свойство антитела улучшается или поддерживается, а нежелательное свойство антитела уменьшается или нейтрализуется. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит по меньшей мере еще одну аминокислоту, кодируемую зародышевой линией в вариабельной области по сравнению с исходным антителом или антигенсвязывающим фрагментом, при условии, что исходное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или более соматических мутаций. Аминокислотные последовательности вариабельной области и CDR примерных антител против SARS-CoV-2 по настоящему изобретению представлены в таблице 2 настоящего документа.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную модификацию (например, мутацию по типу замены) для устранения нежелательного риска окисления, дезамидирования и/или изомеризации.

В настоящем документе также предложены варианты антител, которые содержат одно или более аминокислотных изменений в вариабельной области (например, VH, VL, каркасной области или CDR) по сравнению с раскрытым в настоящем документе ("исходным") антителом, где вариантное антитело способно связываться с антигеном SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (т.е.85%, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) идентичности с аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 1, 9-15, 23, 24, 27, 28-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 113-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202 и 239, где вариация необязательно ограничена одной или более каркасными областями и/или вариация содержит одну или более замен аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; и/или (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (т.е.85%, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) идентичности с аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 5, 47-50, 59, 67, 71-72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 168, 182, 190, 234 и 243, где вариация необязательно ограничивается одной или более каркасными областями и/или вариация содержит одну или более замену аминокислоты, кодируемой зародышевой линией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности VH и VL,

которые кодируются или являются такими же, как аминокислотные последовательности VH и VL, которые кодируются:

- (i) геном VH1-18 и геном VK3-20, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH1-18 и VK3-20, соответственно;
- (ii) аллелем VH3-7 и аллелем VL3-25, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH3-7 и VL3-25, соответственно;
- (iii) аллелем VH3-23 и аллелем VK1-5, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH3-23 и VK1-5, соответственно;
- (iv) аллелем VH3-13 и аллелем VK1-39, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH3-13 и VK1-39, соответственно;
- (v) аллелем VH1-18 и аллелем VK3-11, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH1-18 и VK3-11, соответственно; или
- (vi) аллелем VH1-69 и аллелем VL2-23, соответственно, или которые кодируются полинуклеотидом, имеющим по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с VH1-69 и VL2-23, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 2, и VL содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VL, приведенной в таблице 2. В

частных вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEO ID NO: (i) 1 и 5 или 234, соответственно; (ii) любой из 9-15 и 5 или 234, соответственно; (iii) 23 или 24 и 5 или 234, соответственно; (iv) 27 и 5 или 234, соответственно; (v) любой из 28-46 и 5 или 234, соответственно; (vi) 1 и любой из 47-50, соответственно; (vii) любой из 9-15 и любой из 47-50, соответственно; (viii) 23 или 24 и любой из 47-50, соответственно; (іх) 27 и любой из 47-50, соответственно; (х) любой из 28-46 и любой из 47-50, соответственно; (xi) 55 и 59, соответственно; (xii) 63 и 67, соответственно; (хііі) 63 и 71 или 72, соответственно; (хіу) 63 и 75 или 76, соответственно; (xv) 79 и 83, соответственно; (xvi) 87 и 91, соответственно; (xvii) 95 и 99, соответственно; (xviii) 103 и 99, соответственно; (xiv) 105 и 109 или 168, соответственно; (xx) любой из 113-120 и 109 или 168, соответственно; (ххі) 129 и 109 или 168, соответственно; (ххіі) любой из 130-146 и 109 или 168, соответственно; (ххііі) 105 и любой из 147-150, соответственно; (ххіу) любой 113-120 и любой из 147-150, соответственно; (хху) любой из 130-146 и любой из 147-150, соответственно; (ххvі) 155 и 159, соответственно; (ххvіі) 172 и 168, соответственно; (ххvііі) 176 или 177 и 5 или любой из 47-50, соответственно; (ххіх) 178 и 182 или 190, соответственно (т.е. 178 и 182, соответственно, или 178 и 190, соответственно; (ххх) 194 и 182, соответственно; (хххі) 196 и 182, соответственно; (хххіі) 198 и 182, соответственно; (хххііі) 200 и 182, соответственно; (хххіу) 202 и 182, соответственно; или (ххху) 239 и 243, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антиген или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:79, и VL, содержащий или состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:83. В дополнительных вариантах осуществления антиген или антигенсвязывающий фрагмент настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:79, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:83, и связывается с S-белком SARS-CoV-2 с K_D менее чем около 4.5×10^{-9} M, менее чем около 5×10^{-9} M, менее чем около 1×10^{-10} M, менее чем около 5×10^{-10} M, менее чем около 1×10^{-11} M, менее чем около 5×10^{-11} M, менее чем около 1×10^{-12} M или менее чем около 5×10^{-12} M. В дополнительных вариантах осуществления антиген или антигенсвязывающий фрагмент настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 79, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 83 и способную

нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный SARS-CoV-2, с IC50 от около 16 до около 20 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEO ID NO:168, и связывается с S-белком SARS-CoV-2 с K_D менее чем около 4,5×10⁻⁹ M, менее чем около 5×10^{-9} M, менее чем около 1×10^{-10} M, менее чем около 5×10^{-10} M, менее чем около 1×10^{-11} M, менее чем около 5×10^{-11} M, менее чем около 1×10^{-12} M или менее чем около 5×10^{-12} M. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168 и способную нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,3 до около 0,4 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168, и связывается с S-белком RBD SARS-CoV-2 с EC50 (полумаксимальная эффективная концентрация) от около 11 до около 25 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:113, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168, и связывается с S-белком RBD SARS-CoV-2 с EC50 от около 9 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:129, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168, и связывается с S-белком RBD SARS-CoV-2 с EC50 от около 8 до около 22 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по

настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:119, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168, и связывается с S-белком RBD SARS-CoV-2 с EC50 от около 8 до около 22 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:172, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:168, и связывается с S-белком RBD SARS-CoV-2 с EC50 от около 7 до около 19 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению является моноспецифическим (например, связывается с одним эпитопом) или является полиспецифическим (например, связывается несколькими эпитопами и/или молекулами-мишенями). Антитела антигенсвязывающие фрагменты могут быть сконструированы в различных форматах. Примерные форматы антител, описанные в Spiess и др., Mol. Immunol. 67(2):95 (2015), и в Brinkmann и Kontermann, mAb 9(2): 182-212 (2017), форматы и способы их получения включены в настоящий документ посредством ссылки и включают, например, активаторы биспецифических Т-клеток (BiTE), DART, сборки "выступ-во-впадину" (KIH), сборки scFv-CH3-KIH, KIH антитела с общей легкой цепью, TandAbs, тройные тела, мини-тела TriBi, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab') 2-scFv2, четырехвалентные HCabs, интратела, CrossMabs, Fabs двойного действия (DAFs) (два в одном или четыре в одном), DutaMabs, DT-IGG, пары зарядов, Fab-arm Exchange, SEEDbodies, Triomabs, LZ-Y сборки, Fcabs, к\u00e3тела или ортотела Fabs, DVDgs (например, патент США № 8,258,268, форматы, которые включены в настоящий документ полностью посредством ссылки), IgFv- IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, и DVI-IgG, так же так называемые, как и FIT-Ig (например, публикация РСТ № WO 2015/103072, форматы которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки), так называемые форматы WuxiBody (например, публикация РСТ № WO 2019/057122, форматы которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки), и так называемые форматы Ig In-Elbow-Insert (вставка в изгиб) (IEI-Ig; например, публикации РСТ № WO 2019/024979 и WO 2019/025391, форматы которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит два или более доменов VH, два или более

доменов VL или и то, и другое (т.е., два или более доменов VH и два или более доменов VL). В частных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит формат (от N-конца к C-концу) VH-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VL, где две последовательности VH могут быть одинаковыми или разными, и две последовательности VL могут быть одинаковыми или разными. Такие связанные scFv могут включать любую комбинацию доменов VH и VL, предназначенных для связывания с данной мишенью, и в форматах, содержащих два или более VH и/или два или более VL, могут быть связаны один, два или более различных эпитиопов или антигенов. Следует понимать, что форматы, включающие несколько антигенсвязывающих доменов, могут включать последовательности VH и/или VL в любой комбинации или ориентации. Например, антигенсвязывающий фрагмент может содержать формат VL-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL-линке

Моноспецифические или полиспецифические антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию последовательностей VH и VL и/или любую комбинацию последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или SEQ ID NO:113, и последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 106, последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 107 или 121, последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 108, последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 169, последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 170, и последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 171. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 222-225 или 230-233. Биспецифическое или полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент может, в некоторых вариантах осуществления изобретения, содержать один, два или более антигенсвязывающих доменов (например, VH и VL) согласно настоящему описанию. Могут присутствовать два или более связывающих домена, которые связываются с одним и тем же или другим эпитопом SARS-CoV-2, и биспецифическое или полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в настоящем документе, могут, в некоторых вариантах осуществления, содержать

дополнительный связывающий домен SARS-CoV-2 и/или могут содержать связывающий домен, который вообще связывается с другим антигеном или патогеном.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут быть полиспецифическими; например, биспецифическими, триспецифическими или т. п.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) первый VH и первый VL; и (ii) второй VH и второй VL, где первый VH и второй VH являются различными и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (т.е.85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 1, 9-15, 23, 24, 27-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 113-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202 и 239, и где первый VL и второй VL являются различными, и каждая независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (т.е.85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 5, 47-50, 59, 67, 71, 72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 168, 182, 190, 234 и 243, и где первая VH и первая VL вместе образуют первый антигенсвязывающий сайт.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид Fc или его фрагмент. "Fc" содержит карбоксиконцевые части (т.е. домены IgG CH2 и CH3) обеих цепей антитела H, удерживаемых вместе дисульфидами. "Эффекторные функции" антитела относятся к биологической активности, относящейся к Fc-области (Fc-области нативной последовательности или Fc-области варианта аминокислотной последовательности) антитела, и варьируются в зависимости от изотипа антитела. Примеры эффекторных функций антител включают: связывание С1q и комплемент-зависимую цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; подавление рецепторов поверхности клетки (например, рецептора В-клеток); и активацию В-клеток. Как обсуждается в настоящем документе, модификации (например, аминокислотные замены) могут быть сделаны в Fc-домене с целью модификации (например, улучшения, уменьшения или удаления) одной или более функциональных групп Fc-содержащего полипептида (например, антитела по настоящему изобретению). Такие функции включают, например, связывание с Fc-рецептором (FcR), модуляцию периода полужизни антитела (например, путем связывания с FcRn), функцию ADCC, связывание с белком A,

связывание с белком G и связывание с комплементом. Аминокислотные модификации, которые модифицируют (например, улучшают, уменьшают или удаляют) Fc-функции, TT250Q/M428L, включают. например, M252Y/S254T/T256E. H433K/N434F. M428L/N434S, E233P/L234V/L235A/G236 A327G/A330S/P331S, E333A, S239D/A330L/I332E, P257I/Q311, K326W/E333S, S239D/I332E/G236A, N297Q, K322A, S228P, L235E + E318A/K320A/K322A, L234A/L235A (также называемые в настоящем документе «LALA») и мутации L234A/L235A/P329G, которые обобщены и аннотированы в «Сконструированных Fc-областей», опубликованных InvenGo (2011) и доступны в Интернете адресу invivogenPreview.com/DFre/review-Eng-Egene-Fegogen-in-ПО in.pdf.utm source=review&utm medium=pdf&utm campaign=review&utm content=Engineere d-Fc-Regions, и включены в настоящий документ посредством ссылки. Если из контекста не следует иное, аминокислотные остатки Fc пронумерованы в настоящем документе в соответствии с системой нумерации ЕU.

Например, для активации каскада комплемента белковый комплекс С1q может связываться по меньшей мере с двумя молекулами IgG1 или одной молекулой IgM, когда к антигенной мишени присоединена (Ward, E. S., и Ghetie, V., Ther. Immunol. 2 (1995) 77-94). Вurton, D. R., раскрыл (Mol. Immunol. 22 (1985) 161-206), что область тяжелой цепи, содержащая аминокислотные остатки в положении 318 до 337, участвует в фиксации комплемента. Duncan, A. R., и Winter, G. (Nature 332 (1988) 738-740), используя сайтспецифический мутагенез, сообщили, что Glu318, Lys320 и Lys322 образуют сайт связывания с С1q. Роль остатков Glu318, Lys320 и Lys 322 в связывании С1q была подтверждена способностью короткого синтетического пептида, содержащего эти остатки, ингибировать опосредованный комплементом лизис.

Например, связывание FcR может быть опосредовано взаимодействием Fc-(антитела) с Fc-рецепторами (FcR), фрагмента которые представляют собой специализированные рецепторы клеточной поверхности на клетках, включая гемопоэтические клетки. Fc-рецепторы принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и, как показано, опосредуют как удаление патогенов, покрытых антителами, путем фагоцитоза иммунных комплексов, так и лизис эритроцитов и различных других клеточных мишеней (например, опухолевых клеток), покрытых соответствующим антителом, посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC; Van de Winkel, J. G., и Anderson, C. L., J. Leukoc. Biol. 49 (1991) 511-524). FcR определяются их специфичностью для классов иммуноглобулинов; Fc-рецепторы для антител IgG называются FcγR, для IgE - FcεR, для IgA - FcαR и так далее, а неонатальные Fcрецепторы называются FcRn. Связывание с Fc-рецептором описано, например, в Ravetch,

J. V., и Kinet, J. P., Annu. Rev. Immunol. 9 (1991) 457-492; Capel, P. J., et al., Immunomethods 4 (1994) 25-34; de Haas, M., и др., J Lab. Clin. Med. 126 (1995) 330-341; и Gessner, J. E., и др., Ann. Hematol. 76 (1998) 231-248.

Перекрестное сшивание рецепторов Fc-доменом нативных антител IgG (FcyR) запускает широкий спектр эффекторных функций, включая фагоцитоз, антителозависимую клеточную цитотоксичность и высвобождение воспалительных медиаторов, а также клиренс иммунного комплекса и регуляцию продукции антител. В настоящем документе рассматриваются Fc-фрагменты, обеспечивающие перекрестное сшивание рецепторов (например, FcyR). У человека к настоящему времени были охарактеризованы три класса FcyR, которые представляют собой: (i) FcyRI (CD64), который связывает мономерный IgG с высокой аффинностью и экспрессируется на макрофагах, моноцитах, нейтрофилах и эозинофилах; (ii) FcyRII (CD32), который связывает комплексный IgG со средним или низким сродством, широко экспрессируется, в частности, на лейкоцитах, который, как полагают, является центральным игроком в опосредованном антителом иммунитете, и который может быть разделен на FcyRIIA, FcγRIIВ и FcγRIIC, которые выполняют различные функции в иммунной системе, но связываются с подобной низкой аффиностью с IgG-Fc, и эктодомены этих рецепторов являются высоко гомологичными; и (iii) FcyRIII (CD16), который связывает IgG со средним или низким сродством и был обнаружен в двух формах: FcyRIIIA, который был обнаружен на NK-клетках, макрофагах, эозинофилах и некоторых моноцитах и T-клетках, и, как полагают, опосредует ADCC и FcyRIIIB, который высоко экспрессируется на нейтрофилах.

ГсγRIIA обнаружен во многих клетках, участвующих в уничтожении (например, макрофагах, моноцитах, нейтрофилах), и, по-видимому, способен активировать процесс уничтожения. ГсγRIIB, по-видимому, играет роль в ингибирующих процессах и обнаруживается на В-клетках, макрофагах и на тучных клетках и эозинофилах. Важно отметить, что 75% всех ГсγRIIB обнаружено в печени (Ganesan, L. Р. и др., 2012: "ГсγRIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes," Journal of Immunology 189: 4981–4988). ГсγRIIB обильно экспрессируется на синусоидальном эндотелии печени, называемом LSEC, а в клетках Купфера в печени и LSEC являются основным местом клиренса малых иммунных комплексов (Ganesan, L. Р. и др., 2012: ГсγRIIb на синусоидальном эндотелии печени очищает малые иммунные комплексы. Journal of Immunology 189: 4981–4988).

В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в данном документе, и их антигенсвязывающие фрагменты содержат полипептид Fc или его фрагмент для

связывания с FcүRIIb, в частности, область Fc, такую как, например, антитела IgG-типа. Кроме того, можно сконструировать Fc-фрагмент для усиления связывания FcүRIIB путем введения мутаций S267E и L328F, как описано Chu, S.Y. и др., 2008: Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcgammaRIIb with Fc-engineered antibodies. Molecular Immunology 45, 3926–3933. Таким образом, клиренс иммунных комплексов может быть увеличен (Chu, S., и др., 2014: Accelerated Clearance of IgE In Chimpanzees Is Mediated By Xmab7195, An Fc-Engineered Antibody With Enhanced Affinity For Inhibitory Receptor FcүRIIb. Am J Respir Crit, American Thoracic Society International Conference Abstracts). В некоторых вариантах осуществления антитела по настоящему изобретению или их антигенсвязывающие фрагменты содержат сконструированный фрагмент Fc с мутациями S267E и L328F, в частности, как описано в Chu, S.Y. и др., 2008: Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcgammaRIIb with Fc-edineered antibodies. Molecular Immunology 45, 3926–3933.

На В-клетках FcqRIIB может функционировать для подавления дальнейшей продукции иммуноглобулина и переключения изотипа на, например, класс IgE. Считается, что на макрофагах FcqRIIB ингибирует фагоцитоз, опосредованный через FcqRIIA. На эозинофилах и тучных клетках В-форма может способствовать подавлению активации этих клеток посредством связывания IgE с отдельным рецептором.

Что касается связывания FcγRI, модификация в нативном IgG по меньшей мере одного из E233-G236, P238, D265, N297, A327 и P329 снижает связывание с FcγRI. Остатки IgG2 в положениях 233-236, замещенные в соответствующие положения IgG1 и IgG4, снижают связывание IgG1 и IgG4 с FcγRI в 10³ раза и устраняют моноцитарный ответ человека на сенсибилизированные антителами эритроциты (Armour, K. L., и др. Eur. J. Immunol. 29 (1999) 2613-2624).

Что касается связывания FcγRII, то обнаружено снижение связывания с FcγRIIA, например, для мутации IgG по меньшей мере одного из E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, R292 и K414.

Двумя аллельными формами FcqRIIA человека являются вариант "H131", который связывается с Fc IgG1 с высокой аффинностью, и вариант "R131", который связывается с Fc IgG1 с низкой аффинностью. См., например, Bruhns и др., Blood 113:3716-3725 (2009).

Что касается связывания FcγRIII, то обнаружено снижение связывания с FcγRIIIA, например, для мутации по меньшей мере одного из E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, S239, E269, E293, Y296, V303, A327, K338 и D376. Картирование сайтов связывания на IgG1 человека для Fc-рецепторов, вышеупомянутые сайты мутации

и способы измерения связывания с FcγRI и FcγRIIA описаны в Shields, R. L., и др., J. Biol. Chem. 276 (2001) 6591-6604.

Двумя аллельными формами FcγRIIIA человека являются вариант "F158", который связывается с Fc IgG1 с низкой аффинностью, и вариант "V158", который связывается с Fc IgG1 с высокой аффинностью. См., например, Bruhns и др., Blood 113:3716-3725 (2009).

Что касается связывания с FcγRII, то две области нативного Fc IgG, по-видимому, участвуют во взаимодействии между FcγRII и IgG, а именно (i) нижний шарнирный сайт Fc IgG, в частности, аминокислотные остатки L, L, G, G (234 – 237, нумерация EU), и (ii) смежная область домена CH2 Fc IgG, в частности, петля и цепи в верхнем домене CH2, прилегающие к нижней шарнирной области, например, в области P331 (Wines, B.D., и др., J. Immunol. 2000; 164: 5313 – 5318). Кроме того, FcγRI, по-видимому, связывается с одним и тем же сайтом на Fc IgG, тогда как FcRn и белок A связываются с другим сайтом на Fc IgG, который, по-видимому, находится на границе раздела CH2-CH3 (Wines, B.D., и др., J. Immunol. 2000; 164: 5313 – 5318).

Также рассматриваются мутации, которые увеличивают аффинность связывания полипептида Fc или его фрагмента по настоящему изобретению с (т.е., одним или более) рецептором Fcγ (например, по сравнению с эталонным полипептидом Fc или его фрагментом или содержащим его, который не содержит мутацию (мутации); например, полипептидом Fc дикого типа или его фрагментом (например, того же изотипа, что и полипептид Fc или его фрагмент, который содержит мутацию или мутации) или полипептидом Fc или его фрагментом, который иным образом идентичен или по существу идентичен полипептиду Fc или его фрагменту, который содержит мутацию или мутации). См., например, Delillo и Ravetch, Cell 161(5):1035-1045 (2015) и Ahmed и др., J. Struc. Biol. 194(1):78 (2016), мутации Fc и методики которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать полипептид Fc или его фрагмент, содержащий мутацию, выбранную из G236A; S239D; A330L; и I332E; или комбинацию, включающую любые две или более из них; например, S239D/I332E; S239D/A330L/I332E; G236A/S239D/I332E; G236A/A330L/I332E (также называемую в настоящем документе "GAALIE"); или G236A/S239D/A330L/I332E. В некоторых вариантах осуществления изобретения полипептид Fc или его фрагмент не содержит S239D. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc или его фрагмент содержит S в положении 239.

В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc или его фрагмент может содержать или состоять по меньшей мере из части полипептида Fc или его фрагмента,

которая участвует в связывании со связыванием FcRn. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc или его фрагмент содержит одну или более аминокислотных модификаций, которые улучшают аффинность связывания с (например, усиливают связывание c) FcRn (например, при pH около 6,0) и, таким образом, в некоторых вариантах осуществления продлеваютпериод полувыведения молекулы in vivo, содержащей полипептид Fc или его фрагмент (например, по сравнению с эталонным (например, дикого типа) полипептидом Fc или его фрагментом или антителом, которое в противном случае является таким же, но не содержит модификацию (модификации)). В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc или его фрагмент содержит или получен от Fc IgG, и мутация, продлевающая период полувыведения, включает одну любую одну или более из: M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I Q311I; D376V; T307A; E380A (нумерация EU). В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, включает M428L/N434S (также называемая в данном документе "MLNS" или "LS"). В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, M252Y/S254T/T256E. В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, включает T250Q/M428L. В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, включает P257I/Q311I. В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, включает P257I/N434H. В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, включает D376V/N434H. В некоторых вариантах осуществления мутация, продлевающая период полувыведения, включает T307A/E380A/N434A.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает Fc-фрагмент, который содержит замены M428L/N434S. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает полипептид Fc фрагмент, который содержит мутаций или его замены G236A/A330L/I332E. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит (например, IgG) Fc-фрагмент, который содержит мутацию G236A, мутацию A330L и мутацию I332E (GAALIE) и не содержит мутацию S239D (например, содержит нативный S в положении 239). В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает полипептид Fc или фрагмент, который содержит мутации по типу замены: М428L/N434S и G236A/A330L/I332E, и необязательно не содержит S239D. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает полипептид Fc

или его фрагмент, который содержит мутации по типу замены: M428L/N434S и G236A/S239D/A330L/I332E.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит мутацию, которая изменяет гликозилирование, где мутация, которая изменяет гликозилирование, включает N297A, N297Q или N297G, и/или антитело или антигенсвязывающий фрагмент частично или полностью агликозилировано и/или частично или полностью афукозилировано. Известны линии клеток-хозяев и способы получения частично или полностью агликозилированных или частично или полностью афукозилированных антител и антигенсвязывающих фрагментов (см., например, публикацию РСТ № WO 2016/181357; Suzuki и др. Clin. Cancer Res. 13(6):1875-82 (2007); Ниапа и др. MAbs 6:1-12 (2018)).

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способны вызывать непрерывную защиту in vivo у субъекта, даже если у субъекта не могут быть обнаружены детектируемые уровни антитела или антигенсвязывающего фрагмента (то есть, если антитело или антигенсвязывающий фрагмент было удалено от субъекта после введения). Такая защита упоминается в настоящем документе как вакцинальный эффект. Не ограничиваясь теорией, полагают, что дендритные клетки могут интернализировать комплексы антитела и антигена и после этого индуцировать или способствовать эндогенному иммунному ответу против антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или более модификаций, таких как, например, мутации в Fc, содержащие G236A, A330L и I332E, которые способны активировать дендритные клетки, которые могут индуцировать, например, иммунитет Т-клеток к антигену.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид Fc или его фрагмент, включая CH2 (или его фрагмент, CH3 (или его фрагмент) или CH2 и CH3, где CH2, CH3 или оба могут быть любого изотипа и могут содержать аминокислотные замены или другие модификации по сравнению с соответствующим CH2 или CH3 дикого типа, соответственно. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc по настоящему изобретению содержит два полипептида CH2-CH3, которые ассоциируются с образованием димера.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент может быть моноклональным. Термин "моноклональное антитело" (mAb) в настоящем документе относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител, то есть отдельные антитела

в составе популяции являются идентичными, за исключением возможных естественно присутствующих мутаций, которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, поскольку они направлены против одной области детерминанты. Кроме того, по сравнению с препаратами поликлональных антител, содержащими различные антитела, направленные против различных эпитопов, каждое моноклональное антитело направлено против одного Кроме специфичности, моноклональные обладают эпитопа антигена. антитела преимуществом, заключающимся в том, что их можно синтезировать в виде, не загрязненном другими антителами. Определение «моноклональный» не следует толковать как требующий продуцирования антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, пригодные для применения в настоящем изобретении, могут быть получены с помощью гибридомной методики, впервые описанной Kohler и др., Nature 256:495 (1975), или могут быть получены с использованием способов рекомбинантной ДНК в клетках бактерий, эукариотических животных или растений (см., например, патент США № 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с использованием методик, описанных в Clackson и др., Nature, 352:624-628 (1991) и Marks и др., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991), например. Моноклональные антитела также могут быть получены с использованием способов, описанных в публикации РСТ № WO 2004/076677A2.

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты согласно настоящему изобретению включают «химерные антитела», в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям антител, полученных от конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, в то время как остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям антител, полученных от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (см. патент США № 4,816,567; 5,530,101 и 7,498,415; и Morrison и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). Например, химерные антитела могут содержать человеческие и нечеловеческие остатки. Кроме того, химерные антитела могут содержать остатки, которые не обнаружены в реципиентном антителе или в донорском антителе. Эти модификации сделаны для дополнительного улучшения характеристик антител. Для получения дополнительной информации см. Jones и др., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann и др., Nature 332:323-329 (1988); и Presta, Curr. Op. Struct. Biol.2:593-596 (1992). Химерные антитела также включают приматизированные и гуманизированные антитела.

«Гуманизированное антитело» обычно считают антителом человека, которое содержит один или более аминокислотных остатков, введенных в него из источника, который не является человеком. Эти аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения обычно берут из вариабельного домена. Гуманизация может быть выполнена по методу Winter и сотрудников (Jones и др., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann и др., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen и др., Science, 239:1534-1536 нечеловеческих вариабельных последовательностей (1988)),путем замены соответствующие последовательности человеческого антитела. Соответственно, такие «гуманизированные» антитела представляют собой химерные антитела (патент США № 4,816,567; 5,530,101 и 7,498,415), где по существу менее, чем интактный вариабельный замещен соответствующей последовательностью домен человека, вида, человеком. В некоторых случаях «гуманизированное» являющегося представляет собой антитело, которое продуцируется нечеловеческой клеткой или клеткой животного, и содержит человеческие последовательности, например, домены Нс.

«Антитело человека» представляет собой антитело, содержащее только последовательности, которые присутствуют в антителе, продуцируемом человеком. Однако в данном контексте человеческие антитела могут содержать остатки или модификации, не обнаруженные в природном человеческом антителе (например, антителе, выделенном из человека), включая те модификации и варианты последовательностей, которые описаны в данном документе. Они, как правило, выполняются для дополнительного улучшения или повышения характеристик антител. В некоторых случаях антитела человека продуцируются трансгенными животными. Например, см. патент США № 5,770,429; 6,596,541 и 7,049,426.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению является химерным, гуманизированным или человеческим.

Полинуклеотиды, векторы и клетки-хозяева

В другом аспекте настоящее изобретение относится к выделенным полинуклеотидам, которые кодируют любое из описанных в настоящем документе антител или их антигенсвязывающий фрагмент, или их часть (например, CDR, VH, VL, тяжелую цепь или легкую цепь). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является кодон-оптимизированным для экспрессии в клетке-хозяине. После того, как кодирующая последовательность известна или идентифицирована, оптимизация кодонов может быть выполнена с использованием известных методик и инструментов, например, с использованием инструмента GenScript® OptimiumGeneTM или Gen Synthesis by GeneArt®

(ThermoFisher); см. также Scholten и др.., Clin. Immunol. 119:135, 2006). Кодоноптимизированные последовательности включают последовательности, которые частично кодон-оптимизированы (то есть, один или множество кодонов оптимизированы для экспрессии в клетке-хозяине), и те, которые полностью кодон-оптимизированы.

Следует также понимать, что полинуклеотиды, кодирующие антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению, могут обладать различными нуклеотидными последовательностями, при этом все еще кодируя одно и то же антитело или антигенсвязывающий фрагмент из-за, например, вырожденности генетического кода, сплайсинга и т. п.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, обладающий по меньшей мере 50% (т.е. 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичностью полинуклеотидной последовательности согласно любой одной или более из SEQ ID NO:186-189, 191-192, 238, 247, 248-250, 254-255 и 257-262.

Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, антигенсвязывающий кодирующий антитело или фрагмент, содержится полинуклеотиде, который содержит другие последовательности и/или признаки, например, экспрессии антитела или антигенсвязывающего фрагмента в клетке-хозяине. Примерные признаки включают последовательность промотора, последовательность полиаденилирования, последовательность, которая кодирует сигнальный (например, расположенный на N-конце экспрессированной тяжелой цепи антитела или легкой цепи), или тому подобное. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полинуклеотидную полинуклеотид дополнительно содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 50% идентичности с, содержащей или состоящей из полинуклеотидной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:251-253 и 263. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит последовательность, сигнальный пептид лидерной которая кодирует (также называемый последовательностью), имеющий по меньшей мере 90% идентичности с, содержащей или состоящей из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 256 или SEQ ID NO: 264.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления полинуклеотид может содержать дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или рибонуклеиновую кислоту (РНК). В некоторых вариантах осуществления изобретения РНК включает матричную РНК (мРНК).

Также предложены векторы, где векторы содержат или включают полинуклеотид, описанный в настоящем документе (например, полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с SARS-CoV-2). Вектор может содержать любой один или более из векторов, описанных в настоящем документе. В частных вариантах осуществления предложен вектор, который содержит конструкцию ДНК-плазмиды, кодирующую антитело или антигенсвязывающий фрагмент, или их часть (например, так называемое "DMAb"; см., например, Muthumani и др., J Infect Dis. 214(3):369-378 (2016); Muthumani и др.., Hum Vaccin Immunother 9:2253-2262 (2013)); Flingai и др., Sci Rep. 5:12616 (2015); и Elliott и др., NPJ Vaccines 18 (2017), где конструкции ДНК, кодирующие антитело, и родственные способы применения, включая введения того же самого, включены в настоящий документ в качестве ссылки).). В некоторых вариантах осуществления конструкция ДНК-плазмиды содержит одну открытую рамку считывания, кодирующую тяжелую цепь и легкую цепь (или VH и VL) антитела или антигенсвязывающего фрагмента, где последовательность, кодирующая тяжелую цепь, и последовательность, кодирующая легкую цепь, необязательно разделены полинуклеотидом, кодирующим сайт расщепления протеазой, и/или полинуклеотидом, кодирующим саморасщепляющийся пептид. В некоторых вариантах осуществления заместительные компоненты антитела или антигенсвязывающего фрагмента кодируются полинуклеотидом, содержащимся в одной плазмиде. В других вариантах осуществления заместительные компоненты антитела или антигенсвязывающего фрагмента кодируются полинуклеотидом, содержащимся в двух или более плазмидах (например, первая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, VH или VH+CH, а вторая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий родственную легкую цепь, VL или VL+CL). В некоторых вариантах осуществления одна плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и/или легкую цепь из двух или более антител или антигенсвязывающих фрагментов согласно настоящему изобретению. Иллюстративный вектор экспрессии представляет собой pVax1, доступный от Invitrogen®. ДНК-плазмида по настоящему изобретению может быть доставлена субъекту, например, с помощью электропорации (например, внутримышечной электропорации) или с соответствующим составом (например, гиалуронидазой). В некоторых вариантах осуществления вектор согласно настоящему изобретению содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид. Сигнальный пептид может присутствовать или не присутствовать (например, может быть ферментативно отщеплен от) на зрелом антителе или антигенсвязывающем фрагменте. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид кодируется нуклеотидной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:

252 или SEQ ID NO: 263, и/или сигнальный пептид содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:256 или SEQ ID NO: 264. В некоторых вариантах осуществления вектор согласно настоящему изобретению содержит сигнальную последовательность полиаденилирования. В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность полиаденилирования содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 253.

В некоторых вариантах осуществления вектор согласно настоящему изобретению содержит промотор CMV. В некоторых вариантах осуществления промотор содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 251.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение также относится к клетке-хозяину, экспрессирующей антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению; или содержащей или включающей вектор или полинуклеотид согласно настоящему изобретению.

Примеры таких клеток включают, но не ограничиваются ими, эукариотические клетки, например, дрожжевые клетки, клетки животных, клетки насекомых, клетки растений; и прокариотические клетки, включая Е. coli. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки представляют собой клетки млекопитающих. В некоторых таких вариантах осуществления клетки представляют собой клеточную линию млекопитающих, такую как клетки CHO (например, клетки DHFR- CHO (Urlaub и др., PNAS 77:4216 (1980)), эмбриональные клетки почек человека (например, клетки HEK293T), клетки PER.C6, клетки Y0, клетки Sp2/0. Клетки NS0, клетки печени человека, например, клетки Нера RG, клетки миеломы или клетки гибридомы. Другие примеры линий клеток-хозяев млекопитающих включают клетки Сертоли мыши (например, клетки TM4); линию CV1 почки обезьяны, трансформированную SV40 (COS-7); клетки почки новорожденного хомяка (ВНК); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76); клетки почки обезьяны (CV1); клетки карциномы шейки матки человека (HELA); клетки легкого человека (W138); клетки печени человека (Hep G2); клетки почки собаки (MDCK); клетки печени крысы Buffalo (BRL 3A); опухоль молочной железы мыши (MMT 060562); клетки TRI; клетки MRC 5; и клетки FS4. Линии клеток-хозяев млекопитающих, подходящие для продукции антител, также включают те, которые описаны, например, в Yazaki и Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (В. К. С. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003).

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, такую как Е. coli. Экспрессия пептидов в прокариотических клетках, таких как Е. coli, хорошо известна (см., например, Pluckthun, A. Bio/Technology

9:545-551 (1991). Например, антитела можно продуцировать в бактериях, в частности, если гликозилирование и Fc-эффекторные функции не нужны. Экспрессию фрагментов антител и полипептидов в бактериях см., например, в патенте США № 5,648,237; 5,789,199; и 5,840,523.

В частных вариантах осуществления клетка может быть трансфицирована вектором в соответствии с настоящим описанием с вектором экспрессии. Термин "трансфекция" относится к введению молекул нуклеиновых кислот, таких как молекулы ДНК или РНК (например, мРНК), в клетки, такие как эукариотические клетки. В контексте настоящего описания термин «трансфекция» охватывает любой известный специалисту способ введения молекул нуклеиновых кислот в клетки, например, в эукариотические клетки, в том числе в клетки млекопитающих. Такие способы включают, например, электропорацию, липофекцию, например, на основе катионных липидов и/или липосом, осаждение фосфатом кальция, трансфекцию на основе наночастиц, трансфекцию на основе вируса или трансфекцию на основе катионных полимеров, таких как DEAE-декстран или полиэтиленимин и т.д. В некоторых вариантах осуществления введение является невирусным.

Кроме того, клетки-хозяева согласно настоящему изобретению могут быть стабильно или временно трансфицированы вектором согласно настоящему изобретению, например, для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению. В таких вариантах осуществления клетки могут быть стабильно трансфицированы вектором, как описано в настоящем документе. Альтернативно, клетки могут быть временно трансфицированы вектором в соответствии с настоящим изобретением, кодирующим антитело или антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. В любом из раскрытых в данном документе вариантов осуществления полинуклеотид может быть гетерологичным клетке-хозяину.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к рекомбинантным которые гетерологично экспрессируют антитело клеткам-хозяевам, или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению. Например, клетка может быть разновидностью, которая отличается от разновидности, из которой было полностью или частично получено антитело (например, клетки СНО, экспрессирующие человеческое антитело или сконструированное человеческое антитело). В некоторых вариантах осуществления тип клетки клетки-хозяина в природе не экспрессирует антитело или антигенсвязывающий фрагмент. Кроме того, клетка-хозяин может вносить посттрансляционную модификацию (PTM; глизоцилирование например, или фукозилирование) антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которое не

присутствует в нативном состоянии антитела или антигенсвязывающего фрагмента (или в нативном состоянии исходного антитела, из которого было сконструировано или получено антитело или антигенсвязывающий фрагмент). Такой РТМ может привести к функциональной разнице (например, пониженной иммуногенности). Соответственно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, продуцируемые клеткой-хозяином, как описано в настоящем документе, могут содержать одну или более посттрансляционных модификаций, которые отличаются от антитела (или исходного антитела) в его нативном состоянии (например, антитело человека, продуцируемое клеткой CHO, более посттрансляционную может содержать модификацию, которая отличается от антитела при выделении из человека и/или продуцируется нативной В-клеткой человека или плазматической клеткой).

Клетки насекомых, пригодные для экспрессии связывающего белка по настоящему изобретению, известны в данной области техники и включают, например, клетки Spodoptera frugipera Sf9, клетки Trichoplusia ni BTI-TN5B1-4 и клетки Spodoptera frugipera SfSWT01"MimicTM". См., например, Palmberger и др.., J. Biotechnol. 153(3-4):160-166 (2011). Выявлены многочисленные штаммы бакуловирусов, которые можно использовать в комбинации с клетками насекомых, особенно для трансфекции клеток Spodoptera frugiperda.

Эукариотические микроорганизмы, такие как нитчатые грибы или дрожжи, также являются подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии векторов, кодирующих белок, и включают грибки и штаммы дрожжей с «гуманизированными» путями гликозилирования, что приводит к получению антитела с частично или полностью человеческим профилем гликозилирования. См . Gerngross, Nat. Biotech.22:1409-1414 (2004); Li et al., Nat. Biotech.24:210-215 (2006).

Растительные клетки также могут быть использованы в качестве хозяев для экспрессии связывающего белка согласно настоящему изобретению. Например, технология PLANTIBODIES™ (описана, например, в патенте США № 5,959,177; 6,040,498; 6,420,548; 7,125,978; и 6,417,429) используют трансгенные растения для получения антител.

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин включает клетку млекопитающего. В частных вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку СНО, клетку НЕК293, клетку PER.C6, клетку Y0, клетку Sp2/0, клетку NS0, клетку печени человека, клетку миеломы или клетку гибридомы.

В родственном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, где способы включают культивирование

клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях и в течение времени, достаточных для получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Способы, пригодные для выделения и очистки рекомбинантно полученных антител, например, могут включать получение супернатантов из подходящих систем клетки-хозяина/вектора, которые секретируют рекомбинантное антитело в культуральную среду, а затем концентрирование среды с использованием коммерчески доступного фильтра. После концентрирования концентрат может быть нанесен на одну подходящую матрицу очистки или на ряд подходящих матриц, таких как аффинная матрица или ионообменная смола. Для дополнительной очистки рекомбинантного полипептида можно использовать одну или **HPLC** более стадий обращенно-фазовой (высокоэффективная жидкостная хроматография). Эти способы очистки также могут быть использованы при выделении иммуногена из его природной среды. Способы крупномасштабной продукции одного или более выделенных/рекомбинантных антител, описанных в настоящем документе, включают периодическую культуру клеток, за которой наблюдали и контролировали для поддержания соответствующих условий культивирования. Очистку растворимых антител можно проводить в соответствии со способами, описанными в настоящем документе и известными в данной области техники, и которые соответствуют законам и рекомендациям отечественных и зарубежных регулирующих органов.

Композиции

В настоящем документе также предложены композиции, которые содержат любое одно или более из описанных в настоящем документе антител, антигенсвязывающих фрагментов, полинуклеотидов, векторов или клеток-хозяев, по отдельности или в любой комбинации, и могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Носители, эксципиенты и разбавители более подробно обсуждаются в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит множество антител и/или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, где одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи, СН1-СН3 или полипептида Fc, и где одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи, СН1-СН3 или полипептида Fc. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:265 или SEQ ID NO:266.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит два или более различных антитела или антигенсвязывающие фрагменты в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты для применения в комбинации, каждая независимо, имеют одну или более из следующих характеристик: нейтрализуют встречающиеся в природе варианты SARS-CoV-2; не конкурируют друг с другом за связывание со спайк-белком; связывают различные эпитопы спайк-белка; имеют сниженное образование устойчивости к SARS-CoV-2; в комбинации имеют сниженное образование устойчивости к SARS-CoV-2; эффективно нейтрализуют живой вирус SARS-CoV-2; проявляют аддитивные или синергетические эффекты на нейтрализацию живого вируса SARS-CoV-2 при использовании в комбинации; проявляют эффекторные функции; являются защитными в соответствующей модели (моделях) инфекции животного; способны продуцироваться в достаточных количествах для крупномасштабной продукции.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 79, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 83; и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий, VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEO ID NO: 105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 80-82, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 84-86, соответственно, и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, И CDRL1 И CDRL3, или состоят аминокислотных из последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 169-171, соответственно. В дополнительных вариантах осуществлений композиция способна нейтрализовать

инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,07 до около 0,08 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 178, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 182 или SEQ ID NO: 190; и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий состоящий или из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 105, и VL, содержащий, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 179-181, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 183-185, соответственно, и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, CDRL1. CDRL2 CDRL3 содержат аминокислотные И последовательности, представленные в SEQ ID NO: 169-171, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий первую плазмиду, и второй вектор, содержащий вторую плазмиду, где первая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, VH или VH+CH, а вторая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий родственную легкую цепь, VL или VL+CL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полинуклеотид (например, мРНК), связанный с подходящим средством доставки или носителем. Примерные носители или носители для введения субъекту-человеку включают липид или липидное средство доставки, такой как липосома, твердая липидная наночастица, маслянистая суспензия, субмикронная липидная эмульсия, липидный микропузырь, обратная липидная мицелла, кохлеарная липосома, липидная микротрубочка, липидный микроцилиндр или липидная наночастица (LNP) или наноразмерная платформа (см., например, Li и др. Wilery Interdiscip Rev. Nanomed Nanobiotechnol. 11(2):e1530 (2019)). Принципы, реагенты и методики

конструирования подходящей мРНК и составления мРНК-LNP и доставки их описаны, например, в Pardi и др. (J Control Release 217345-351(2015)); Thess и др. (Mol Ther 23: 1456-1464 (2015)); Thran и др. (EMBO Mol Med 9(10):1434-1448 (2017); Kose и др. Sci. Immunol. 4 еааw6647 (2019); и Sabnis и др. (Mol. Ther. 26: 1509-1519 (2018)), которые включают кэппинг, оптимизацию кодонов, нуклеозидную модификацию, очистку мРНК, включение мРНК в стабильные липидные наночастицы (например, ионизируемый катионный липид/фосфатидилхолин/холестерин/РЕG-липид (РЕG - полиэтиленгликоль); ионизируемый липид:дистеароил РС:холестерин:полиэтиленгликолевый липид (РС - фосфатидилхолин)) и подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутривенное, внутрибрюшинное и интратрахеальное введение, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Способы и применения

В настоящем документе также предложены способы применения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, нуклеиновой кислоты, вектора, клетки или композиции по настоящему изобретению при диагностике SARS-CoV-2 (например, у субъектачеловека или в образце, полученном от субъектачеловека).

Способы диагностики (например, in vitro, ex vivo) могут включать приведение в контакт антитела, фрагмента антитела (например, антигенсвязывающего фрагмента) с образцом. Такие образцы могут быть выделены из субъекта, например, выделенный образец ткани, взятый, например, из носовых ходов, полостей пазух, слюнных желез, легких, печени, поджелудочной железы, почек, уха, глаза, плаценты, пищеварительного тракта, сердца, яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, мозга, кожи или Способы диагностики могут также включать крови. обнаружение комплекса антиген/антитело, в частности, после приведения в контакт антитела или фрагмента антитела с образцом. Такой этап обнаружения может быть выполнен в ламинарном шкафе, то есть без какого-либо приведения в контакт с организмом человека или животного. Примеры способов обнаружения хорошо известны специалисту в данной области техники и включают, например, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), включая прямой, непрямой и многослойный ELISA.

В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта с использованием антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению, или композиции, содержащей их, причем субъект имеет, как полагают, или подвержен риску инфицирования SARS-CoV-2. "Обработка", "лечение" или "облегчение" относится к медицинскому лечению заболевания, расстройства или состояния субъекта (например, человека или млекопитающего, не являющегося человеком, такого как примат,

лошадь, кошка, собака, коза, мышь или крыса). Как правило, подходящую дозу или схему лечения, включающую антитело или композицию по настоящему изобретению, вводили в количестве, достаточном для получения терапевтического или профилактического эффекта. Терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает улучшение клинического исхода; уменьшение или облегчение симптомов, связанных с заболеванием; уменьшение частоты возникновения симптомов; улучшение качества жизни; более длительный безрецидивный статус; уменьшение степени заболевания, стабилизацию состояния заболевания; задержку или предотвращение прогрессирования заболевания; ремиссию; выживаемость; продолжительную выживаемость; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления терапевтический, профилактический/превентивный эффект включает уменьшение или предотвращение госпитализации прир лечении инфекции SARS-CoV-2 (т.е. статистически значимым образом). В вариантах осуществления терапевтический некоторых профилактическоий/превентивный эффект включает сокращение продолжительности госпитализации при лечении инфекции SARS-CoV-2 (т.е. статистически значимым образом). В некоторых вариантах осуществления терапевтический профилактический/превентивный эффект включает уменьшение или отмену потребности в респираторном вмешательстве, таком как интубация и/или применение респираторного устройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает реверсию патологии поздней стадии заболевания и/или снижение смертности.

«Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции согласно настоящему изобретению относится к количеству композиции или молекулы, достаточному для получения терапевтического эффекта, включая улучшение клинического исхода; уменьшение или облегчение симптомов, связанных с заболеванием; снижение частоты возникновения симптомов; улучшение качества жизни; более длительный безрецидивный статус; уменьшение степени заболевания, стабилизация состояния заболевания; задержку прогрессирования заболевания; ремиссию; выживаемость; или продолжительное выживание статистически значимым образом. Когда речь идет об отдельном активном ингредиенте, вводимом отдельно, терапевтически эффективное количество относится к эффектам этого ингредиента или клетки, экспрессирующей этот ингредиент отдельно. Когда речь идет о комбинации, терапевтически эффективное количество относится к объединенным количествам активных ингредиентов или комбинированного вспомогательного активного ингредиента с клеткой, экспрессирующей активный ингредиент, что приводит к терапевтическому эффекту, независимо от того, вводится ли оно серийно, последовательно или одновременно. Комбинация может содержать, например, два различных антитела, которые специфически связывают антиген SARS-CoV-2, который в некоторых вариантах осуществления может представлять собой один и тот же или другой антиген коронавируса Wuhan, и/или может содержать одинаковые или разные эпитопы.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, где способы включают введение указанному субъекту эффективного количества антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции, как описано в настоящем документе.

Субъекты, которые могут быть подвергнуты лечению согласно настоящему изобретению, являются, в целом, субъектами людьми и другими приматами, такими как мартышки и обезьяны, для целей ветеринарной медицины. Другие модели организмов, такие как мыши и крысы, также могут быть подвергнуться лечению в соответствии с настоящим изобретением. В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления субъект может быть субъектом человеком. Субъекты могут быть мужского или женского пола и могут быть любого подходящего возраста, включая младенцев, несовершеннолетних, подростков, взрослых и пожилых субъектов.

Считается, что ряд критериев способствует высокому риску тяжелых симптомов или смерти, связанных с инфекцией коронавируса SARS CoV-2. Они включают, но не ограничиваются этим, возраст, род занятий, общее состояние здоровья, ранее существовавшие состояния здоровья и привычки образа жизни. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с настоящим изобретением, содержит один или более факторов риска.

В некоторых вариантах осуществления субъект человек, получающий лечение в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой младенца, ребенка, подростка, взрослого среднего возраста или пожилого человека. В некоторых вариантах осуществления субъект человек, получающий лечение в соответствии с настоящим изобретением, моложе 1 года, или ему от 1 до 5 лет, или ему от 5 до 125 лет (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 или 125 лет, включая любой и все возрасты в списке или между указанными возрастами). В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта-человека, получающего лечение в соответствии с настоящим изобретением, составляет 0-19 лет, 20-44 года, 45-54 года, 55-64 года, 65-74 года, 75-84 года или 85 лет или старше. Особому риску, как полагают,

подвергаются лица среднего и особенно пожилого возраста. В частных вариантах осуществления возраст субъекта-человека составляет 45-54 года, 55-64 года, 65-74 года, 75-84 года или 85 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления субъектом человеком является мужчина. В некоторых вариантах осуществления субъект человек является женщина.

В некоторых вариантах осуществления субъект человек, получающий лечение в соответствии с настоящим изобретением, является резидентом дома престарелых или учреждения долгосрочного ухода, является работником хосписа, является медицинским работником или медицинским работником, является сотрудником скорой помощи, является членом семьи или другим человеком, находящемся в близком контакте с субъектом, у которого диагностирована или подозревается инфекция SARS-CoV-2, имеет избыточный вес или клинически ожирение, курит или курил, имеет или имел хроническое обструктивное заболевание легких (СОРД), является астматиком (например, имеет умеренную или тяжелую астму), имеет аутоиммунное заболевание или состояние (например, диабет) и/или имеет ослабленную или истощенную иммунную систему (например, в связи со СПИД/ВИЧ-инфекцией (СПИД - синдром инфекции иммунодефицита, ВИЧ - вирус иммунодефицита человека), раком, таким как рак крови, лимфодеплетирующей терапией, такой как химиотерапия, трансплантацей костного мозга или органа, или генетическим иммунным состояние), имеет хроническое заболевание печени, имеет сердечно-сосудистое заболевание, заболевание легких или дефект сердца, работает или иным образом проводит время в непосредственной близости с другими, например, на фабрике, в центре доставки, в больнице и т.п.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект, получающий лечение в соответствии с настоящим изобретением, получил вакцину против SARS-CoV-2, и вакцина была признана неэффективной, например, в результате поствакцинной инфекции или симптомов у субъекта, в результате клинического диагноза или научных или нормативных критериев.

В некоторых вариантах осуществления лечение осуществляли в качестве профилактики после контакта. В некоторых вариантах осуществления лечение осуществляли субъекту с заболеванием легкой или умеренной степени, который может находиться в амбулаторных условиях. В некоторых вариантах осуществлениях лечение осуществляли субъекту с заболеванием средней или тяжелой степени, например, требующим госпитализации.

Таким образом, типичные пути введения описанных в настоящем документе композиций включают, без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный,

ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин "парентеральный", как используется в настоящем документе, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудинный инъекции или методики инфузий. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение путем, выбранным из перорального, внутривенного, парентерального, внутриплеврального, внутрижелудочного, внутрилегочного, внутриректального, интрадермального, внутрибрюшинного, внутриопухолевого, подкожного, местного, внутричерепного, трансдермального, интратекального, интраназального И внутримышечного введения. В частных вариантах осуществления способ включает пероральное введение субъекту антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции.

Фармацевтические композиции в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения составлены таким образом, чтобы обеспечить биодоступность содержащихся в ней активных ингредиентов при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут вводит субъекту или пациенту, могут иметь форму одной или более единиц дозирования, где, например, таблетка может представлять собой единичную единицу дозирования, и контейнер описанного в настоящем документе антитела или антигенсвязывающего фрагмента в аэрозольной форме может содержать множество дозированных единиц. Реальные способы получения таких дозированных форм известны или очевидны специалистам в данной области; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Композиция, подлежащая введению, в любом случае будет содержать эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции по настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, представляющего интерес, в соответствии с настоящим изобретением.

Композиция может быть в форме твердого вещества или жидкости. В некоторых вариантах осуществления носитель (носители) являются твердыми частицами, так что композиции находятся, например, в форме таблетки или порошка. Носитель (носители) может быть жидким (жидкими), так что композиции представляют собой, например, масло для полости рта, инъекционную жидкость или аэрозоль, который можно применять, например, при ингаляционном введении. Когда фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения, она предпочтительно находится либо в твердой, либо в жидкой форме, где полутвердая, полужидкая, суспензионная и гелевая

формы включены в формы, рассматриваемые в настоящем документе как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция может быть составлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, облатки или т. п. Такая твердая композиция обычно содержит один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, могут присутствовать одно или более из следующих веществ: связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательные вещества, такие как крахмал, лактоза или декстрины, дезинтегрирующие агенты, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т. п.; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеротекс; скользящие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель. Когда композиция находится в форме капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Композиция может быть в форме жидкости, например, эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть предназначена для перорального введения или для доставки путем инъекции, в качестве двух примеров. Если они предназначены для перорального введения, предпочтительные композиции содержат в дополнение к настоящим соединениям один или более подсластителей, консервантов, красящих веществ/красителей и усилителей вкуса. В композицию, предназначенную для введения путем инъекции могут быть включены одно или более из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Жидкие фармацевтические композиции, будь то растворы, суспензии или другие подобные формы, могут включать один или несколько из следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, физиологический раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, жирные масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить растворителем или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная

кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты и агенты для достижения тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть включен в ампулы, одноразовые шприцы или флакон из стекло или пластика с несколькими дозами. Физиологический раствор является предпочтительным адъювантом. Инъецируемая фармацевтическая композиция, предпочтительно, является стерильной.

Жидкая композиция, предназначенная для парентерального или перорального введения, должна содержать количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе, таким образом, чтобы была получена подходящая дозировка. Как правило, это количество составляет по меньшей мере 0,01% от антитела или антигенсвязывающего фрагмента в композиции. Когда это предназначено для перорального введения, это количество может варьироваться от 0,1 до около 70% от массы композиции. Некоторые пероральные фармацевтические композиции содержат от около 4% до около 75% антитела или антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и препараты согласно настоящему изобретению получали таким образом, что парентеральная единица дозирования содержит от 0,01 до 10% по массе антитела или антигенсвязывающего фрагмента перед разведением.

Композиция может быть предназначена для местного введения, и в этом случае носитель может подходящим образом содержать раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. Основа, например, может содержать одно или более из следующего: петролатум, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. Загустители могут присутствовать в композиции для местного введения. Если композиция предназначена для трансдермального введения, она может включать трансдермальный пластырь или устройство для ионофореза. Фармацевтическая композиция может быть предназначена для ректального введения, в форме, например, суппозитория, который будет растворяться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать маслянистую основу в качестве подходящего раздражающего вспомогательного вещества. Такие основы включают, без ограничения, ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Композиция может содержать различные вещеста, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой единицы дозирования. Например, композиция может включать материалы, которые образуют оболочку покрытия вокруг активных ингредиентов. Вещества, которые образуют оболочку покрытия, обычно являются инертными и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других

энтеросолюбильных покрывающих агентов. Альтернативно активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу. Композиция в твердой или жидкой форме может содержать агент, который связывается с антителом или антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему описанию и тем самым способствует доставке соединения. Подходящие агенты, которые могут действовать в этом качестве, включают моноклональные или поликлональные антитела, один или более белков или липосому. Композиция может состоять по существу из единиц дозирования, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин "аэрозоль" используется для обозначения различных систем, начиная с систем коллоидной природы и кончая системами, состоящими из упаковок под давлением. Доставка может осуществляться сжиженным или сжатым газом или с помощью подходящей насосной системы, которая дозирует активные ингредиенты. Аэрозоли могут доставляться в однофазных, двухфазных или трехфазных системах для доставки активного (активныых) ингредиента (ингридиентов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и т. п., которые вместе могут образовывать набор. Специалист в данной области техники без излишних экспериментов может определить предпочтительные аэрозоли.

Следует понимать, что композиции по настоящему изобретению также охватывают молекулы-носители для полинуклеотидов, как описано в настоящем документе (например, липидные наночастицы, платформы доставки в наноразмерном масштабе и т. п.).

Фармацевтические композиции могут быть получены с помощью методики, хорошо известной в данной области техники. Например, композиция, предназначенная для введения путем инъекции, может быть получена путем комбинирования композиции, которая содержит антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитела, как описано в настоящем документе, и, необязательно, одну или более солей, буферов и/или стабилизаторов, со стерильной дистиллированной водой с образованием раствора. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, которые нековалентно взаимодействуют с пептидной композицией таким образом, чтобы облегчить растворение или гомогенную суспензию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в водной системе доставки.

В целом, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию (композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (такого, как описано в настоящем документе, включая улучшенный клинический исход (например, снижение частоты, продолжительности или тяжести диареи или связанного с ней обезвоживания, или воспаления, или более

длительной безрецидивной и/или общей выживаемости, или уменьшение тяжести симптомов). Для профилактического применения доза должна быть достаточной для предотвращения, задержки возникновения или уменьшения тяжести заболевания, связанного с заболеванием или расстройством. Профилактический эффект композиций, вводимых в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, может быть определена путем выполнения доклинических (включая исследования на животных in vitro и in vivo) и клинических исследований и анализа данных, полученных из них, с помощью соответствующих статистических, биологических и клинических способов и методик, все из которых могут быть легко осуществлены специалистом в данной области техники.

Композиции вводили в эффективном количестве (например, для лечения инфекции SARS-CoV-2), которое будет варьироваться в зависимости от множества факторов, активность конкретного применяемого соединения; метаболическую включая стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта; режим и время введения; скорость выведения; комбинацию лекарственного средства; тяжесть конкретного расстройства или состояния; и субъект, проходящий терапию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения при последующем введении лекарственных средств в соответствии с составами и способами согласно настоящему изобретению у субъектов будет наблюдаться снижение одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством, подлежащим лечению, на от около 10% до около 99% по сравнению с субъектами, получающими плацебо, или другими подходящими контрольными субъектами.

Как правило, терапевтически эффективная суточная доза антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от около 0,001 мг/кг (т.е.0,07 мг) до около 100 мг/кг (т.е. 7,0 г); предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от около 0,01 мг/кг (т.е.0,7 мг) до около 50 мг/кг (т.е.3,5 г); более предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от около 1 мг/кг (т.е.70 мг) до около 25 мг/кг (т.е.1,75 г). Для полинуклеотидов, векторов, клеток-хозяев и связанных композиций по настоящему изобретению терапевтически эффективная доза может отличаться от дозы для антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции субъекту в количестве 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 раз или более.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела, антигенсвязывающего фрагмента или композиции субъекту множество раз, где второе или последовательное введение осуществляли через около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 24, около 48, около 74, около 96 часов или более после первого или предыдущего введения, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции по меньшей мере один раз до инфицирования субъекта SARS-CoV-2.

антигенсвязывающий Композиции, содержащие антитело, фрагмент, полинуклеотид, вектор, клетку-хозяина или композицию по настоящему изобретению, также можно вводить одновременно, до или после введения одного или более других терапевтических средств. Такая комбинированная терапия может включать введение одной фармацевтической лекарственной формы, которая содержит соединение по изобретению и один или более дополнительных активных агентов, а также введение композиций, содержащих антитело или антигенсвязывающий фрагмент по изобретению и каждый активный агент в своей отдельной лекарственной форме. Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, и другой активный агент можно вводить пациенту вместе в одной пероральной лекарственной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждый агент вводили в отдельных пероральных лекарственных формах. Аналогичным образом, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, и другой активный агент могут быть введены субъекту вместе в одной парентеральной лекарственной композиции, такой как физиологический раствор или другой физиологически приемлемый раствор, или каждый агент может быть введен в отдельных парентеральных лекарственных формах. В тех случаях, когда используются отдельные лекарственные формы, композиции, содержащие антитело или антигенсвязывающий фрагмент и один или более дополнительных активных агентов, могут быть введены по существу в одно и то же время, то есть одновременно, или в разное время, то есть последовательно и в любом порядке; предполагается, что комбинированная терапия включает все эти схемы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается комбинированная терапия, которая содержит одно или более антител к SARS-CoV-2 (или одну или более нуклеиновых кислот, клеток-хозяев, векторов или композиций) по настоящему изобретению и один или более противовоспалительных средств и/или один или более противовирусных средств. В конкретных вариантах осуществления один или более противовоспалительных средств включает кортикостероид, такой как, например,

дексаметазон, преднизон или т. п. В некоторых вариантах осуществления один или более противовоспалительных средств включает антагонист цитокина, такой как, например, антитело, которое связывается с IL6 (IL -интерлейкин) (таким как силтуксимаб), или с IL-6R (рецептор IL-6) (таким как тоцилизумаб), или с IL-1β, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF (фактор роста фибробластов), G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IFN-ү (интерферон у), IP-10 (интерферон-у-индуцируемый белок 10), MCP-1 (моноцитарный хемоатрактантный белок), МІР-1А (МІР -макрофагальный белок воспаления), МІР1-В, PDGR (тромбоцитарный фактор роста), TNF-α (фактор некроза опухоли α) или VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). В некоторых вариантах осуществления применяли противовоспалительные средства, такие как руксолитиниб и/или анакинра. В некоторых вариантах осуществления один или более противовирусных средств нуклеотидные аналоги или пролекарства нуклетидных аналогов, такие как, например, ремдесивир, софосбувир, ацикловир и зидовудин. В частных вариантах осуществления противовирусное средство включает лопинавир, ритонавир, фавипиравир или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает леронлимаб. Противовоспалительные средства для применения в комбинированной терапии по настоящему изобретению также включают нестероидные (NSAID). Следует противовоспалительные средства В такой понимать, что комбинированной терапии одно или более антител (или одна или более нуклеиновых кислот. клеток-хозяев, векторов или композиций) одно более или противовоспалительных средств и/или одно или более противовирусных средств могут быть введены в любом порядке и в любой последовательности или вместе.

В некоторых вариантах осуществления антитело (или одна или более нуклеиновых кислот, клеток-хозяев, векторов или композиций) вводили субъекту, который ранее получал один или более противовоспалительных средств и/или один или более противовирусных средств. В некоторых вариантах осуществления один или более противовоспалительных средств и/или один или более противовирусных средств вводили субъекту, которому ранее вводили антитело (или одну или более нуклеиновых кислот, клеток-хозяев, векторов или композиций).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается комбинированная терапия, которая содержит два или более антител против SARS-CoV-2 по настоящему изобретению. Способ может включать введение первого антитела субъекту, который получил второе антитело, или может включать введение двух или более антител вместе. Например, в частных вариантах осуществления предложен способ,

который включает введение субъекту (а) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, когда субъект получил второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент; (b) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, когда субъект получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент; или (c) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В связанном аспекте предлагаются применения описанных в настоящем документе антител, антигенсвязывающих фрагментов, векторов, клеток-хозяев и композиций.

В некоторых вариантах осуществления предлагается антитело, антигенсвязывающий фрагмент, полинуклеотид, вектор, клетка-хозяин или композиция для применения в способе лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается антитело, антигенсвязывающий фрагмент или композиция для применения в способе изготовления или получения лекарственного средства для лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

Настоящее изобретение также относится к следующим вариантам осуществления.

Вариант осуществления 1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1 (область 1, определяющая комплементарность тяжелой цепи), CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1 (область 1, определяющая комплементарность легкой цепи), CDRL2 и CDRL3, где:

- (i) CDRH1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:106, 2, 56, 64, 80, 88, 96, 156, 179, 195 или 240, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (ii) CDRH2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:121, 3, 16-22, 57, 65, 81, 89, 97, 107, 122-126, 157, 180, 197, 199 или 241, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (iii) CDRH3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:108, 4, 25, 26, 58, 66, 82, 90, 98, 104, 127, 128, 158,

- 181, 201, 203 или 242, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (iv) CDRL1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:169, 6, 51-54, 60, 68, 73, 74, 84, 92, 100, 110, 160, 183, 235 или 244, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (v) CDRL2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:170, 7, 61, 69, 85, 93, 101, 111, 161, 184, 236 или 245, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; и/или
- (vi) CDRL3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:171, 8, 62, 70, 77, 78, 86, 94, 102, 112, 151-154, 162, 185, 237 или 246, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемом на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

Вариант осуществления 2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 1, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или на животной модели инфекции in vivo и/или у человека.

Вариант осуществления 3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1 или 2, содержащее аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:

- (i) 106, 121, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (іі) 2-4 и 6-8 или 235-237, соответственно;
- (iii) 2, любой из 16-22, 4 и 6-8 или 235-237, соответственно;

- (iv) 2, 3, любой из 25-26 и 6-8 или 235-237, соответственно;
- (v) 2-4, 51, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно;
- (vi) 2-4, 52, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно;
- (vii) 2-4, 53, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно;
- (viii) 2-5, 54, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно;
- (ix) 56-58 и 60-62 соответственно;
- (х) 64-66 и 68-70 соответственно;
- (хі) 64-66, 73 или 74, 69 и 70 соответственно;
- (хіі) 64-66, 68, 69 и 77 или 78 соответственно;
- (хііі) 80-82 и 84-86 соответственно;
- (xiv) 88-90 и 92-94, соответственно;
- (xv) 96-98 и 101-102 соответственно;
- (xvi) 96, 97, 104 и 100-102, соответственно;
- (xvii) 106-108 и 169-171, соответственно;
- (xviii) 106, любой из 121-126, 108 и 169-171, соответственно;
- (хіх) 106, 107, 127 или 128 и 169-171, соответственно;
- (хх) 106, 107 или любой из 121-126, 108 и 169-171, соответственно;
- (ххі) 156-158 и 160-162, соответственно;
- (ххіі) 106, 123, 127 и 169-171, соответственно;
- (xxiii) 2, 17, 25, 6 или 235 или любой из 51-54, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно;
- (xxiv) 2, 20, 25, 6 или 235 или любой из 51-54, 7 или 236 и 8 или 237, соответственно;
 - (хху) 179-181 и 183-185, соответственно;
 - (ххуі) 195, 180, 181 и 183-185, соответственно;
 - (ххvіі) 195, 197, 181 и 183-185 соответственно;
 - (ххvііі) 195, 199, 181 и 183-185 соответственно;
 - (ххіу) 195, 197, 201 и 183-185, соответственно;
 - (ххх) 195, 197, 203 и 183-185 соответственно;
 - (хххі) 195, 199, 201 и 183-185, соответственно;
 - (хххіі) 195, 199, 203 и 183-185 соответственно;
 - (хххііі) 179, 180, 181 и 183-185, соответственно;
 - (хххіу) 179, 197, 181 и 183-185, соответственно;
 - (ххху) 179, 199, 181 и 183-185, соответственно;
 - (хххvі) 179, 197, 201 и 183-185, соответственно;

(хххvіі) 179, 197, 203 и 183-185, соответственно;

(хххуііі) 179, 199, 201 и 183-185, соответственно;

(хххіх) 179, 199, 203 и 183-185, соответственно;

(хххх) 179, 180, 201 и 183-185, соответственно;

(ххххі) 179, 180, 203 и 183-185, соответственно; или

(ххххіі) 240-242 и 244-246, соответственно.

Вариант осуществления 4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-3, содержащее:

- (i) аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO:106;
- (ii) аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:122, SEQ ID NO:123, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:125, или SEQ ID NO:126;
- (iii) аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:127 или SEQ ID NO:128;
- (iv) аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169;
- (v) аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170; и
- (vi) аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в:

- (a) SEQ ID NO:106, 121, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (b) SEQ ID NO:106, 121, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (c) SEQ ID NO:106, 121, 128, 169, 170 и 171, соответственно;
- (d) SEQ ID NO:106, 107, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (e) SEQ ID NO:106, 107, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (f) SEQ ID NO:106, 107, 128, 169, 170 и 171, соответственно;
- (g) SEQ ID NO:106, 122, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (h) SEQ ID NO:106, 122, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (i) SEQ ID NO:106, 122, 128, 169, 170 и 171, соответственно;
- (j) SEQ ID NO:106, 123, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (k) SEQ ID NO:106, 123, 127, 169, 170 и 171, соответственно;

- (1) SEQ ID NO:106, 123, 128, 169, 170 и 171, соответственно;
- (m) SEQ ID NO:106, 124, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (n) SEQ ID NO:106, 124, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (o) SEQ ID NO:106, 124, 128, 169, 170 и 171, соответственно;
- (р) SEQ ID NO:106, 125, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (q) SEQ ID NO:106, 125, 127, 169, 170 и 171, соответственно;
- (r) SEQ ID NO:106, 125, 128, 169, 170 и 171, соответственно;
- (s) SEQ ID NO:106, 126, 108, 169, 170 и 171, соответственно;
- (t) SEQ ID NO:106, 126, 127, 169, 170 и 171, соответственно; или
- (u) SEQ ID NO:106, 126, 128, 169, 170 и 171, соответственно.

Вариант осуществления 5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO:106, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе или на обоих.

Вариант осуществления 6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 5, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или на животной модели инфекции in vivo и/или у человека.

Вариант осуществления 7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-6, содержащее:

(i) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:113, 1, 9-15, 23, 24, 27, 28-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 114-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202, 239 и 267, где изменение по сравнению с эталонной аминокислотной последовательностью VH, при его наличии, необязательно ограничено одной или более каркасными областями, и/или изменение содержит одну или более замен аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; и/или

(ii) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:168, 5, 47-50, 59, 67, 71-72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 182, 190, 234 и 243, где изменение по сравнению с эталонной аминокислотной последовательностью VH, при его наличии, необязательно ограничено одной или более каркасными областями, и/или изменение содержит одну или более замен аминокислоты, кодируемой зародышевой линией.

Вариант осуществления 8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществлений 1-7, где VH содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VH, представленной в Таблице 2, и где VL содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VL, представленной в Таблице 2, где, необязательно, VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:

- (i) 113 и 168, соответственно;
- (іі) 1 и 5 или 234, соответственно;
- (ііі) любой из 9-15 и 5 или 234, соответственно;
- (iv) 23 или 24 и 5 или 234, соответственно;
- (v) 27 и 5 или 234, соответственно;
- (vi) любой из 28-46 и 5 или 234, соответственно;
- (vii) 1 и любой из 47-50, соответственно;
- (viii) любой из 9-15 и любой из 47-50, соответственно;
- (іх) 23 или 24 и любой из 47-50, соответственно;
- (х) 27 и любой из 47-50, соответственно;
- (хі) любой из 28-46 и любой из 47-50, соответственно;
- (хіі) 55 и 59, соответственно;
- (хііі) 63 и 67, соответственно;
- (xiv) 63 и 71 или 72, соответственно;
- (xv) 63 и 75 или 76, соответственно;
- (xvi) 79 и 83, соответственно;
- (xvii) 87 и 91, соответственно;
- (хуііі) 95 и 99, соответственно;
- (xix) 103 и 99, соответственно;
- (хх) 105 и 168, соответственно;
- (ххі) любой из 114-120 или 267 и 168, соответственно;
- (ххіі) 129 и 168, соответственно;

(ххііі) любой из 130-146 и 168, соответственно;

(xxiv) 105 и любой из 147-150, соответственно;

(хху) любой из 113-120 и любой из 147-150, соответственно;

(xxvi) любой из 130-146 и любой из 147-150, соответственно;

(ххvіі) 155 и 159, соответственно;

(ххvііі) 172 и 168, соответственно;

(ххіх) 176 или 177 и 5 или 234 или любой из 47-50, соответственно;

(ххх) 178 и 182 или 190, соответственно;

(хххі) 194 и 182 соответственно;

(хххіі) 196 и 182, соответственно;

(хххііі) 198 и 182, соответственно;

(хххіу) 200 и 182, соответственно;

(ххху) 202 и 182, соответственно; или

(хххуі) 239 и 243, соответственно.

Вариант осуществления 9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:105, 114-120, 129-146, 172 и 267, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:79, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:83.

Вариант осуществления 12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:80-82, соответственно, и CDRL1,

CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:84-86, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

Вариант осуществления 13. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:105, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:106-108, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:169-171, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

Вариант осуществления 15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:178, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:182 или SEQ ID NO:190.

Вариант осуществления 16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:179-181, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:183-185, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

Вариант осуществления 17. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-16, которое:

- (i) распознает эпитоп в мотиве связывания рецептора (RBM) ACE2 (SEQ ID NO:167) SARS-CoV-2;
- (ii) способно блокировать взаимодействие между SARS-CoV-2 (например, RBM SARS-CoV-2) и ACE2;
- (ii) способно связываться с S-белком SARS-CoV-2 с большей авидностью, чем с S-белком коронавируса SARS;
- (iii) распознает эпитоп, который сохраняется в ACE2 RBM SARS-CoV-2 и в ACE2 RBM коронавируса SARS;
- (vi) обладает перекрестной реактивностью в отношении SARS-CoV-2 и коронавируса SARS;
- (vii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который не входит в RBM ACE2,

или

(viii) любая комбинация (i)-(vii).

Вариант осуществления 18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-17, способное ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1.

Вариант осуществления 19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-18, способное ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из: DC-SIGN; L-SIGN; SIGLEC-1; CD22; CD33; CLEC4M, SIGLEC-16; SIGLEC-15; SIGLEC-14; SIGLEC-12; SIGLEC-11; SIGLEC-10; SIGLEC-9; SIGLEC-8; SIGLEC-7; SIGLEC-6; SIGLEC-5 или любой их комбинации.

Вариант осуществления 20. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-19, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.

Вариант осуществления 21. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-20, которое представляет собой изотип IgG, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

Вариант осуществления 22. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-21, которое является человеческим, гуманизированными или химерными.

Вариант осуществления 23. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-22, где антитело или антигенсвязывающий

фрагмент включает антитело человека, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab.

Вариант осуществления 24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 23, где scFab содержит:

- (i) аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO:218-219 и 226-227;
- (ii) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168, и VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105 или SEQ ID NO:113; или
- (iii) CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 106, CDRH2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:108, CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:169, CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:170, и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:171.

Вариант осуществления 25. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 23, где scFv содержит:

- (i) аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO:220-221 или 228-229;
- (ii) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168, и VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105 или SEQ ID NO:113; или
- (iii) CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:106, CDRH2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащкю аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:108, CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:169, CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:170, и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:171.

Вариант осуществления 26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 25, где scFv содержит более одного домена VH и более одного домена VL.

Вариант осуществления 27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 26, где scFv содержит:

- (i) аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO:222-225 или SEQ ID NO:230-233;
- (ii) два домена VL, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168, и два домена VH, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:105 или SEQ ID NO:113; или
- (ііі) два домена VL, каждый из которых содержит CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:169, CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:170, и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:171, и два домена VH, каждый из которых содержит CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:106, CDRH2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:108.

Вариант осуществления 28. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-27, где что антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 29. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 28, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 30. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 28 или 29, содержащее:

- (i) первый VH и первый VL; и
- (ii) второй VH и второй VL,

где первый VH и второй VH являются различными, и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:113, 1, 9-15, 23, 24, 27-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 114-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202, 239 и 267,

где первый VL и второй VL являются различными, и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности с

аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:168, 5, 47-50, 59, 67, 71, 72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 182, 190, 234 и 243;

и где первый VH и первый VL вместе образуют первый антигенсвязывающий сайт, и где второй VH и второй VL вместе образуют второй антигенсвязывающий сайт.

Вариант осуществления 31. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-30, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.

Вариант осуществления 32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 31, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:

- (i) мутацию, усиливающую связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию; и/или
- (ii) мутацию, усиливающую связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутации.

Вариант осуществления 33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 32, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает: M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I; Q311I; D376V; T307A; E380A или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 32 или 33, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:

- (i) M428L/N434S;
- (ii) M252Y/S254T/T256E;
- (iii) T250Q/M428L;
- (iv) P257I/Q311I;
- (v) P257I/N434H;
- (vi) D376V/N434H;
- (vii) T307A/E380A/N434A или
- (viii) любую комбинацию (i)-(vii).

Вариант осуществления 35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из варианту осуществления 32-34, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S.

Вариант осуществления 36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 32-35, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает S239D; I332E; A330L; G236A или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 32-36, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает:

- (i) S239D/I332E;
- (ii) S239D/A330L/I332E;
- (iii) G236A/S239D/I332E или
- (iv) G236A/A330L/I332E.

Вариант осуществления 38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-37:

которое содержит мутацию, которая изменяет гликозилирование, где мутация, которая изменяет гликозилирование, включает N297A, N297Q или N297G; и/или

которое является агликозилированным и/или афукозилированным.

Вариант осуществления 39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 31-38, где полипептид Fc содержит мутацию L234A и мутацию L235A.

Вариант осуществления 40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-39, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2, как измерено с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 41. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 40, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD (константа диссоциации) менее чем около 4.5×10^{-9} M, например, менее чем 4.5×10^{-9} M.

Вариант осуществления 42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 40 или 41, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD менее чем около $1,0\times10^{-10}$ M, например, менее чем $1,0\times10^{-10}$ M.

Вариант осуществления 43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 40-42, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD менее чем около 1.0×10^{-11} M, например, менее чем 1.0×10^{-11} M.

Вариант осуществления 44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 40-43, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD менее чем около 1×10^{-12} M, например, менее чем 1×10^{-12} M.

Вариант осуществления 45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-44, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 16 до около 20 мкг/мл.

Вариант осуществления 46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-45, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 0,3 до около 0,4 мкг/мл или от около 3 до около 4 нМ.

Вариант осуществления 47. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-46, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) против клетки-мишени, инфицированной SARS-CoV-2.

Вариант осуществления 48. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 40-47, где Fab антитела или антигенсвязывающего фрагмента способен связываться с S-белком SARS-CoV-2 с KD $2,0\times10$ -9 или менее, $1,9\times10^{-9}$ или менее или $1,8\times10^{-9}$ или менее.

Вариант осуществления 49. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-48, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурирует с человеческим ACE2 за связывание с S-белком SARS-CoV-2,

где, необязательно, нейтрализация включает нейтрализацию инфекции на модели инфекции in vitro.

Вариант осуществления 50. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-49, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 с IC50 3,0 нМ, 3,1 нМ, 3,2 нМ, 3,3 нМ, 3,4 нМ, 3,5 нМ, 3,6 нМ, 3,7 нМ, 3,8 нМ, 3,9 нМ или 4,0 нМ.

Вариант осуществления 51. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 47-50, где индуцирование ADCC включает активацию естественной клетки-киллера, которая содержит вариант V158 FcyRIIIa, естественной клетки-киллера, которая содержит вариант F158 FcyRIIIa, или и то, и другое.

Вариант осуществления 52. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 47-51, где ADCP включает вовлечение FcγRIIa и/или

FcγRIIIa, экспрессируемых на поверхности фагоцитарной клетки, такой как моноцит, макрофаг или дендритная клетка.

Вариант осуществления 53. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вариантов осуществления 1-52, где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1.

Вариант осуществления 54. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и/или антителом S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1.

Вариант осуществления 55. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:81) и/или антителом S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182).

Вариант осуществления 56. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-55, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, когда поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 содержится в префузионном тримере.

Вариант осуществления 57. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-56, способное связываться с рецепторсвязывающим доменом (RBD) поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2, когда RBD гликозилирован и/или дегликозилирован, где связывание определяют с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), где необязательно:

- (1) SPR проводят с использованием прибора Biacore T200 с использованием кинетического подхода с одним циклом, дополнительно необязательно с 3-минутным периодом введения и 20-минутным периодом диссоциации;
 - (2) антитело или антигенсвязывающий фрагмент захватывают на поверхности;
- (3) RBD присутствует в концентрации, составляющей $0.8\,$ нМ, $3.1\,$ нМ, $12.5\,$ нМ, $50\,$ нМ или $200\,$ нМ;
- (4) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с гликозилированным RBD с KD, составляющей около 2,0 нM, около 1,9 нM, около 1,8 нM, около 1,7 нM, около

1,6 нМ, около 1,5 нМ, около 1,4 нМ, около 1,3 нМ, около 1,2 нМ, около 1,1 нМ, около 1,0 нМ, около 0,9 нМ, около 0,8 нМ, около 0,7 нМ, около 0,6 нМ, около 0,5 нМ, около 0,4 нМ или около 0,3 нМ, или с KD, составляющей $0,4\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $0,45\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $0,5\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $0,5\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $0,7\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей 0,

(5) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с дегликозилированным RBD с KD, составляющей около 37,0 нM, около 8,0 нM, около 2,0 нM, около 1,9 нM, около 1,8 нM, около 1,7 нM, около 1,6 нM, около 1,5 нM, около 1,4 нM, около 1,3 нM, около 1,2 нM, около 1,1 нM, около 1,0 нM или около 0,9 нM, или с KD, составляющей $37,0\pm0,05$ нM, или с KD, составляющей $8,0\pm0,05$ нM, или с KD, составляющей $1,0\pm0,05$ нM, или с KD, составляющей $0,9\pm0,05$ нM, или с KD, составляющей $1,3\pm0,05$ нM, или с KD, составляющей $1,3\pm0,05$ нM, или с KD, составляющей $1,7\pm0,05$ нM.

Вариант осуществления 58. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-57, способное нейтрализовать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в клетке легкого человека, где, необязательно, клетка легкого человека включает клетку Calu-3 (клеточная линия рака легкого человека), где, дополнительно, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеет IC50 нейтрализации, составляющую около 97 нг/мл.

Вариант осуществления 59. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-58, способное связываться с компонентом комплемента C1q человека, где необязательно связывание с C1q определяют с помощью биослойной интерферометрии (BLI), такой как с использованием прибора Octet.

Вариант осуществления 60. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59, способное ингибировать слияние клеток, опосредованное поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2.

Вариант осуществления 61. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-60, которое не вызывает опосредованного антителом усиления репликации SARS-CoV-2 в мононуклеарной клетке периферической крови (PBMC), или дендритной клетке, полученных от донора человека.

Вариант осуществления 62. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-61, содержащее:

(i) CH1-CH3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:173 или 175; и/или

(ii) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEO ID NO:174 или SEO ID NO:193.

Вариант осуществления 63. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность области, определяющей комплементарность (CDR) Н1, представленную в SEQ ID NO:106, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

Вариант осуществления 64. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из варианту осуществления 1-63, способное связываться с поверхностным гликопротеином (S):

- (i) SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO:165);
- ii) SARS-CoV-2 B.1.1.7;
- iii) SARS-CoV-2 B.1.351;
- (iv) SARS-CoV-2, содержащего любую одну или более из следующих мутаций по типу замены относительно SEQ ID NO:165: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; Y453F; A520S; K417N; K417V; S494P; N501T; S477R; V367F; P384L; A522S; A522V; V382L; P330S; T478I; S477I; P479S; или
 - (v) любой комбинации (i)-(iv).

Вариант осуществления 65. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 63 или 64, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2:

- (i) на модели инфекции in vitro;
- (ii) на животной модели инфекции in vivo;
- (ііі) у человека; или
- (iv) любой комбинацией (i)-(iii).

Вариант осуществления 66. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-65, где:

- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 67. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-66, где:

- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 68. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-67, где:

- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 69. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-68, где:

- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 70. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-69, способное ингибировать взаимодействие между:

- (i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN;
- (ii) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN;

- (iii) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1; или
- (iv) любой комбинацией (i)-(iii).

Вариант осуществления 71. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-70, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело человека, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab.

Вариант осуществления 72. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-71, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.

Вариант осуществления 73. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-72, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.

Вариант осуществления 74. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 72 или 73, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:

- (i) мутацию, которая усиливает связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию; и/или
- (ii) мутацию, которая усиливает связывание с Fс γR по сравнению с эталонным полипептидом Fс, который не содержит мутацию.

Вариант осуществления 75. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 74, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:

- (i) M428L/N434S;
- (ii) M252Y/S254T/T256E;
- (iii) T250Q/M428L;
- (iv) P257I/Q311I;
- (v) P257I/N434H;
- (vi) D376V/N434H;
- (vii) T307A/E380A/N434A или
- (viii) любую комбинацию (i)-(vii).

Вариант осуществления 76. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 75, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S.

Вариант осуществления 77. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 74-76, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает S239D, I332E, A330L, G236A или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 78. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 74, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:

- (i) S239D/I332E;
- (ii) S239D/A330L/I332E;
- (iii) G236A/S239D/I332E; или
- (iv) G236A/A330L/I332E.

Вариант осуществления 79. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 63-78, дополнительно содержащее СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:265 или 266.

Вариант осуществления 80. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 81. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 80, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2:

- (i) на модели инфекции in vitro;
- (ii) на животной модели инфекции in vivo;
- (ііі) у человека; или
- (iv) любой комбинации (i)-(iii).

Вариант осуществления 82. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 80 или 81, способное ингибировать взаимодействие между:

- i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN;
- іі) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN;
- ііі) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1; или
- (iv) любой комбинацией (i)-(iii).

Вариант осуществления 83. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 80-82, где антитело или

антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.

Вариант осуществления 84. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 80-83, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.

Вариант осуществления 85. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из варианту осуществления 83 или 84, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:

- (i) мутацию, которая усиливает связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию; и/или
- (ii) мутацию, которая усиливает связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию.

Вариант осуществления 86. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 85, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:

- (i) M428L/N434S;
- (ii) M252Y/S254T/T256E;
- (iii) T250Q/M428L;
- (iv) P257I/Q311I;
- (v) P257I/N434H;
- (vi) D376V/N434H;
- (vii) T307A/E380A/N434A или
- (viii) любую комбинацию (i)-(vii).

Вариант осуществления 87. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 86, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S.

Вариант осуществления 88. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 85-87, где мутация, усиливающая связывание с FcyR, включает S239D, I332E, A330L, G236A или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 89. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 88, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает:

- (i) S239D/I332E;
- (ii) S239D/A330L/I332E;
- (iii) G236A/S239D/I332E или

(iv) G236A/A330L/I332E.

Вариант осуществления 90. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 80-89, дополнительно содержащее СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:265 или 266.

Вариант осуществления 91. Выделенное антитело, которое содержит:

- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:173; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.

Вариант осуществления 92. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN, человеческой L-SIGN, человеческим SIGLEC-1 или любой их комбинацией.

Вариант осуществления 93. Выделенное антитело, которое содержит:

- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:175; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.

Вариант осуществления 94. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность области, определяющей комплементарность (CDR) H1, представленную в SEQ ID NO:106, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169,

аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

Вариант осуществления 95. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 94, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2:

- (i) на модели инфекции in vitro;
- (ii) на животной модели инфекции in vivo;
- (ііі) у человека; или
- (iv) любой комбинации (i)-(iii).

Вариант осуществления 96. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 94 или 95, где:

- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 97. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-96, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 98. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-97, которое:

- (i) способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с большей авидностью, чем с S-белком коронавируса SARS;
- (ii) обладает перекрестной реактивностью в отношении SARS-CoV-2 и коронавируса SARS;
- (iii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который не входит в RBM ACE2; или
 - (iv) любая комбинация (i)-(iii).

Вариант осуществления 99. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-98, которое представляет собой изотип IgG, IgA,

IgM, IgE или IgD и предпочтительно представляет собой изотип IgG, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

Вариант осуществления 100. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-99:

- (і) которое является человеческим, гуманизированным или химерным;
- (ii) где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело человека, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab; и/или
- (iii) где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, где, необязательно, антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 101. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-100, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.

Вариант осуществления 102. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 101, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:

- (1) мутацию, усиливающую связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию, где необязательно мутация, усиливающаяет связывание с FcRn, включает M428L, N434S, N434H, N434A, N434S, M252Y, S254T, T256E, T250Q, P257I, Q311I, D376V, T307A, E380A или любую их комбинацию, где дополнительно необязательно мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает: (i) M428L/N434S; (ii) M252Y/S254T/T256E; (iii) T250Q/M428L; (iv) P257I/Q311I; (v) P257I/N434H; (vi) D376V/N434H; (vii) T307A/E380A/N434A; или (viii) любую комбинацию (i)-(vii) и/или
- (2) мутацию, усиливающую связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию, где необязательно мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает S239D, I332E, A330L, G236A или любую их комбинацию, где дополнительно необязательно, мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает: (i) S239D/I332E; (ii) S239D/A330L/I332E; (iii) G236A/S239D/I332E; или (iv) G236A/A330L/I332E.

Вариант осуществления 103. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 102, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S, и/или мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает G236A/A330L/I332E.

Вариант осуществления 104. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-103, содержащее:

- (i) CH1-CH3, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с SEQ ID NO:173 или 175; и/или
- (ii) CL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:174.

Вариант осуществления 105. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-104, которое содержит мутацию, изменяющую гликозилирование антитела или антигенсвязывающего фрагмента, где мутация, изменяющая гликозилирование антитела или антигенсвязывающего фрагмента, включает N297A, N297Q или N297G, и/или где антитело или антигенсвязывающий фрагмент является агликозилированным и/или афукозилированным.

Вариант осуществления 106. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-105, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с KD менее чем около 4,5×10⁻⁹ M, менее чем около 5×10^{-9} M, менее чем около 1×10^{-10} M, менее чем около 5×10^{-10} M, менее чем около 1×10^{-11} M, менее чем около 5×10^{-11} M или менее чем около 1×10^{-12} M, как измерено помощью биослойной интерферометрии, где необязательно антитело антигенсвязывающий фрагмент связывается с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с KD менее чем 1×10^{-12} M, как измерено с помощью биослойной интерферометрии (например, путем иммобилизации антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на сенсорах и погружения сенсоров в лунки, содержащие различные концентрации SARS-CoV-2 или RBD, регистрируя кинетику связывания антитела во время фазы ассоциации, после чего сенсоры погружаются в буфер, не наблюдая отделяя кинетики антитела SARS-CoV-2 или RD во время фазы диссоциации. Биосенсоры белка A (Pall ForteBio) можно использовать для иммобилизации рекомбинантных антител при 2,7 мкг/мл в течение 1 минуты, после этапа гидратации в течение 10 минут с помощью буфера для кинетического анализа (КВ; 0,01% BSA (бычий сывороточный альбумин) без эндотоксинов, 0,002[^] Tween-20 (твин), 0,005% NaN3 в PBS). Кривые ассоциации могут быть зарегестрированы в течение 5 минут путем инкубации сенсоров, покрытых антителами, с различными концентрациями RBD SARS-CoV-1 (Sino Biological) или RBD SARS-CoV-2 (полученный собственными силами в клетках Ехрі-СНО; остатки 331-550 спйк-белка из BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947). Исследованная концентрация SARS-CoV-2 или RBD может составлять 10 мкг/мл, затем серийно разбавлятьтся 1:2,5. Диссоциацию

можно зарегистрировать в течение 9 минут, перемещая сенсоры в лунки, содержащие КВ. Аффинности, представленные значениями КD, могут быть рассчитаны с использованием глобальной модели соответствия (Octet). Использовалось оборудование Octet Red96 (ForteBio).

Вариант осуществления 107. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-106, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) против клетки-мишени, инфицированной SARS-CoV-2,

где необязательно индуцирующая ADCC включает активацию естественной клетки-киллера, которая содержит вариант FcγRIIIa V158, естественной клетки-киллера, которая содержит вариант FcγRIIIa F158, или и то и другое, и/или индуцирующая ADCP включает вовлечение FcγRIIa, экспрессируемого на поверхности фагоцитарной клетки, такой как моноцит, макрофаг или дендритная клетка.

Вариант осуществления 108. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-107, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, и Fab способен связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с KD $2,0\times10^{-9}$ М или менее, $1,9\times10^{-9}$ М или менее или $1,8\times10^{-9}$ М или менее, как измерено с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 109. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-108, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурирует с человеческим ACE2 за связывание с S-белком SARS-CoV-2.

Вариант осуществления 110. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вариантов осуществления 94-109.

Вариант осуществления 111. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-110, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, когда поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 содержится в префузионном тримере.

Вариант осуществления 112. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-111, способное связываться с рецепторсвязывающим доменом (RBD) поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2, когда RBD

гликозилирован и/или дегликозилирован, где связывание определяют с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), где необязательно:

- (1) SPR проводят с использованием прибора Biacore T200 с использованием кинетического подхода с одним циклом, дополнительно необязательно с 3-минутным периодом введения и 20-минутным периодом диссоциации;
 - (2) антитело или антигенсвязывающий фрагмент захватывают на поверхности;
- (3) RBD присутствует в концентрации, составляющей $0.8\,$ нМ, $3.1\,$ нМ, $12.5\,$ нМ, $50\,$ нМ или $200\,$ нМ;
- (4) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с гликозилированым RBD с KD, составляющей около 0,6 нM, около 0,5 нM, около 0,4 нM или около 0,3 нM, или с KD, составляющей 0,3 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,4 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,45 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,5 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,6 \pm 0,05 нM; и/или
- (5) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с дегликозилированным RBD с KD, составляющей около 1,6 нМ, около 1,5 нМ, около 1,4 нМ, около 1,3 нМ, около 1,2 нМ, около 1,1 нМ, около 1,0.

Вариант осуществления 113. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-112, способное нейтрализовать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в клетке легкого человека, где, необязательно, клетка легкого человека включает клетку Calu-3, где, дополнительно, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеет IC50 нейтрализации, составляющую около 97 нг/мл.

Вариант осуществления 114. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-113, способное связываться с компонентом комплемента C1q человека, где необязательно связывание с C1q определяют с помощью биослойной интерферометрии (BLI), такой как с использованием прибора Octet.

Вариант осуществления 115. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-114, способное ингибировать слияние клеток, опосредованное поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2.

Вариант осуществления 116. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-115, которое не вызывает опосредованного антителом усиления репликации SARS-CoV-2 в мононуклеарной клетке периферической крови (PBMC) или дендритной клетке, полученной от донора человека.

Вариант осуществления 117. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-116, способное ингибировать взаимодействие между:

- i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN;
- іі) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN;
- ііі) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1; или
- (iv) любой комбинацией (i)-(iii).

Вариант осуществления 118. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-117, способное связываться с поверхностным гликопротеином:

- (i) SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO:165);
- (ii) SARS-CoV-2 B.1.1.7;
- (iii) SARS-CoV-2 B.1.351;
- (iv) SARS-CoV-2, содержащего любую одну или более из следующих мутаций по типу замены относительно SEQ ID NO:165: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; Y453F; A520S; K417N; K417V; S494P; N501T; S477R; V367F; P384L; A522S; A522V; V382L; P330S; T478I; S477I; P479S; или
 - (v) любой комбинации (i)-(iv).

Вариант осуществления 119. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-118, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 с IC50 3,0 нМ, 3,1 нМ, 3,2 нМ, 3,3 нМ, 3,4 нМ, 3,5 нМ, 3,6 нМ, 3,7 нМ, 3,8 нМ, 3,9 нМ или 4,0 нМ.

Вариант осуществления 120. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-119, содержащее:

- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:173; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.

Вариант осуществления 121. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-120, содержащее:

- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:175; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.

Вариант осуществления 122. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 94-121, содержащее СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:265 или 266.

Вариант осуществления 123. Выделенный полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-122 или кодирующий VH, тяжелую цепь, VL и/или легкую цепь антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

Вариант осуществления 124. Выделенный полинуклеотид по варианту осуществления 123, где полинуклеотид содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или рибонуклеиновую кислоту (РНК), где РНК необязательно включает матричную РНК (мРНК).

Вариант осуществления 125. Выделенный полинуклеотид по варианту осуществления 123 или 124, который является кодон-оптимизированным для экспрессии в клетке-хозяине.

Вариант осуществления 126. Выделенный полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-125, содержащий полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50% идентичности с полинуклеотидной последовательностью, представленной в любой одной или более из SEQ ID NO:186-189, 191-192, 238, 247, 248-255 и 257-262.

Вариант осуществления 127. Выделенный полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-126, содержащий полинуклеотидную последовательность, представленную в любой одной или более из SEQ ID NO:249, 250 и 257-262.

Вариант осуществления 128. Рекомбинантный вектор, содержащий полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127.

Вариант осуществления 129. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127 и/или вектор по варианту осуществления 128, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к клетке-хозяину.

Вариант осуществления 130. В-клетка человека, содержащая полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-129, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к В-клетке человека и/или где В-клетка человека является иммортализованной.

Вариант осуществления 131. Композиция, содержащая

- (i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-122;
 - (ii) полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127;
 - (iii) рекомбинантный вектор по варианту осуществления 128;
 - (iv) клетку-хозяина по варианту осуществления п. 129; и/или
 - (v) В-клетку человека по варианту осуществление 130
- и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 132. Композиция по варианту осуществления 131, содержащая два или более антитела или антигенсвязывающих фрагментов по любому из вариантов осуществления 1-122.

Вариант осуществления 133. Композиция по варианту осуществления 132, содержащая:

- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:79, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:83; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 134. Композиция по варианту осуществления 132, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:80-82, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:84-86, соответственно, и

(ii) антигенсвязывающий второе антитело или фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 CDRH3 содержат состоят или из аминокислотных И последовательностей, представленных в SEQ ID NO:106-108, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:169-171, соответственно.

Вариант осуществления 135. Композиция по варианту осуществления 132, содержащая:

- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:178, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:182 или SEQ ID NO:190; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

Вариант осуществления 136. Композиция по варианту осуществления 135, содержащая:

- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:179-181, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:183-185, соответственно; и
- (ii) второе антигенсвязывающий фрагмент, антитело ИЛИ содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1. CDRH2 И CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEO ID NO:106-108, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:169-171, соответственно.

Вариант осуществления 137. Композиция по варианту осуществления 132, содержащая:

- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:178, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:182 или SEQ ID NO:190; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:63, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:67, любой из SEQ ID NO:71-71 или любой из SEQ ID NO:75-76.

Вариант осуществления 138. Композиция по варианту осуществления 132, содержащая:

- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:179-181, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:183-185, соответственно; и
- (ii) антигенсвязывающий фрагмент, второе антитело или содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 CDRH3 И содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:64-66, соответственно, CDRL1 содержит или состоит из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:73 или SEQ ID NO:74, CDRL2 содержит или состоит из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:69, и CDRL3 содержит или состоит из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:77 или SEQ ID NO:78.

Вариант осуществления 139. Композиция, содержащая (i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 8 или 9 и (ii) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 10 или 11, где композиция способна нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 с IC50 от около 0,07 до около 0,08 мкг/мл.

Вариант осуществления 140. Композиция, содержащая полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127, инкапсулированный в молекулу-носитель, где

молекула-носитель необязательно включает липид, носитель, полученный из липида, такой как липосома, твердая липидная наночастица, маслянистая суспензия, субмикронная липидная эмульсия, липидный микропузырь, обратная липидная мицелла, кохлеарная липосома, липидная микротрубочка, липидный микроцилиндр, липидная наночастица (LNP) или наноразмерная платформа.

Вариант осуществления 141. Способ лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества:

- (i) антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-122;
 - (ii) полинуклеотида по любому из вариантов осуществления 123-127;
 - (iii) рекомбинантного вектора по варианту осуществления 128;
 - (iv) клетки-хозяина по варианту осуществления п. 129;
 - (v) В-клетки человека по варианту осуществлениея 130 и/или
 - (vi) композиции по любому из вариантов осуществления 131-140.

Вариант осуществления 142. Способ ингибирования инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества:

- (i) антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-122;
 - (ii) полинуклеотида по любому из вариантов осуществления 123-127;
 - (iii) рекомбинантного вектора по варианту осуществления 128;
 - (iv) клетки-хозяина по варианту осуществления п. 129;
 - (v) В-клетки человека по варианту осуществлениея 130 и/или
 - (vi) композиции по любому из вариантов осуществления 131-140.

Вариант осуществления 143. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-122, полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127, рекомбинантный вектор по варианту осуществления 128, клетка-хозяин по варианту осуществления 129, В-клетка человека по вариантов осуществления 130 и/или композиция по любому из вариантов осуществления 131-140 для применения в способе лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

Вариант осуществления 144. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-122, полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127, рекомбинантный вектор по варианту осуществления 128, клетка-хозяин по варианту осуществления 129, В-клетка человека по варианту осуществления 130 и/или композиция по любому из вариантов осуществления 131-140 для применения в способе ингибирования инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

Вариант осуществления 145. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-122, полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 123-127, рекомбинантный вектор по варианту осуществления 128, клетка-хозяин по варианту осуществления 129, В-клетка человека по варианту осуществления 130 и/или композиция по любому из вариантов осуществления 131-140 в получении лекарственного средства для лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

Вариант осуществления 146. Способ диагностики инфекции SARS-CoV-2 in vitro, включающий:

- (i) приведение в контакт образца, полученного от субъекта, с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вариантов осуществления 1-122 и
- (ii) обнаружение комплекса, содержащего антиген и антитело или содержащего антиген и антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 147. Способ по варианту осуществления 146, где образец содержит кровь, выделенную из субъекта.

Вариант осуществления 148. Комбинация или композиция, содержащая:

- (і) антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее
- (i)(a) аминокислотную последовательность CDRH1 GYPFTSYG, аминокислотную последовательность CDRH2 ISTYNGNT или ISTYQGNT, аминокислотную последовательность CDRH3 ARDYTRGAWFGESLIGGFDN; аминокислотную последовательность CDRL1 или QTVSSTS, аминокислотную последовательность CDRL2 GAS и аминокислотную последовательность CDRL3 QHDTSLT; или
- (i)(b) аминокислотную последовательность VH, содержащую или состоящую из QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGN TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGF DNWGQGTLVTVSS

или содержащую или состоящую из QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYQGN TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFD NWGQGTLVTVSS,

и аминокислотную последовательность VL, содержащую или состоящую из EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK;

И

(ii) антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

- (ii)(a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:79 и 83, соответственно;
- (ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:80-82 и 84-86, соответственно;
- (ii)(c) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:178, или 194, или 196, или 198, или 200, или 202 и 182 или 190, соответственно; или
- (ii)(d) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:179 или 195, 180, или 197, или 199, 181, 201 или 203 и 183-185, соответственно.

Вариант осуществления 149. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту комбинации или композиции по варианту осуществления 148, где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент (i) и антитело или антигенсвязывающий фрагмент (ii) вводят параллельно, одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 150. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:79 и 83, соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:80-82 и 84-86, соответственно;

и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113 и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171, соответственно.

Вариант осуществления 151. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(а) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113 и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или

(b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171, соответственно;

и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащеего:

- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:79 и 83, соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:80-82 и 84-86, соответственно.

Вариант осуществления 152. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:178, или 194, или 196, или 198, или 200, или 202 и 182 или 190, соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:179, или 195, 180, или 197, или 199, 181, 201 или 203 и 183-185, соответственно.

и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113 и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171, соответственно.

Вариант осуществления 153. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113 и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171, соответственно;

и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащеего:

- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:178, или 194, или 196, или 198, или 200, или 202 и 182 или 190, соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:179 или 195, 180, или 197, или 199, 181, 201 или 203 и 183-185, соответственно.

Таблица 2. Последовательности

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb VH (aa)	1		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFT DYY IHWVRQAPGQGPEWLGW VNGYSGAT R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRH1 (aa)	2		GYTFTDYY
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRH2 (aa)	3		VNGYSGAT
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRH3 (aa)	4		QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVPSSC LAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSP PLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb VL (Vκ) (aa)	5		QSVPSSC
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRL1 (aa)	6		GAS
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb	7		QQYGSSPPLT

Описание последовател вности	SEQ NO.	ID	Последовательность
CDRL2 (aa)			
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRL3 (aa)	8		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGWVQGYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.1 mAb VH (aa)	9		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGWVNAYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.2 mAb VH (aa)	10		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGWVNSYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.3 mAb VH (aa)	11		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGWVNPYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.4 mAb VH (aa)	12		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYY IHWVRQAPGQGPEWLGW VNQYSGAT R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.5 mAb VH (aa)	13		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFT DYY IHWVRQAPGQGPEWLGW VLGYSGAT R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			TVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGW VTGYSGA TR
S300-v1.6	14		YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD
mAb VH (aa)			TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV
			TVSS
SARS-CoV-2			
S300-v1.7	15		VQGYSGAT
mAb VH (aa)			
SARS-CoV-2			
S300-v1.1	16		VINI A VICICIA TE
mAb CDRH2	16		VNAYSGAT
(aa)			
SARS-CoV-2			
S300-v1.2	17	VNSYSGAT	
mAb CDRH2			
(aa)			
SARS-CoV-2			
S300-v1.3	18	10	VNDVCCAT
mAb CDRH2	18		VNPYSGAT
(aa)			
SARS-CoV-2			
S300-v1.4	10		VNOVCAT
mAb CDRH2	19		VNQYSGAT
(aa)			
SARS-CoV-2			QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVPSSC
S300-v1.5	20		LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS GRATGIPDRFS
mAb CDRH2	20		GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
(aa)			PLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2	21	VLGYSGAT	
S300-v1.6	21		VLGISGAI

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
mAb CDRH2 (aa)			
SARS-CoV-2 S300-v1.7 mAb CDRH2 (aa)	22		VTGYSGAT
SARS-CoV-2 S300-v1.8 mAb VH (aa)	23		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGWVNGYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEFAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.9 mAb VH (aa)	24		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGWVNGYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEYAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.8 mAb CDRH3 (aa)	25		ARDRPSHEFAMYFFDN
SARS-CoV-2 S300-v1.9 mAb CDRH3 (aa)	26		ARDRPSHEYAMYFFDN
SARS-CoV-2 S300-v2 mAb VH (aa)	27		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVNGYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.1	28		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT

Описание последовател ьности mAb VH (aa)	SEQ ID NO.	Последовательность DYY IHWVRQAPGQGPEWLGF VQGYSGAT RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT
		AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.2 mAb VH (aa)	29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVNAYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.3 mAb VH (aa)	30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVNSYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.4 mAb VH (aa)	31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVNPYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.5 mAb VH (aa)	32	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVNQYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.6 mAb VH (aa)	33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVLGYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2	34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
S300-v2.7			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGF VTGYSGAT RY
mAb VH (aa)			AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT
			AVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLVT
			VSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGF VNGYSGAT RY
S300-v2.8	35		AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDRPSHEFAMYFFDN WGQGTLVT
			VSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGF VNGYSGAT RY
S300-v2.9	36		AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDRPSHEYAMYFFDN WGQGTLVT
			VSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGY VNGYSGAT R
S300-v3 mAb	37		YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD
VH (aa)			TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV
			TVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGY VQGYSGAT R
S300-v3.1	38		YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD
mAb VH (aa)			TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV
			TVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGY VNAYSGAT R
S300-v3.2	39		YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD
mAb VH (aa)			TAVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLV
			TVSS
SARS-CoV-2	40		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT

Описание последовател ьности S300-v3.3	SEQ NO.	ID	Последовательность DYY IHWVRQAPGQGPEWLGY VNSYSGAT RY
mAb VH (aa)			AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC ARDRPSHEWAMYFFDN WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v3.4 mAb VH (aa)	41		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGYVNPYSGATRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v3.5 mAb VH (aa)	42		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGYVNQYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.6 mAb VH (aa)	43		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGYVLGYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.7 mAb VH (aa)	44		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGYVTGYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEWAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.8 mAb VH (aa)	45		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYYIHWVRQAPGQGPEWLGYVNGYSGATR YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYCARDRPSHEFAMYFFDNWGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2	46		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
S300-v3.9		DYY IHWVRQAPGQGPEWLGY VNGYSGAT R
mAb VH (aa)		YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD
		TAVYYC ARDRPSHEYAMYFFDN WGQGTLV
		TVSS
SARS-CoV-2		QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVPSSY
S300-v10	47	LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS GRATGIPDRFS
mAb VL (Vκ)	47	GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
(aa)		PLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2		QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVPSSS
S300-v11		LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS GRATGIPDRFS
mAb VL (Vκ)	48	GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
(aa)		PLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2		QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVPSST
S300-v12	4.0	LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS GRATGIPDRFS
mAb VL (Vκ)	49	GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
(aa)		PLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2		QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVPSSA
S300-v13		LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS GRATGIPDRFS
mAb VL (Vκ)	50	GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
(aa)		PLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2		
S300-v10		OGNIDGON
mAb CDRL1	51	QSVPSSY
(aa)		
SARS-CoV-2		
S300-v11	51	QSVPSSS
mAb CDRL1	<i>J</i> 1	QS 11 SSS
(aa)		
SARS-CoV-2	53	QSVPSST
S300-v12		ZO 1 I DO I

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
mAb CDRL1		
(aa)		
SARS-CoV-2 S300-v13 mAb CDRL1 (aa)	54	QSVPSSA
SARS-CoV-2		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS
S302 mAb	55	YG MHWVRQAPGKGLEWVAV ISYDGSNK YY
VH (aa)		ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
VII (aa)		AVYYC AKDISSGWDRVFDY WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2		
S302 mAb	56	GFTFSSYG
CDRH1 (aa)		
SARS-CoV-2		
S302 mAb	57	ISYDGSNK
CDRH2 (aa)		
SARS-CoV-2		
S302 mAb	58	AKDISSGWDRVFDY
CDRH3 (aa)		
SARS-CoV-2		EILLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQSVGSSY
SARS-COV-2 S302 mAb	59	LAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRAIGIPDRFSG
	39	SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPW
$VL(V\kappa)$ (aa)		TFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2		
S302 mAb	60	QSVGSSY
CDRL1 (aa)		
SARS-CoV-2		
S302 mAb	61	AAS
CDRL2 (aa)		
SARS-CoV-2	62	OOVCCCDWT
S302 mAb	62	QQYGSSPWT

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
CDRL3 (aa)			
			EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFLT
SARS-CoV-2			YSMNWVRQTPGKRLQWVSAISGSGGATYY
S303-v1 mAb	63		ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTVTADDT
VH (aa)			AIYFC ARERDDIFPMGLNAFDI WGQGAMVI
			VSS
SARS-CoV-2			
S303-v1 mAb	64		GFTFLTYS
CDRH1 (aa)			
SARS-CoV-2			
S303-v1 mAb	65		ISGSGGAT
CDRH2 (aa)			
SARS-CoV-2			
S303-v1 mAb	66		ARERDDIFPMGLNAFDI
CDRH3 (aa)			
GARG GAVA			DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISNW
SARS-CoV-2	67		LAWYQQKPGKAPKLLIY KAS SLESGVPSRFS
S303-v1 mAb	67		GSGSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC QQYDTYS
$VL(V\kappa)$ (aa)			WTFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2			
S303-v1 mAb	68		QSISNW
CDRL1 (aa)			
SARS-CoV-2			
S303-v1 mAb	69		KAS
CDRL2 (aa)			
SARS-CoV-2			
S303-v1 mAb	70		QQYDTYSWT
CDRL3 (aa)			
SARS-CoV-2			DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISNFL
S303-v2 mAb	71		AWYQQKPGKAPKLLIY KAS SLESGVPSRFSGS
VL (Vκ) (aa)			GSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC QQYDTYSW
			,

Описание	ana		
последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			TFGQGTKVEIK
			DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISNYL
SARS-CoV-2			AWYQQKPGKAPKLLIY KAS SLESGVPSRFSGS
S303-v3 mAb	72		GSGTEFTLTISSLQPDDSATYYCQQYDTYSW
$VL(V\kappa)$ (aa)			TFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2			
	72		OCICNIE
S303-v2 mAb	73		QSISNF
CDRL1 (aa)			
SARS-CoV-2			
S303-v3 mAb	74		QSISNY
CDRL1 (aa)			
SARS-CoV-2			DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISNW
S303-v4 mAb	75		LAWYQQKPGKAPKLLIY KAS SLESGVPSRFS
	/3		GSGSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC QQYDTYS
VL (Vκ) (aa)			FTFGQGTKVEIK
			DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISNW
SARS-CoV-2			LAWYQQKPGKAPKLLIY KAS SLESGVPSRFS
S303-v5 mAb	76		GSGSGTEFTLTISSLQPDDSATYYCQQYDTYS
VL (Vκ) (aa)			·
			YTFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2			
S303-v4 mAb	77		QQYDTYSFT
CDRL3 (aa)			
SARS-CoV-2			
S303-v5 mAb	78		QQYDTYSYT
CDRL3 (aa)			
SARS-CoV-2			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSS
	70		YD MHWVRQTTGKGLEWVST IGTAGDT YYP
S304 mAb	79		DSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLRAGDTA
VH (aa)			VYYC ARGDSSGYYYYFDY WGQGTLLTVSS
SARS-CoV-2	80		GFTFSSYD

S304 mAb CDRH1 (aa) IGTAGDT SARS-CoV-2 S304 mAb 81 IGTAGDT CDRH2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 82 ARGDSSGYYYFDY CDRH3 (aa) DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRASQSIGSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT YTFGPGTKVDIK SARS-CoV-2 S304 mAb 84 QSIGSY SARS-CoV-2 S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA S306 mAb 87 QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLDDTA VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG TYTFTSFG TYTFTSFG S306 mAb 88 TYTFTSFG TYTYTSGDT TYTYTSGDT SARS-CoV-2 S306 MAb 89 ITTYSGDT TYTYTSGDT TYTYTSGDT TYTYTSGDT TYTYTSGDT TYTYTSGDT TYTYTSGDT TYTYTYTSGDT TYTYTYTSGDT TYTYTYTSGDT TYTYT	Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S304 mAb 81 IGTAGDT CDRH2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 82 ARGDSSGYYYYFDY CDRH3 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb B3 DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRASQSIGSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT YTFGPGTKVDIK SARS-CoV-2 S304 mAb 84 QSIGSY CDRL1 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 85 SARS-CoV-2 S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) PQSYVSPTYT QQSYVSPTYT SARS-CoV-2 S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA SARS-CoV-2 S306 mAb 87 QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG			
S304 mAb S2			
CDRH2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 82 ARGDSSGYYYYFDY CDRH3 (aa) DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRASQSIGSY SARS-CoV-2 83 LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT YTFGPGTKVDIK SARS-CoV-2 84 QSIGSY SARS-CoV-2 85 AAS CDRL1 (aa) 85 AAS CDRL2 (aa) 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS SARS-CoV-2 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) 88 TYTFTSFG			
SARS-CoV-2 S304 mAb 82 ARGDSSGYYYFDY CDRH3 (aa) DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRASQSIGSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT YTFGPGTKVDIK YTFGPGTKVDIK SARS-CoV-2 S304 mAb 84 CDRL1 (aa) SARS-CoV-2 AAS S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS SARS-CoV-2 S306 mAb 88 CDRH1 (aa) S8 TYTFTSFG TORH1 (aa) S9 ITTYSGDT		81	IGTAGDT
S304 mAb S2	` ′		
CDRH3 (aa) DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRASQSIGSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT YTFGPGTKVDIK SARS-CoV-2 S304 mAb VCDRL1 (aa) 84 QSIGSY SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL2 (aa) 85 AAS SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb CDRH1 (aa) 88 TYTFTSFG TYTFTSFG TTTYSGDT			
SARS-CoV-2 S304 mAb VL (Vk) (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb VL (Vk) (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL1 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb SARS-CoV-2 S306 mAb SARS-CoV-2		82	ARGDSSGYYYYFDY
SARS-CoV-2 83 LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT YTFGPGTKVDIK SARS-CoV-2 8304 mAb 84 CDRL1 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb SARS-CoV-2 S304 mAb 85 CDRL2 (aa) AAS SARS-CoV-2 GYQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS SARS-CoV-2 S306 mAb 88 CDRH1 (aa) TYTFTSFG ITTYSGDT ITTYSGDT	CDRH3 (aa)		
SARS-CoV-2 SAR	SARS-CoV-2		DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRASQSIGSY
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT		83	LNWYQQKPGKAPKLLIY AAS SLQSGVPSRFS
SARS-CoV-2 S304 mAb 84 QSIGSY		03	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQSYVSPT
S304 mAb 84 QSIGSY CDRL1 (aa) SARS-CoV-2 AAS S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	VE (VR) (uu)		YTFGPGTKVDIK
CDRL1 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 QQSYVSPTYT S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS SARS-CoV-2 FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA S306 mAb 87 QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT ITTYSGDT	SARS-CoV-2		
SARS-CoV-2 S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA S306 mAb 87 QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89	S304 mAb	84	QSIGSY
S304 mAb 85 AAS CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA S306 mAb 87 QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	CDRL1 (aa)		
CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S304 mAb 86 CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	SARS-CoV-2		
SARS-CoV-2 S304 mAb 86 QQSYVSPTYT CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	S304 mAb	85	AAS
S304 mAb 86 CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS SARS-CoV-2 S306 mAb 87 CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 S308 mAb 88 CDRH1 (aa) SARS-CoV-2	CDRL2 (aa)		
CDRL3 (aa) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 S306 mAb 88 CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	SARS-CoV-2		
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS SARS-CoV-2 FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	S304 mAb	86	QQSYVSPTYT
SARS-CoV-2 S306 mAb 87 VH (aa) SARS-CoV-2 S306 mAb 88 SARS-CoV-2 S306 mAb 88 CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S TYTFTSFG TYTFTSFG	CDRL3 (aa)		
S306 mAb 87 QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASTYTFTS
VH (aa) VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS S SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	SARS-CoV-2		FGISWVRQAPGQGLEWMGWITTYSGDTNYA
SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	S306 mAb	87	QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA
SARS-CoV-2 S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	VH (aa)		VYYCASDYFDSSGYYHSFDYWGQGTLVTVS
S306 mAb 88 TYTFTSFG CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT			S
CDRH1 (aa) SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	SARS-CoV-2		
SARS-CoV-2 89 ITTYSGDT	S306 mAb	88	TYTFTSFG
89 ITTYSGDT	CDRH1 (aa)		
	SARS-CoV-2	90	HEDVOCDE.
 	S306 mAb	89	TITYSGDT

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
CDRH2 (aa)		
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRH3 (aa)	90	ASDYFDSSGYYHSFDY
SARS-CoV-2 S306 mAb VL (Vκ) (aa)	91	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQRPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPP GCSFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRL1 (aa)	92	QSVSSY
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRL2 (aa)	93	DAS
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRL3 (aa)	94	QQRSNWPPGCS
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb VH (aa)	95	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSS YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGNNKH YGDSVKGRVTISRDNSKNTLYLQMTSLRAED TAVYYCARAVTTFKGSGRARMRGMDVWG QGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRH1 (aa)	96	RFTFSSYG
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRH2 (aa)	97	IWHDGNNK
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRH3 (aa)	98	ARAVTTFKGSGRARMRGMDV

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb VL (Vκ) (aa)	99		DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS QGINTY L AWYQQKPGKAPKLLIY AAS TLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QHLDTYPF TFGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRL1 (aa)	100		QGINTY
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRL2 (aa)	101		AAS
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRL3 (aa)	102		QHLDTYPFT
SARS-CoV-2 S308-v2 mAb VH (aa)	103		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASRFTFSS YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGNNKH YGDSVKGRVTISRDNSKNTLYLQMTSLRAED TAVYYCARAVTTFKGSGRARLRGMDVWG QGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S308-v2 mAb CDRH3 (aa)	104		ARAVTTFKGSGRARLRGMDV
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb VH (aa)	105		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRH1 (aa)	106		GYPFTSYG
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	107		ISTYNGNT

SEQ ID NO. Последовательность	Описание	SEQ II	
БНОСТИ CDRH2 (аа) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRH3 (аа) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb VL (Vк) (аа) (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL1 (аа) (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	последовател	,	
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb 108 ARDYTRGAWFGESLIGGFDN CDRH3 (аа) SARS-CoV-2 DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY S309-v1 mAb VL (Vк) (аа) VAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP WTFGQGTRVEIK SARS-CoV-2 S309-v1 mAb QGINNY (непродуктив Hoe) GAS SARS-CoV-2 S309-v1 mAb GAS СDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив Hoe) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	ьности	NO.	
S309-v1 mAb 108 ARDYTRGAWFGESLIGGFDN	CDRH2 (aa)		
CDRH3 (аа) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY VL (Vк) (аа) (непродуктив ное) 109 SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL1 (аа) (непродуктив ное) 110 SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) (непродуктив ное) 111 SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) (непродуктив ное) 111 SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	SARS-CoV-2		
SARS-CoV-2 DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY VAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP WTFGQGTRVEIK SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL1 (aa) (непродуктив ное) QGINNY SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (aa) (непродуктив ное) GAS SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (aa) (непродуктив ное) GAS	S309-v1 mAb	108	ARDYTRGAWFGESLIGGFDN
S309-v1 mAb	CDRH3 (aa)		
S309-v1 mAb	SARS-CoV-2		DIOMTOSDSSI STSVGDDVTITCD ASOCINNV
VL (Vк) (аа) 109 (непродуктив ное) GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP WTFGQGTRVEIK SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL1 (аа) 110 (непродуктив ное) GAS SARS-CoV-2 GAS (непродуктив ное) GAS SARS-CoV-2 S309-v1 mAb SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	S309-v1 mAb		
(непродуктив ное) WTFGQGTRVEIK SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL1 (аа) 110 QGINNY (непродуктив ное) GAS СDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) GAS GAS	VL (Vκ) (aa)	109	
ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb QGINNY (непродуктив ное) QGINNY SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) GAS SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	(непродуктив		
S309-v1 mAb QGINNY CDRL1 (аа) 110 (непродуктив QGINNY ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb GAS (непродуктив Hoe) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	ное)		WIFGGIRVEIR
СDRL1 (аа) 110 QGINNY (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	SARS-CoV-2		
(непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	S309-v1 mAb		
ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	CDRL1 (aa)	110	QGINNY
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	(непродуктив		
S309-v1 mAb CDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	ное)		
СDRL2 (аа) 111 GAS (непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	SARS-CoV-2		
(непродуктив ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	S309-v1 mAb		
ное) SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	CDRL2 (aa)	111	GAS
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb	(непродуктив		
S309-v1 mAb	ное)		
	SARS-CoV-2		
CDRL3 (aa) 112 RKYNSAPWT	S309-v1 mAb		
	CDRL3 (aa)	112	RKYNSAPWT
(непродуктив	(непродуктив		
ное)	ное)		
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2 SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYQGNTN	SARS-CoV-2		SYG ISWVRQAPGQGLEWMGW ISTYQGNT N
S309-v1.1 113 YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD	S309-v1.1	113	YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD
mAb VH (aa) DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WG	mAb VH (aa)		DTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWG
QGTLVTVSS			QGTLVTVSS
SARS-CoV-2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT	SARS-CoV-2	114	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
S309-v1.2 SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNSNTNY	S309-v1.2	114	SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNSNTNY

Описание последовател ьности mAb VH (aa)	SEQ NO.	ID	Последовательность AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
			AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNANTNY
	115		
S309-v1.3	115		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNQNTNY
S309-v1.4	116		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGW ISTYLGNT NY
S309-v1.5	117		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGW ISTYTGNT NY
S309-v1.6	118		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGW ISTYNGNT NY
S309-v1.7	119		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYCARDYTRGAFFGESLIGGFDNWGQG
			TLVTVSS
SARS-CoV-2			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFT
S309-v1.8	120		SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY
mAb VH (aa)			AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
- · (ww)			

Описание		
последовател	SEQ ID	Последовательность
ьности	NO.	
		AVYYCARDYTRGAYFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS
SARS-CoV-2		
S309-v1.1		
mAb CDRH2	121	ISTYQGNT
(aa)		
SARS-CoV-2		
S309-v1.2		
mAb CDRH2	122	ISTYNSNT
(aa)		
SARS-CoV-2		
S309-v1.3		
mAb CDRH2	123	ISTYNANT
(aa)		
SARS-CoV-2		
S309-v1.4		
mAb CDRH2	124	ISTYNQNT
(aa)		
SARS-CoV-2		
S309-v1.5		
mAb CDRH2	125	ISTYLGNT
(aa)		
SARS-CoV-2		
S309-v1.6		
mAb CDRH2	126	ISTYTGNT
(aa)		
SARS-CoV-2		
S309-v1.7	–	
mAb CDRH3	127	ARDYTRGAFFGESLIGGFDN
(aa)		
SARS-CoV-2	128	ARDYTRGAYFGESLIGGFDN

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
S309-v1.8			
mAb CDRH3			
(aa)			
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYNGNT NY
S309-v2 mAb	129		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
VH (aa)			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYQGNT NY
S309-v2.1	130		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYNSNT NY
S309-v2.2	131		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYNAN TNY
S309-v2.3	132		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
			TLVTVSS
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFT
SARS-CoV-2			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYNQNT NY
S309-v2.4	133		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)			AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
			TLVTVSS
SARS-CoV-2			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
S309-v2.5	134		SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYLGNT NY
mAb VH (aa)			AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGFISTYTGNTNY
S309-v2.6 mAb VH (aa)	135		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.7 mAb VH (aa)	136		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGFISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAFFGESLIGGFDNWGQG
SARS-CoV-2			TLVTVSS QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-COV-2 S309-v2.8 mAb VH (aa)	137		SYGISWVRQAPGQGLEWMGFISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAYFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3 mAb VH (aa)	138		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.1 mAb VH (aa)	139		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYQGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.2 mAb VH (aa)	140		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYNSNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG

Описание	SEO ID	
последовател	SEQ ID NO.	Последовательность
ьности	NO.	
		TLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2		SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYNANTNY
S309-v3.3	141	AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)		AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2		SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYNQNTNY
S309-v3.4	142	AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)		AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2		SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYLGNTNY
S309-v3.5	143	AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)		AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2		SYG ISWVRQAPGQGLEWMGY ISTYTGNT NY
S309-v3.6	144	AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)		AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2		SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYNGNTNY
S309-v3.7	145	AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)		AVYYCARDYTRGAFFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
SARS-CoV-2		SYGISWVRQAPGQGLEWMGYISTYNGNTNY
S309-v3.8	146	AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
mAb VH (aa)		AVYYCARDYTRGAYFGESLIGGFDNWGQG
		TLVTVSS

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
SARS-CoV-2 S309-v9 mAb VL (Vк) (аа) (непродуктив ное)	147		DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY VAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP GTFGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v10 mAb VL (VK) (aa) (непродуктив ное)	148		DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY VAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP RTFGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v11 mAb VL (Vк) (аа) (непродуктив ное)	149		DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY VAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP FTFGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v12 mAb VL (Vк) (аа) (непродуктив ное)	150		DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGINNY VAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYCRKYNSAP YTFGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v9 mAb CDRL3 (аа) (непродуктив ное)	151		RKYNSAPGT
SARS-CoV-2 S309-v10 mAb CDRL3 (aa)	152		RKYNSAPRT

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
(непродуктив		
ное)		
SARS-CoV-2		
S309-v11		
mAb CDRL3	153	RKYNSAPFT
(aa)	133	
(непродуктив		
ное)		
SARS-CoV-2		
S309-v12		
mAb CDRL3	154	RKYNSAPYT
(aa)	134	REINSAFII
(непродуктив		
ное)		
		QVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCKASGGTFNS
SARS-CoV-2		YSFNWVRQAPGQGLEWLGGIIPVLGTSNYA
S310 mAb	155	QKFQGRVAVTADEFTTTAYMELSSLRSEDTA
VH (aa)		VYYC ATRTYDSSGYRPYYYGLDV WGQGTP
		VTVSS
SARS-CoV-2		
S310 mAb	156	GGTFNSYS
CDRH1 (aa)		
SARS-CoV-2		
S310 mAb	157	IIPVLGTS
CDRH2 (aa)		
SARS-CoV-2		
S310 mAb	158	ATRTYDSSGYRPYYYGLDV
CDRH3 (aa)		
SARS-CoV-2		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYN
S310 mAb	159	LVSWYQQRPGKAPELMIYEVTKRPSGLSNRF
VL (Vκ) (aa)		SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAG

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
		SDTVIFGGGTKVTVL
SARS-CoV-2		
S310 mAb	160	SSDVGSYNL
CDRL1 (aa)		
SARS-CoV-2		
S310 mAb	161	EVT
CDRL2 (aa)		
SARS-CoV-2		
S310 mAb	162	CSYAGSDTVI
CDRL3 (aa)		
		1 attaaaggtt tataccttcc caggtaacaa accaaccaac
		tttcgatctc ttgtagatct 61 gttctctaaa cgaactttaa
		aatctgtgtg gctgtcactc ggctgcatgc ttagtgcact 121
		cacgcagtat aattaataac taattactgt cgttgacagg
Геномная		acacgagtaa ctcgtctatc 181 ttctgcaggc tgcttacggt
последовател		ttcgtccgtg ttgcagccga tcatcagcac atctaggttt 241
ьность		cgtccgggtg tgaccgaaag gtaagatgga gagccttgtc
изолята		cctggtttca acgagaaaac 301 acacgtccaa ctcagtttgc
вируса		ctgttttaca ggttcgcgac gtgctcgtac gtggctttgg 361
пневмонии		agactccgtg gaggaggtct tatcagaggc cgtcaacat
рынка	163	cttaaagatg gcacttgtgg 421 cttagtagaa gttgaaaaag
морепродукт	103	gegttttgee teaacttgaa cageeetatg tgtteateaa 481
ов в Ухане		acgttcggat gctcgaactg cacctcatgg tcatgttatg
Wuhan-Hu-1		gttgagetgg tageagaact 541 egaaggeatt eagtaeggte
(GenBank:		gtagtggtga gacacttggt gtccttgtcc ctcatgtggg 601
MN908947.3;		cgaaatacca gtggcttacc gcaaggttct tcttcgtaag
January 23,		aacggtaata aaggagctgg 661 tggccatagt tacggcgccg
2020)		atctaaagtc atttgactta ggcgacgagc ttggcactga 721
		tccttatgaa gattttcaag aaaactggaa cactaaacat
		agcagtggtg ttacccgtga 781 actcatgcgt gagcttaacg
		gaggggcata cactcgctat gtcgataaca acttctgtgg 841
		ccctgatggc taccctcttg agtgcattaa agaccttcta

Описание последовател	SEQ NO.	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			gcacgtgctg gtaaagette 901 atgeaetttg teegaacaae
			tggactttat tgacactaag aggggtgtat actgctgccg 961
			tgaacatgag catgaaattg cttggtacac ggaacgttct
			gaaaagagct atgaattgca 1021 gacacctttt gaaattaaat
			tggcaaagaa atttgacacc ttcaatgggg aatgtccaaa 1081
			ttttgtattt cccttaaatt ccataatcaa gactattcaa ccaagggttg
			aaaagaaaaa 1141 gettgatgge tttatgggta gaattegate
			tgtctatcca gttgcgtcac caaatgaatg 1201 caaccaaatg
			tgcctttcaa ctctcatgaa gtgtgatcat tgtggtgaaa
			cttcatggca 1261 gacgggcgat tttgttaaag ccacttgcga
			attttgtggc actgagaatt tgactaaaga 1321 aggtgccact
			acttgtggtt acttacccca aaatgctgtt gttaaaattt attgtccagc
			1381 atgtcacaat tcagaagtag gacctgagca tagtcttgcc
			gaataccata atgaatctgg 1441 cttgaaaacc attettegta
			agggtggtcg cactattgcc tttggaggct gtgtgttctc
			1501 ttatgttggt tgccataaca agtgtgccta ttgggttcca
			cgtgctagcg ctaacatagg 1561 ttgtaaccat acaggtgttg
			ttggagaagg ttccgaaggt cttaatgaca accttcttga 1621
			aatactccaa aaagagaaag tcaacatcaa tattgttggt
			gactttaaac ttaatgaaga 1681 gatcgccatt attttggcat
			ctttttctgc ttccacaagt gcttttgtgg aaactgtgaa 1741
			aggtttggat tataaagcat tcaaacaaat tgttgaatcc tgtggtaatt
			ttaaagttac1801 aaaaggaaaa gctaaaaaag gtgcctggaa
			tattggtgaa cagaaatcaa tactgagtcc 1861 tctttatgca
			tttgcatcag aggctgctcg tgttgtacga tcaattttct cccgcactct
			1921 tgaaactgct caaaattctg tgcgtgtttt acagaaggcc
			gctataacaa tactagatgg 1981 aatttcacag tattcactga
			gactcattga tgctatgatg ttcacatctg atttggctac 2041
			taacaatcta gttgtaatgg cctacattac aggtggtgtt
			gttcagttga cttcgcagtg 2101 gctaactaac atctttggca
			ctgtttatga aaaactcaaa cccgtccttg attggcttga 2161
			agagaagttt aaggaaggtg tagagtttct tagagacggt
	<u> </u>		

Описание	SEQ	SEQ ID	Последовательность
последовател	NO.	Последовательность	
ьности			2001
			tgggaaattg ttaaatttat 2221 ctcaacctgt gcttgtgaaa
			ttgtcggtgg acaaattgtc acctgtgcaa aggaaattaa 2281
			ggagagtgtt cagacattct ttaagcttgt aaataaattt ttggctttgt
			gtgctgactc 2341 tatcattatt ggtggagcta aacttaaagc
			cttgaattta ggtgaaacat ttgtcacgca 2401 ctcaaaggga
			ttgtacagaa agtgtgttaa atccagagaa gaaactggcc
			tactcatgcc 2461 tctaaaagcc ccaaaagaaa ttatcttctt
			agagggagaa acacttccca cagaagtgtt 2521 aacagaggaa
			gttgtcttga aaactggtga tttacaacca ttagaacaac
			ctactagtga 2581 agctgttgaa gctccattgg ttggtacacc
			agtttgtatt aacgggctta tgttgctcga 2641 aatcaaagac
			acagaaaagt actgtgccct tgcacctaat atgatggtaa
			caaacaatac 2701 cttcacactc aaaggcggtg caccaacaaa
			ggttactttt ggtgatgaca ctgtgataga 2761 agtgcaaggt
			tacaagagtg tgaatatcac ttttgaactt gatgaaagga
			ttgataaagt 2821 acttaatgag aagtgctctg cctatacagt
			tgaactcggt acagaagtaa atgagttcgc 2881 ctgtgttgtg
			gcagatgctg tcataaaaac tttgcaacca gtatctgaat
			tacttacacc 2941 actgggcatt gatttagatg agtggagtat
			ggctacatac tacttatttg atgagtctgg 3001 tgagtttaaa
			ttggcttcac atatgtattg ttctttctac cctccagatg aggatgaaga
			3061 agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga gccatcaact
			caatatgagt atggtactga 3121 agatgattac caaggtaaac
			ctttggaatt tggtgccact tctgctgctc ttcaacctga 3181
			agaagagcaa gaagaagatt ggttagatga tgatagtcaa
			caaactgttg gtcaacaaga 3241 cggcagtgag gacaatcaga
			caactactat tcaaacaatt gttgaggttc aacctcaatt 3301
			agagatggaa cttacaccag ttgttcagac tattgaagtg
			aatagtttta gtggttattt 3361 aaaacttact gacaatgtat
			acattaaaaa tgcagacatt gtggaagaag ctaaaaaggt 3421
			aaaaccaaca gtggttgtta atgcagccaa tgtttacctt
			aaacatggag gaggtgttgc 3481 aggagcctta aataaggcta
	<u> </u>		

ctaacaatge catgeaagtt gaatetgatg attacatage 3541 tactaatgga ccacttaaag tgggtggtag ttgtgtttta agegggacaca atettgetaa 3601 acactgtett catgttgteg geccaaatgt taacaaaggt gaagacatte aacttettaa 3661 gagtgettat gaaaatttta atcageacga agttetaett geaccattat tatcagetgg 3721 tatttttggt getgacceta tacattettt aagagtttgt gtagataetg ttegeacaaa 3781 tgtetaetta getgtetttg ataaaaatet etatgacaaaa ettgttteaa getttttgga 3841 aatgaaagat gaaaaagcaag ttgaacaaaa gategetgag attectaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt gataaagaag ataaacaaac tetggaagaa attectaaag aggaagttag 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt gataagaaga ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teteaagaaaa 4021 ettgttaett tatattgaca ttaatggeaa tetteateca gattetgeea etettgttag 4081 tgacattgac ateaetttet taaagaaaga tgetecatat atagtgggtg atgttgtea 4141 agaggggtgt ttaactgetg tggttataec tactaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgecaaa agaaattat ataaceaett aceegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaagtge 4321 ettttacatt etaecateta ttateetaa tgagaagcaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaacaa egeaaattat ataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttacttttae acaggtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttacttttae acaagtaaa caacettag gtgetagatt ttacttttae acaagtaaa tgaaacettt gtgaagaage cacttggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgaaateet teaaagtgee 4561 gteacttate aacacetta acaactta acgatetaaa tgaaactett gttacaatge cacttggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagateet teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgttiett eacetgaeg tgttacaggt tatattgttaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat tgaaaccate tcacttgetg gttectataa 4801 agattggtee	Описание последовател	SEQ NO.	ID	Последовательность
tactaatgga ccacttaaag tgggtggtag ttgtgtttta agcggacaca atcttgctaa 3601 acactgtctt catgttgtcg gcccaaatgt taacaaaggt gaagacattc aacttcttaa 3661 gagtgcttat gaaaatttta atcagcaga agttctactt gcaccattat tatcagctgg 3721 tatttttggt gctgacccta tacattcttt aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa 3781 tgtctactta gctgtctttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga 3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag attcctaaag aggaagttaa 3901 gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aacaaagatg ataagaaaat 3961 caaagcttgt gttgaagaaa ttctaacacac tctggaagaa actaagttc tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgcccaata atagtgggt atgttgttca 4141 agaagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aaggccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagacaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaacac gcaaaattaa tgcctgctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttactttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta accagtaaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgaagatct tcaaagtgc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataataggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat	ьности	INO.		
ageggacaca atettgetaa 3601 acactgetett catgttegegcecaaatgt taacaaaggt gaagacatte aacttettaa 3661 gagtgettat gaaaatttta atcageagg agtetactt geaccattat tatacagetgg 3721 tatttttggt getgaceeta tacattettt aagagtttgt gtagatactg ttegeacaaa 3781 tgeteattta getgetetttg ataaaaatet etatgacaaa ettgitteaa gettittgga 3841 aatgaagagt gaaaaageaag ttgaacaaaa gategetgag atteetaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagettgg gttgaagaag ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaga tatacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttactt tatattgaca ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgtag 4081 tgacattgac ateacttetet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaaetgetg tggttatace tactaaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaac agacaattat ataaceactt accegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaaagt geaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatgee 4321 ettttacatt etaceateta ttatetetaa tgagaageaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaca agacagtagt ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtage 4561 gteacttate aacacactta acacactta acacactta gegetaaat tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattattg gtgetagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtage 4561 gteacttate aacacactta acacactta acacactta gegetaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett cacctgatge tgttacaagg tataatggtt atettacttet 4741 ttettetaaa acacctgaag aacattttat				ctaacaatgc catgcaagtt gaatctgatg attacatagc 3541
gcccaaatgt taacaaaggt gaagacattc aacttcttaa 3661 gagtgcttat gaaaatttta atcagcaga agttcactt gcaccattat tatcagctgg 3721 tatttttggt gctgacccta tacattcttt aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa 3781 tgtctactta gctgtctttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga 3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag attcctaaag aggaagttaa 3901 gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagcttgt gttgaaagaag ttacaacaac tctggaagaa actaagttcc tcacagaaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgegtg atgttgtca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccactat tatactctaa tagagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatg agaaatcatg agaagtata taaagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttactttaa acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtage 4561 gtcacttatc aacaccatta acgactaaa tgaaaccttt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatct tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttct cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttactt catagtt tctgtttct cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttactt catagtt tctgtttct cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				tactaatgga ccacttaaag tgggtggtag ttgtgtttta
gagtgettat gaaaatttta atcagcaega agttetactt geaecattat tateagetgg 3721 tatttttggt getgaeceta tacattettt aagagtttgt gtagatactg ttegeacaaa 3781 tgeteactta getgtetttg ataaaaatet etatgaeaaa ettgttteaa getttttgga 3841 aatgaagagt gaaaageaag ttgaacaaaa gategetgag atteetaaag aggaagttaa 3901 geeatttata aetgaaagta aacetteagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagettgt gttgaagaag ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttaett tatattgaea ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgttag 4081 tgacattgae ateaetttet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaactgetg tggttatace tactaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaac agacaattat ataaccactt accegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaagtge 4321 ettttacatt etaeeateta tatetetaa tgagaageaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaacaa egacaattaa tataagggta ttaaaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaageeatag ttteaactat acaggtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae accagtaaaa eaactgtage 4561 gteacattae aacacetta acgatetaaa tgaaactett gtacacatge cacttggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage cacttggeta 4621 tgtaacacat gecttaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacatttata accittaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacatttata				ageggacaca atettgetaa 3601 acaetgtett catgttgteg
tatcagetgg 3721 tatttttggt getgacceta tacattettt aagagtttgt gtagatactg ttegeacaaa 3781 tgtetactta getgettttg ataaaaatet etatgacaaa 3781 tgtetactta getgetgtttg ataaaaatet etatgacaaa ettgttteaa getttttgga 3841 aatgaagagt gaaaageaag ttgaacaaaa gategetgag atteetaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagettgt gttgaagaag ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttactt tatattgaca ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgaa 4081 tgacattgac ateaetttet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaaetgetg tggttatace tactaaaaag getggtggea etactgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaac agacaattat ataacacett aceegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttacatt etaccateta ttatetetaa tgagaageaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgcacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaagecatag tttcaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae accagtaaaa caactgtage 4561 gtecattate aacacactta acgatetaaa tgaaactett gttacatte aacacactta acgatetaaa tgaaactett gtacaatge cacttggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaaga tgeteeggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett cacctgatge tgttacageg tataatggtt atcttactte 4741 ttettetaaa acacctgaag aacattttat				geceaaatgt taacaaaggt gaagacatte aacttettaa 3661
aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa 3781 tgtctactta gctgttttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga 3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag attcctaaag aggaagttaa 3901 gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa actaagttce tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggagge aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acaggtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgg gttgattatg gtgctagatt ttactttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttac aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atctacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				gagtgettat gaaaatttta atcagcacga agttetaett geaccattat
getgettttg ataaaaatet etatgacaaa ettgttteaa getttttgga 3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gategetgag attectaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt tgaacaagag aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagettgt gttgaagaag ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttaett tatattgaca ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgttag 4081 tgacattgae ateaetttet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaaetgetg tggttatace tactaaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaae agacaattat ataaceaett aceegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttaeatt etaeeateta ttatetetaa tgagaageaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaagecatag ttteaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae aceagtaaaa eaactgtage 4561 gteaettate aacacactta acgataaaa eaactgtage 4561 gteaettate aacacactta acgateaaa tgaaactett gttacaatge caettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgaggatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett caeetgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacatttat				tatcagctgg 3721 tatttttggt gctgacccta tacattcttt
attectaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt tgaacagag aaacaagagt ataagaaaat 3961 caaagettgt gtgaagaag ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttaett tatattgaca ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgaag 4081 tgacattgae ateatetteet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaactgetg tggttataee tactaaaaaag getggtggea etactgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaae agacaattat ataaceaett accegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttacatt etaceateta ttatetetaa tgagaageaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaaca aaageeatag ttteaactat acaegegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaetttae accagtaaaa eaactgtage 4561 gteacttate aacacactta acgatetaaa tgaaactett gttacaatge caettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtee 4681 agetacagtt tetgtttett caectgatge tgttacagg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acaecttaag aacaetttat tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett caectgatge tgttacagg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acaectgaag aacattttat				aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa 3781 tgtctactta
attectaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta aacetteagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagettgt gttgaagaag tacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttaett tatattgaca ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgttag 4081 tgacattgae ateaetttet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agaggggtgt ttaaetgetg tggttataee tactaaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaac agacaattat ataaceactt aceegggtea 4261 gggtttaaat ggttaeaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttaeatt etaeeateta ttatetetaa tgagaageaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgetgg 4441 tgtggaaact aaageeatag ttteaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae aceagtaaaa eaactgtage 4561 gteactate aacacactta aegatetaaa tgaaactett gttaeaatge eacttggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetaeagtt tetgtttett eacetgatge tgttaeageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				getgtetttg ataaaaatet etatgacaaa ettgttteaa getttttgga
aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa actaagttcc tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acagcataa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatct ctcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atctacttc 4741 tcttctaaa acacctgaag aacattttat				3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag
caaagettgt gttgaagaag ttacaacaac tetggaagaa actaagttee teacagaaaa 4021 ettgttaett tatattgaca ttaatggeaa tetteateea gattetgeea etettgttag 4081 tgacattgac ateaetttet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaaetgetg tggttataee taetaaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaac agacaattat ataaceaett accegggtea 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttaeatt etaecateta ttatetetaa tgagaaageaa gaaattettg gaaetgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaageeatag ttteaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae accagtaaaa eaactgtage 4561 gteacttate aacacactta acgatetaaa tgaaactett gttacaatge caettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				attectaaag aggaagttaa 3901 gecatttata aetgaaagta
actaagttcc tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaage tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				aacettcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961
ttaatggcaa tetteateea gattetgeea etettgttag 4081 tgacattgae ateaetttet taaagaaaga tgeteeatat atagtgggtg atgttgttea 4141 agagggtgtt ttaaetgetg tggttaaee tactaaaaaag getggtggea etaetgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgeeaae agacaattat ataaeeaett aeeegggtea 4261 gggtttaaat ggttaeaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttaeatt etaeeateta ttatetetaa tgagaaageaa gaaattettg gaaetgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeaeatge agaagaaaea egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaaet aaageeatag ttteaaetat aeagegtaaa tataagggta ttaaaataea 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae aeeagteaaa eaaetgtage 4561 gteaettate aacaeaetta aegatetaaa tgaaaetett gttaeaatge eaettggeta 4621 tgtaaeaeat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetaeagtt tetgtttett eaeetgatge tgttaeageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa aeaeetgaag aacattttat				caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa
tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgaggaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatct tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				actaagttcc tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca
atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaaag getggtggca etactgaaat 4201 getagegaaa getttgagaa aagtgecaac agacaattat ataaccaett accegggtca 4261 gggtttaaat ggttacaetg tagaggagge aaagacagtg ettaaaaagt gtaaaagtge 4321 ettttacatt etaceateta ttatetetaa tgaggaagcaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaagecatag ttteaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae accagtaaaa eaactgtage 4561 gteacttate aacacaetta acgatetaaa tgaaactett gttacaatge caettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				ttaatggcaa tetteateea gattetgeea etettgttag 4081
tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt accegggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaaagt gtaaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtgggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat
4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttett cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg
ataaccactt accegggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat
tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatct tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttett cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat
4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaagceatag ttteaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttacttttae accagtaaaa caactgtage 4561 gteacttate aacacactta acgatetaaa tgaaactett gttacaatge caettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt atettactte 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg
gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge ttgeacatge agaagaaaca egeaaattaa tgeetgtetg 4441 tgtggaaact aaageeatag ttteaactat acagegtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgetagatt ttaettttae aceagtaaaa eaactgtage 4561 gteacttate aacacactta aegatetaaa tgaaactett gttacaatge eaettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eaectgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc
ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa
4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				gaaattettg gaactgttte 4381 ttggaatttg egagaaatge
tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactett gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg
gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactett gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat				4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa
gtcacttate aacacactta acgatetaaa tgaaactett gttacaatge cacttggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt atettactte 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg
gttacaatge caettggeta 4621 tgtaacacat ggettaaatt tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acaeetgaag aacattttat				gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561
tggaagaage tgeteggtat atgagatete teaaagtgee 4681 agetaeagtt tetgtttett eacetgatge tgttaeageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt
agctacagtt tetgtttett cacetgatge tgttacageg tataatggtt atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt
atettaette 4741 ttettetaaa acacetgaag aacattttat				tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681
				agetacagtt tetgtttett eacetgatge tgttacageg tataatggtt
tgaaaccatc tcacttgctg gttcctataa 4801 agattggtcc				atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat
i I				tgaaaccatc tcacttgctg gttcctataa 4801 agattggtcc

Описание последовател ьности	SEQ NO.	D	Последовательность
			tattetggae aatetacaea aetaggtata gaatttetta
			agagaggtga 4861 taaaagtgta tattacacta gtaatcctac
			cacattccac ctagatggtg aagttatcac 4921 ctttgacaat
			cttaagacac ttctttcttt gagagaagtg aggactatta aggtgtttac
			4981 aacagtagac aacattaacc tccacacgca agttgtggac
			atgtcaatga catatggaca 5041 acagtttggt ccaacttatt
			tggatggagc tgatgttact aaaataaaac ctcataattc 5101
			acatgaaggt aaaacatttt atgttttacc taatgatgac actctacgtg
			ttgaggettt 5161 tgagtactac cacacaactg atcetagttt
			tctgggtagg tacatgtcag cattaaatca 5221 cactaaaaag
			tggaaatacc cacaagttaa tggtttaact tctattaaat
			gggcagataa 5281 caactgttat cttgccactg cattgttaac
			actccaacaa atagagttga agtttaatcc 5341 acctgctcta
			caagatgctt attacagagc aagggctggt gaagctgcta
			acttttgtgc 5401 acttatctta gcctactgta ataagacagt
			aggtgagtta ggtgatgtta gagaaacaat 5461 gagttacttg
			tttcaacatg ccaatttaga ttcttgcaaa agagtcttga
			acgtggtgtg 5521 taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct
			taagggtgta gaagctgtta tgtacatggg 5581 cacactttct
			tatgaacaat ttaagaaagg tgttcagata ccttgtacgt
			gtggtaaaca 5641 agctacaaaa tatctagtac aacaggagtc
			accttttgtt atgatgtcag caccacctgc 5701 tcagtatgaa
			cttaagcatg gtacatttac ttgtgctagt gagtacactg
			gtaattacca 5761 gtgtggtcac tataaacata taacttctaa
			agaaactttg tattgcatag acggtgcttt 5821 acttacaaag
			tcctcagaat acaaaggtcc tattacggat gttttctaca
			aagaaaacag 5881 ttacacaaca accataaaac cagttactta
			taaattggat ggtgttgttt gtacagaaat 5941 tgaccctaag
			ttggacaatt attataagaa agacaattct tatttcacag
			agcaaccaat 6001 tgatcttgta ccaaaccaac catatccaaa
			cgcaagcttc gataatttta agtttgtatg 6061 tgataatatc
			aaatttgctg atgatttaaa ccagttaact ggttataaga aacctgcttc

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
		6121 aagagagett aaagttacat tttteeetga ettaaatggt
		gatgtggtgg ctattgatta 6181 taaacactac acaccetett
		ttaagaaagg agctaaattg ttacataaac ctattgtttg 6241
		gcatgttaac aatgcaacta ataaagccac gtataaacca
		aatacetggt gtatacgttg 6301 tetttggage acaaaaccag
		ttgaaacatc aaattcgttt gatgtactga agtcagagga 6361
		cgcgcaggga atggataatc ttgcctgcga agatctaaaa
		ccagtetetg aagaagtagt 6421 ggaaaateet accatacaga
		aagacgttct tgagtgtaat gtgaaaacta ccgaagttgt 6481
		aggagacatt atacttaaac cagcaaataa tagtttaaaa
		attacagaag aggttggcca 6541 cacagatcta atggctgctt
		atgtagacaa ttctagtctt actattaaga aacctaatga 6601
		attatctaga gtattaggtt tgaaaaccct tgctactcat ggtttagctg
		ctgttaatag 6661 tgtcccttgg gatactatag ctaattatgc
		taagcetttt ettaacaaag ttgttagtac 6721 aactactaac
		atagttacac ggtgtttaaa ccgtgtttgt actaattata tgccttattt
		6781 ctttacttta ttgctacaat tgtgtacttt tactagaagt
		acaaattcta gaattaaagc 6841 atctatgccg actactatag
		caaagaatac tgttaagagt gtcggtaaat tttgtctaga 6901
		ggcttcattt aattatttga agtcacctaa tttttctaaa ctgataaata
		ttataatttg 6961 gtttttacta ttaagtgttt gcctaggttc
		tttaatctac tcaaccgctg ctttaggtgt 7021 tttaatgtct
		aatttaggca tgccttctta ctgtactggt tacagagaag
		gctatttgaa 7081 ctctactaat gtcactattg caacctactg
		tactggttct ataccttgta gtgtttgtct 7141 tagtggttta
		gattetttag acacetatee ttetttagaa actatacaaa ttaceattte
		7201 atcttttaaa tgggatttaa ctgcttttgg cttagttgca
		gagtggtttt tggcatatat 7261 tcttttcact aggtttttct
		atgtacttgg attggctgca atcatgcaat tgtttttcag 7321
		ctattttgca gtacatttta ttagtaattc ttggcttatg tggttaataa
		ttaatettgt 7381 acaaatggee eegattteag etatggttag
		aatgtacatc ttctttgcat cattttatta 7441 tgtatggaaa

Описание последовател	SEQ NO.	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			agttatgtgc atgttgtaga cggttgtaat tcatcaactt gtatgatgtg
			7501 ttacaaacgt aatagagcaa caagagtcga atgtacaact
			attgttaatg gtgttagaag 7561 gtccttttat gtctatgcta
			atggaggtaa aggettttge aaactacaca attggaattg 7621
			tgttaattgt gatacattct gtgctggtag tacatttatt agtgatgaag
			ttgcgagaga 7681 cttgtcacta cagtttaaaa gaccaataaa
			tectaetgae cagtettett acategttga 7741 tagtgttaca
			gtgaagaatg gttccatcca tctttacttt gataaagctg
			gtcaaaagac 7801 ttatgaaaga cattetetet etcattttgt
			taacttagac aacctgagag ctaataacac 7861 taaaggttca
			ttgcctatta atgttatagt ttttgatggt aaatcaaaat gtgaagaatc
			7921 atetgeaaaa teagegtetg tttactacag teagettatg
			tgtcaaccta tactgttact 7981 agatcaggca ttagtgtctg
			atgttggtga tagtgcggaa gttgcagtta aaatgtttga 8041
			tgcttacgtt aatacgtttt catcaacttt taacgtacca atggaaaaac
			tcaaaacact 8101 agttgcaact gcagaagctg aacttgcaaa
			gaatgtgtcc ttagacaatg tettatetac 8161 ttttatttca
			gcagctcggc aagggtttgt tgattcagat gtagaaacta
			aagatgttgt 8221 tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga
			catagaagtt actggcgata gttgtaataa 8281 ctatatgctc
			acctataaca aagttgaaaa catgacaccc cgtgaccttg
			gtgcttgtat 8341 tgactgtagt gcgcgtcata ttaatgcgca
			ggtagcaaaa agtcacaaca ttgctttgat 8401 atggaacgtt
			aaagatttca tgtcattgtc tgaacaacta cgaaaacaaa
			tacgtagtgc 8461 tgctaaaaag aataacttac cttttaagtt
			gacatgtgca actactagac aagttgttaa 8521 tgttgtaaca
			acaaagatag cacttaaggg tggtaaaatt gttaataatt
			ggttgaagca 8581 gttaattaaa gttacacttg tgttcctttt
			tgttgctgct attttctatt taataacacc 8641 tgttcatgtc
			atgtctaaac atactgactt ttcaagtgaa atcataggat
			acaaggctat 8701 tgatggtggt gtcactcgtg acatagcatc
			tacagatact tgttttgcta acaaacatgc 8761 tgattttgac

Описание	SEQ II	
ьности	NO.	
последовател		Последовательность асаtggttta gccagcgtgg tggtagttat actaatgaca aagcttgccc 8821 attgattgct gcagtcataa caagagaagt gggttttgtc gtgcctggtt tgcctggcac 8881 gatattacgc acaactaatg gtgacttttt gcatttctta cctagagttt ttagtgcagt 8941 tggtaacatc tgttacacac catcaaaact tatagagtac actgactttg caacatcagc 9001 ttgtgttttg gctgctgaat gtacaatttt taaagatgct tctggtaagc cagtaccata 9061 ttgttatgat accaatgtac tagaaggttc tgttgcttat gaaagtttac gccctgacac 9121 acgttatgtg ctcatggatg gctctattat tcaatttcct aacacctacc ttgaaggttc 9181 tgttagagtg gtaacaactt ttgattctga gtactgtagg cacggcactt gtgaaagatc 9241 agaagctggt gtttgtgtat ctactagtgg tagatgggta cttaacaatg attattacag 9301 atctttacca ggagttttct gtggtgtaga tgctgtaaat ttacttacta atatgtttac 9361 accactaatt caacctattg gtgctttgga catatcagca tctatagtag ctggtggtat 9421 tgtagctatc gtagtaacat gccttgccta ctattttatg aggtttagaa gagcttttgg
		9481 tgaatacagt catgtagttg cetttaatac tttactatte cttatgteat teactgtact 9541 etgtttaaca ceagtttact cattettace tggtgtttat tetgttattt acttgtactt 9601 gacattttat ettactaatg atgtttettt tttageacat atteagtgga tggttatgtt 9661 cacacettta gtacetttet ggataacaat tgettatate atttgtattt ecacaaagea 9721 tttetattgg ttetttagta attacetaaa gagacetgta gtetttaatg gtgttteett 9781 tagtacetttt gaagaagetg egetgtgeac etttttgta aataaagaaa tgtatetaaa 9841 gttgegtagt gatgtgetat tacetettae geaatataat agatacttag etetttataa 9901 taagtacaag tattttagtg gageaatgga tacaactage tacagagaag etgettgttg 9961 teatetegea aaggetetea atgaetteag taacteaggt tetgatgtte tttaceaace 10021 accacaaace tetateacet eagetgtttt geagagtggt tttagaaaaa tggeatteee 10081 atetggtaaa gttgagggtt

Описание последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			gtatggtaca agtaacttgt ggtacaacta cacttaacgg 10141
			tctttggctt gatgacgtag tttactgtcc aagacatgtg atctgcacct
			ctgaagacat 10201 gettaaceet aattatgaag atttaeteat
			tcgtaagtct aatcataatt tcttggtaca 10261 ggctggtaat
			gttcaactca gggttattgg acattctatg caaaattgtg tacttaagct
			10321 taaggttgat acagccaatc ctaagacacc taagtataag
			tttgttcgca ttcaaccagg 10381 acagactttt tcagtgttag
			cttgttacaa tggttcacca tctggtgttt accaatgtgc 10441
			tatgaggece aattteacta ttaagggtte atteettaat ggtteatgtg
			gtagtgttgg 10501 ttttaacata gattatgact gtgtctcttt
			ttgttacatg caccatatgg aattaccaac 10561 tggagttcat
			gctggcacag acttagaagg taacttttat ggaccttttg
			ttgacaggca 10621 aacagcacaa gcagctggta
			cggacacaac tattacagtt aatgttttag cttggttgta 10681
			cgctgctgtt ataaatggag acaggtggtt tctcaatcga
			tttaccacaa ctcttaatga 10741 ctttaacctt gtggctatga
			agtacaatta tgaacctcta acacaagacc atgttgacat 10801
			actaggacet etttetgete aaactggaat tgeegtttta gatatgtgtg
			cttcattaaa 10861 agaattactg caaaatggta tgaatggacg
			taccatattg ggtagtgctt tattagaaga 10921 tgaatttaca
			ccttttgatg ttgttagaca atgctcaggt gttactttcc aaagtgcagt
			10981 gaaaagaaca atcaagggta cacaccactg gttgttactc
			acaattttga cttcactttt 11041 agttttagtc cagagtactc
			aatggtcttt gttctttttt ttgtatgaaa atgccttttt 11101
			accttttgct atgggtatta ttgctatgtc tgcttttgca atgatgtttg
			tcaaacataa 11161 gcatgcattt ctctgtttgt ttttgttacc
			ttctcttgcc actgtagctt attttaatat 11221 ggtctatatg
			cctgctagtt gggtgatgcg tattatgaca tggttggata
			tggttgatac 11281 tagtttgtct ggttttaagc taaaagactg
			tgttatgtat gcatcagctg tagtgttact 11341 aatccttatg
			acagcaagaa ctgtgtatga tgatggtgct aggagagtgt
			ggacacttat 11401 gaatgtettg acactegttt ataaagttta

Описание последовател вности	SEQ NO.	ID	Последовательность
вности			######################################
			ttatggtaat gctttagatc aagccatttc 11461 catgtgggct
			cttataatct ctgttacttc taactactca ggtgtagtta caactgtcat
			11521 gtttttggcc agaggtattg tttttatgtg tgttgagtat
			tgccctattt tcttcataac 11581 tggtaataca cttcagtgta
			taatgctagt ttattgtttc ttaggctatt tttgtacttg
			11641 ttactttggc ctcttttgtt tactcaaccg ctactttaga
			ctgactcttg gtgtttatga 11701 ttacttagtt tctacacagg
			agtttagata tatgaattca cagggactac teccacecaa 11761
			gaatagcata gatgccttca aactcaacat taaattgttg
			ggtgttggtg gcaaacettg 11821 tatcaaagta gccactgtac
			agtctaaaat gtcagatgta aagtgcacat cagtagtctt 11881
			actctcagtt ttgcaacaac tcagagtaga atcatcatct
			aaattgtggg ctcaatgtgt 11941 ccagttacac aatgacattc
			tcttagctaa agatactact gaagcctttg aaaaaatggt 12001
			ttcactactt tctgttttgc tttccatgca gggtgctgta gacataaaca
			agctttgtga 12061 agaaatgctg gacaacaggg caaccttaca
			agctatagee teagagttta gtteeettee 12121 ateatatgea
			gcttttgcta ctgctcaaga agcttatgag caggctgttg
			ctaatggtga 12181 ttctgaagtt gttcttaaaa agttgaagaa
			gtctttgaat gtggctaaat ctgaatttga 12241 ccgtgatgca
			gccatgcaac gtaagttgga aaagatggct gatcaagcta
			tgacccaaat 12301 gtataaacag gctagatctg aggacaagag
			ggcaaaagtt actagtgcta tgcagacaat 12361 gcttttcact
			atgettagaa agttggataa tgatgeacte aacaacatta
			tcaacaatgc 12421 aagagatggt tgtgttccct tgaacataat
			acctettaca acageageea aactaatggt 12481 tgteatacea
			gactataaca catataaaaa tacgtgtgat ggtacaacat
			ttacttatgc 12541 atcagcattg tgggaaatcc aacaggttgt
			agatgcagat agtaaaattg ttcaacttag 12601 tgaaattagt
			atggacaatt cacctaattt agcatggcct cttattgtaa cagctttaag
			12661 ggccaattct gctgtcaaat tacagaataa tgagcttagt
			cctgttgcac tacgacagat 12721 gtcttgtgct gccggtacta

Описание	SEQ 1	D	
последовател	NO.		Последовательность
ьности			
			cacaaactgc ttgcactgat gacaatgcgt tagcttacta
			12781 caacacaaca aagggaggta ggtttgtact tgcactgtta
			tccgatttac aggatttgaa 12841 atgggctaga ttccctaaga
			gtgatggaac tggtactatc tatacagaac tggaaccacc 12901
			ttgtaggttt gttacagaca cacctaaagg tcctaaagtg
			aagtatttat actttattaa 12961 aggattaaac aacctaaata
			gaggtatggt acttggtagt ttagctgcca cagtacgtct 13021
			acaagetggt aatgeaacag aagtgeetge caatteaact
			gtattatett tetgtgettt 13081 tgetgtagat getgetaaag
			cttacaaaga ttatctagct agtgggggac aaccaatcac 13141
			taattgtgtt aagatgttgt gtacacacac tggtactggt
			caggcaataa cagttacacc 13201 ggaagccaat atggatcaag
			aatcetttgg tggtgcatcg tgttgtctgt actgccgttg 13261
			ccacatagat catccaaatc ctaaaggatt ttgtgactta
			aaaggtaagt atgtacaaat 13321 acctacaact tgtgctaatg
			accetgtggg ttttacactt aaaaacacag tetgtacegt
			13381 ctgcggtatg tggaaaggtt atggctgtag ttgtgatcaa
			ctccgcgaac ccatgcttca 13441 gtcagctgat gcacaatcgt
			ttttaaacgg gtttgcggtg taagtgcagc ccgtcttaca 13501
			ccgtgcggca caggcactag tactgatgtc gtatacaggg
			cttttgacat ctacaatgat 13561 aaagtagctg gttttgctaa
			attectaaaa actaattgtt gtegetteea agaaaaggae
			13621 gaagatgaca atttaattga ttcttacttt gtagttaaga
			gacacacttt ctctaactac 13681 caacatgaag aaacaattta
			taatttactt aaggattgtc cagctgttgc taaacatgac 13741
			ttctttaagt ttagaataga cggtgacatg gtaccacata
			tatcacgtca acgtcttact 13801 aaatacacaa tggcagacct
			cgtctatgct ttaaggcatt ttgatgaagg taattgtgac 13861
			acattaaaag aaatacttgt cacatacaat tgttgtgatg atgattattt
			caataaaaag 13921 gactggtatg attttgtaga aaacccagat
			atattacgcg tatacgccaa cttaggtgaa 13981 cgtgtacgcc
			aagetttgtt aaaaacagta caattetgtg atgecatgeg
	<u> </u>		

Описание	SEO 1	<u></u>	
последовател	NO.	SEQ ID NO.	Последовательность
ьности			
			aaatgctggt 14041 attgttggtg tactgacatt agataatcaa
			gatctcaatg gtaactggta tgatttcggt 14101 gatttcatac
			aaaccacgcc aggtagtgga gttcctgttg tagattctta ttattcattg
			14161 ttaatgccta tattaacctt gaccagggct ttaactgcag
			agteacatgt tgacaetgae 14221 ttaacaaage ettacattaa
			gtgggatttg ttaaaatatg acttcacgga agagaggtta 14281
			aaactctttg accgttattt taaatattgg gatcagacat
			accacccaaa ttgtgttaac 14341 tgtttggatg acagatgcat
			tctgcattgt gcaaacttta atgttttatt ctctacagtg 14401
			ttcccaccta caagttttgg accactagtg agaaaaatat
			ttgttgatgg tgttccattt 14461 gtagtttcaa ctggatacca
			cttcagagag ctaggtgttg tacataatca ggatgtaaac
			14521 ttacatagct ctagacttag ttttaaggaa ttacttgtgt
			atgctgctga ccctgctatg 14581 cacgctgctt ctggtaatct
			attactagat aaacgcacta cgtgcttttc agtagctgca 14641
			cttactaaca atgttgcttt tcaaactgtc aaacccggta attttaacaa
			agacttctat 14701 gactttgctg tgtctaaggg tttctttaag
			gaaggaagtt ctgttgaatt aaaacacttc 14761 ttctttgctc
			aggatggtaa tgctgctatc agcgattatg actactatcg
			ttataatcta 14821 ccaacaatgt gtgatatcag acaactacta
			tttgtagttg aagttgttga taagtacttt 14881 gattgttacg
			atggtggctg tattaatgct aaccaagtca tcgtcaacaa
			cctagacaaa 14941 tcagctggtt ttccatttaa taaatggggt
			aaggctagac tttattatga ttcaatgagt 15001 tatgaggatc
			aagatgcact tttcgcatat acaaaacgta atgtcatccc
			tactataact 15061 caaatgaatc ttaagtatgc cattagtgca
			aagaatagag ctcgcaccgt agctggtgtc 15121 tctatctgta
			gtactatgac caatagacag tttcatcaaa aattattgaa
			atcaatagcc 15181 gccactagag gagctactgt agtaattgga
			acaagcaaat tctatggtgg ttggcacaac 15241 atgttaaaaa
			ctgtttatag tgatgtagaa aaccctcacc ttatgggttg ggattatcct
			15301 aaatgtgata gagccatgcc taacatgctt agaattatgg

Описание	SEQ	ID	
последовател	NO.	110	Последовательность
ьности	110.		
			cctcacttgt tcttgctcgc 15361 aaacatacaa cgtgttgtag
			cttgtcacac cgtttctata gattagctaa tgagtgtgct 15421
			caagtattga gtgaaatggt catgtgtggc ggttcactat
			atgttaaacc aggtggaacc 15481 tcatcaggag atgccacaac
			tgcttatgct aatagtgttt ttaacatttg tcaagctgtc 15541
			acggccaatg ttaatgcact tttatctact gatggtaaca
			aaattgccga taagtatgtc 15601 cgcaatttac aacacagact
			ttatgagtgt ctctatagaa atagagatgt tgacacagac
			15661 tttgtgaatg agttttacgc atatttgcgt aaacatttct
			caatgatgat actetetgae 15721 gatgetgttg tgtgttteaa
			tagcacttat gcatctcaag gtctagtggc tagcataaag 15781
			aactttaagt cagttettta ttateaaaae aatgttttta tgtetgaage
			aaaatgttgg 15841 actgagactg accttactaa aggacctcat
			gaattttgct ctcaacatac aatgctagtt 15901 aaacagggtg
			atgattatgt gtacetteet tacceagate cateaagaat
			cctaggggcc 15961 ggctgttttg tagatgatat cgtaaaaaca
			gatggtacac ttatgattga acggttcgtg 16021 tctttagcta
			tagatgetta eccaettaet aaacateeta ateaggagta
			tgctgatgtc 16081 tttcatttgt acttacaata cataagaaag
			ctacatgatg agttaacagg acacatgtta 16141 gacatgtatt
			ctgttatgct tactaatgat aacacttcaa ggtattggga acctgagttt
			16201 tatgaggeta tgtacacacc gcatacagtc ttacaggetg
			ttggggcttg tgttctttgc 16261 aattcacaga cttcattaag
			atgtggtgct tgcatacgta gaccattctt atgttgtaaa 16321
			tgctgttacg accatgtcat atcaacatca cataaattag tcttgtctgt
			taatccgtat 16381 gtttgcaatg ctccaggttg tgatgtcaca
			gatgtgactc aactttactt aggaggtatg 16441 agctattatt
			gtaaatcaca taaaccaccc attagttttc cattgtgtgc
			taatggacaa 16501 gtttttggtt tatataaaaa tacatgtgtt
			ggtagcgata atgttactga ctttaatgca 16561 attgcaacat
			gtgactggac aaatgctggt gattacattt tagctaacac
			ctgtactgaa 16621 agactcaagc tttttgcagc agaaacgctc

Описание	SEQ ID	
последовател	NO.	Последовательность
ьности	NO.	
		aaagctactg aggagacatt taaactgtct 16681 tatggtattg
		ctactgtacg tgaagtgctg tctgacagag aattacatct
		ttcatgggaa 16741 gttggtaaac ctagaccacc acttaaccga
		aattatgtct ttactggtta tcgtgtaact 16801 aaaaacagta
		aagtacaaat aggagagtac acctttgaaa aaggtgacta
		tggtgatgct 16861 gttgtttacc gaggtacaac aacttacaaa
		ttaaatgttg gtgattattt tgtgctgaca 16921 tcacatacag
		taatgccatt aagtgcacct acactagtgc cacaagagca
		ctatgttaga 16981 attactggct tatacccaac actcaatatc
		tcagatgagt tttctagcaa tgttgcaaat 17041 tatcaaaagg
		ttggtatgca aaagtattct acactccagg gaccacctgg
		tactggtaag 17101 agtcattttg ctattggcct agctctctac
		taccettetg etegeatagt gtatacaget 17161 tgeteteatg
		ccgctgttga tgcactatgt gagaaggcat taaaatattt
		gcctatagat 17221 aaatgtagta gaattatacc tgcacgtgct
		cgtgtagagt gttttgataa attcaaagtg 17281 aattcaacat
		tagaacagta tgtcttttgt actgtaaatg cattgcctga
		gacgacagca 17341 gatatagttg tctttgatga aatttcaatg
		gccacaaatt atgatttgag tgttgtcaat 17401 gccagattac
		gtgctaagca ctatgtgtac attggcgacc ctgctcaatt
		acctgcacca 17461 cgcacattgc taactaaggg cacactagaa
		ccagaatatt tcaattcagt gtgtagactt 17521 atgaaaacta
		taggtccaga catgttcctc ggaacttgtc ggcgttgtcc
		tgctgaaatt 17581 gttgacactg tgagtgcttt ggtttatgat
		aataagetta aageacataa agacaaatea 17641 geteaatget
		ttaaaatgtt ttataagggt gttatcacgc atgatgtttc atctgcaatt
		17701 aacaggccac aaataggcgt ggtaagagaa ttccttacac
		gtaaccetge ttggagaaaa 17761 getgtettta ttteacetta
		taattcacag aatgctgtag cctcaaagat tttgggacta
		17821 ccaactcaaa ctgttgattc atcacagggc tcagaatatg
		actatgtcat attcactcaa 17881 accactgaaa cagctcactc
		ttgtaatgta aacagattta atgttgctat taccagagca 17941
	<u> </u>	

Описание	SEQ ID	
последовател	NO.	Последовательность
ьности	NO.	
		aaagtaggca tactttgcat aatgtctgat agagaccttt
		atgacaagtt gcaatttaca 18001 agtcttgaaa ttccacgtag
		gaatgtggca actttacaag ctgaaaatgt aacaggactc 18061
		tttaaagatt gtagtaaggt aatcactggg ttacatccta
		cacaggeace tacacacete 18121 agtgttgaca etaaatteaa
		aactgaaggt ttatgtgttg acatacctgg catacctaag 18181
		gacatgacct atagaagact catctctatg atgggtttta
		aaatgaatta tcaagttaat 18241 ggttacccta acatgtttat
		caccegegaa gaagetataa gacatgtaeg tgeatggatt 18301
		ggcttcgatg tcgaggggtg tcatgctact agagaagctg
		ttggtaccaa tttaccttta 18361 cagctaggtt tttctacagg
		tgttaaccta gttgctgtac ctacaggtta tgttgataca 18421
		cctaataata cagattttc cagagttagt gctaaaccac
		cgcctggaga tcaatttaaa 18481 cacctcatac cacttatgta
		caaaggactt cettggaatg tagtgegtat aaagattgta
		18541 caaatgttaa gtgacacact taaaaatctc tctgacagag
		tcgtatttgt cttatgggca 18601 catggctttg agttgacatc
		tatgaagtat tttgtgaaaa taggacctga gcgcacctgt
		18661 tgtctatgtg atagacgtgc cacatgcttt tccactgctt
		cagacactta tgcctgttgg 18721 catcattcta ttggatttga
		ttacgtctat aatccgttta tgattgatgt tcaacaatgg 18781
		ggttttacag gtaacctaca aagcaaccat gatctgtatt
		gtcaagtcca tggtaatgca 18841 catgtagcta gttgtgatgc
		aatcatgact aggtgtctag ctgtccacga gtgctttgtt 18901
		aagcgtgttg actggactat tgaatatcct ataattggtg
		atgaactgaa gattaatgcg 18961 gcttgtagaa aggttcaaca
		catggttgtt aaagetgeat tattageaga caaatteeca 19021
		gttcttcacg acattggtaa ccctaaagct attaagtgtg
		tacctcaagc tgatgtagaa 19081 tggaagttct atgatgcaca
		gccttgtagt gacaaagctt ataaaataga agaattattc 19141
		tattettatg ceacacatte tgacaaatte acagatggtg tatgeetatt
		ttggaattgc 19201 aatgtcgata gatatcctgc taattccatt

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			attrataget transperse entracted 19261 encetteer
			gtttgtagat ttgacactag agtgctatct 19261 aaccttaact
			tgcctggttg tgatggtggc agtttgtatg taaataaaca
			tgcattccac 19321 acaccagett ttgataaaag tgettttgtt
			aatttaaaac aattaccatt tttctattac 19381 tctgacagtc
			catgtgagtc tcatggaaaa caagtagtgt cagatataga
			ttatgtacca 19441 ctaaagtctg ctacgtgtat aacacgttgc
			aatttaggtg gtgctgtctg tagacatcat 19501 gctaatgagt
			acagattgta tetegatget tataacatga tgateteage
			tggctttagc 19561 ttgtgggttt acaaacaatt tgatacttat
			aacetetgga acaettttae aagaetteag 19621 agtttagaaa
			atgtggcttt taatgttgta aataagggac actttgatgg
			acaacagggt 19681 gaagtaccag tttctatcat taataacact
			gtttacacaa aagttgatgg tgttgatgta 19741 gaattgtttg
			aaaataaaac aacattacct gttaatgtag catttgagct
			ttgggctaag 19801 cgcaacatta aaccagtacc agaggtgaaa
			atactcaata atttgggtgt ggacattgct 19861 gctaatactg
			tgatctggga ctacaaaaga gatgctccag cacatatatc
			tactattggt 19921 gtttgttcta tgactgacat agccaagaaa
			ccaactgaaa cgatttgtgc accactcact 19981 gtcttttttg
			atggtagagt tgatggtcaa gtagacttat ttagaaatgc
			ccgtaatggt 20041 gttcttatta cagaaggtag tgttaaaggt
			ttacaaccat ctgtaggtcc caaacaaget 20101 agtettaatg
			gagtcacatt aattggagaa gccgtaaaaa cacagttcaa
			ttattataag 20161 aaagttgatg gtgttgtcca acaattacct
			gaaacttact ttactcagag tagaaattta 20221 caagaattta
			aacccaggag tcaaatggaa attgatttct tagaattagc
			tatggatgaa 20281 ttcattgaac ggtataaatt agaaggctat
			gccttcgaac atatcgttta tggagatttt 20341 agtcatagtc
			agttaggtgg tttacatcta ctgattggac tagctaaacg
			ttttaaggaa 20401 tcaccttttg aattagaaga ttttattcct
			atggacagta cagttaaaaa ctatttcata 20461 acagatgcgc
			aaacaggttc atctaagtgt gtgtgttctg ttattgattt attacttgat
			annual de

Описание	SEO 1	D	
последовател	SEQ I	ט	Последовательность
ьности	NO.		
			20521 gattttgttg aaataataaa atcccaagat ttatctgtag
			tttctaaggt tgtcaaagtg 20581 actattgact atacagaaat
			ttcatttatg ctttggtgta aagatggcca tgtagaaaca 20641
			ttttacccaa aattacaatc tagtcaagcg tggcaaccgg
			gtgttgctat gcctaatctt 20701 tacaaaatgc aaagaatgct
			attagaaaag tgtgaccttc aaaattatgg tgatagtgca 20761
			acattaccta aaggcataat gatgaatgte gcaaaatata
			ctcaactgtg tcaatattta 20821 aacacattaa cattagctgt
			accetataat atgagagtta tacattttgg tgctggttct 20881
			gataaaggag ttgcaccagg tacagctgtt ttaagacagt
			ggttgcctac gggtacgctg 20941 cttgtcgatt cagatettaa
			tgactttgtc tctgatgcag attcaacttt gattggtgat 21001
			tgtgcaactg tacatacagc taataaatgg gatctcatta
			ttagtgatat gtacgaccct 21061 aagactaaaa atgttacaaa
			agaaaatgac tctaaagagg gttttttcac ttacatttgt
			21121 gggtttatac aacaaaagct agctcttgga ggttccgtgg
			ctataaagat aacagaacat 21181 tcttggaatg ctgatcttta
			taageteatg ggacaetteg eatggtggae ageetttgtt
			21241 actaatgtga atgcgtcatc atctgaagca tttttaattg
			gatgtaatta tettggcaaa 21301 ceaegegaac aaatagatgg
			ttatgtcatg catgcaaatt acatattttg gaggaataca 21361
			aatccaattc agttgtcttc ctattcttta tttgacatga gtaaatttcc
			ccttaaatta 21421 aggggtactg ctgttatgtc tttaaaagaa
			ggtcaaatca atgatatgat tttatctctt 21481 cttagtaaag
			gtagacttat aattagagaa aacaacagag ttgttatttc tagtgatgtt
			21541 cttgttaaca actaaacgaa caatgtttgt ttttcttgtt
			ttattgccac tagtctctag 21601 tcagtgtgtt aatcttacaa
			ccagaactca attacccct gcatacacta attctttcac 21661
			acgtggtgtt tattaccctg acaaagtttt cagatcctca gttttacatt
			caactcagga 21721 cttgttctta cctttctttt ccaatgttac
			ttggttccat gctatacatg tctctgggac 21781 caatggtact
			aagaggtttg ataaccetgt cetaceattt aatgatggtg tttattttge

Описание последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		Tioesiegosuresibileers
вности			21941 transfers sectorage testages at contitt
			21841 ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggattttt
			ggtactactt tagattcgaa 21901 gacccagtcc ctacttattg
			ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt 21961
			tcaattttgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca
			aaagttggat 22021 ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgc
			gaataattgc acttttgaat atgtctctca 22081 gccttttctt
			atggacettg aaggaaaaca gggtaattte aaaaatetta
			gggaatttgt 22141 gtttaagaat attgatggtt attttaaaat
			atattetaag cacacgeeta ttaatttagt 22201 gegtgatete
			cctcagggtt tttcggcttt agaaccattg gtagatttgc
			caataggtat 22261 taacatcact aggtttcaaa ctttacttgc
			tttacataga agttatttga ctcctggtga 22321 ttcttcttca
			ggttggacag ctggtgctgc agcttattat gtgggttatc
			ttcaacctag 22381 gacttttcta ttaaaatata atgaaaatgg
			aaccattaca gatgctgtag actgtgcact 22441 tgaccctctc
			tcagaaacaa agtgtacgtt gaaatccttc actgtagaaa
			aaggaateta 22501 teaaaettet aaetttagag teeaaeeaae
			agaatctatt gttagattte etaatattae 22561 aaaettgtge
			cettttggtg aagtttttaa egecaceaga tttgcatetg tttatgettg
			22621 gaacaggaag agaatcagca actgtgttgc tgattattct
			gtcctatata attccgcatc 22681 attttccact tttaagtgtt
			atggagtgtc tectactaaa ttaaatgate tetgetttae 22741
			taatgtctat gcagattcat ttgtaattag aggtgatgaa
			gtcagacaaa tcgctccagg 22801 gcaaactgga aagattgctg
			attataatta taaattacca gatgatttta caggctgcgt 22861
			tatagettgg aattetaaca atettgatte taaggttggt ggtaattata
			attacctgta 22921 tagattgttt aggaagtcta atctcaaacc
			ttttgagaga gatatttcaa ctgaaatcta 22981 tcaggccggt
			agcacacctt gtaatggtgt tgaaggtttt aattgttact ttcctttaca
			23041 atcatatggt ttccaaccca ctaatggtgt tggttaccaa
			ccatacagag tagtagtact 23101 ttcttttgaa cttctacatg
			caccagcaac tgtttgtgga cctaaaaagt ctactaattt 23161
	1		

Описание	SEQ ID	
последовател	NO.	Последовательность
ьности	110.	
		ggttaaaaac aaatgtgtca atttcaactt caatggttta
		acaggcacag gtgttcttac 23221 tgagtctaac aaaaagtttc
		tgcctttcca acaatttggc agagacattg ctgacactac 23281
		tgatgctgtc cgtgatccac agacacttga gattcttgac
		attacaccat gttcttttgg 23341 tggtgtcagt gttataacac
		caggaacaaa tacttctaac caggttgctg ttctttatca 23401
		ggatgttaac tgcacagaag tccctgttgc tattcatgca
		gatcaactta ctcctacttg 23461 gcgtgtttat tctacaggtt
		ctaatgtttt tcaaacacgt gcaggctgtt taataggggc
		23521 tgaacatgtc aacaactcat atgagtgtga catacccatt
		ggtgcaggta tatgcgctag 23581 ttatcagact cagactaatt
		ctcctcggcg ggcacgtagt gtagctagtc aatccatcat 23641
		tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaa ttcagttgct tactctaata
		actetattge 23701 catacceaca aattttacta ttagtgttac
		cacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa 23761 gacatcagta
		gattgtacaa tgtacatttg tggtgattca actgaatgca gcaatctttt
		23821 gttgcaatat ggcagttttt gtacacaatt aaaccgtgct
		ttaactggaa tagctgttga 23881 acaagacaaa aacacccaag
		aagtttttgc acaagtcaaa caaatttaca aaacaccacc 23941
		aattaaagat tttggtggtt ttaatttttc acaaatatta ccagatccat
		caaaaccaag 24001 caagaggtca tttattgaag atctactttt
		caacaaagtg acacttgcag atgctggctt 24061 catcaaacaa
		tatggtgatt gccttggtga tattgctgct agagacctca
		tttgtgcaca 24121 aaagtttaac ggccttactg ttttgccacc
		tttgctcaca gatgaaatga ttgctcaata 24181 cacttctgca
		ctgttagcgg gtacaatcac ttctggttgg acctttggtg
		caggtgctgc 24241 attacaaata ccatttgcta tgcaaatggc
		ttataggttt aatggtattg gagttacaca 24301 gaatgttete
		tatgagaacc aaaaattgat tgccaaccaa tttaatagtg
		ctattggcaa 24361 aattcaagac tcactttctt ccacagcaag
		tgcacttgga aaacttcaag atgtggtcaa 24421 ccaaaatgca
		caagetttaa acaegettgt taaacaaett ageteeaatt

tiggtgcaat 24481 ticaagtgit tiaaatgata teetiteaeg tetigacaaa gitgaggetg aagtgcaaat 24541 tgataggtig atcacaggea gacticaaag tittgcagaca tatggacte aacaattaat 24601 tagagetgea gaaatcagag ettetgetaa tetigetget actaaaatgi cagagtigtg 24661 actiggacaa tetagetget actaaaaagag tigattittig tggaaaggge tateatetta tgicetteee 24721 teagteagea ceteatggig tagtettett geatgtgact tatgeeetg cacaaggaaaa 24781 gaacticaca actgeteetg ceattigea tgatggaaaa geacactitie etegtgaagg 24841 tgiettigti teaaatggea cacactggit tgtaacacaa aggaattitt atgaaccaca 24901 aateattact acagacaaca cattigtigte tggtaactgt gatgttgtaa taggaattig 24961 caacaacaca gittatgate etitigeaace tgaattagae teatteaagg aggagttaga 25021 taaatattit aagaateata catcaccaga tititgatta gitaacatte aaaaagaaat tacaccaga tititgatta gitaacatte aaaaagaaat tageeegete aatgaggtig ceaagaattit 25141 aaatgaatet etecaagaac tecaagaact tiggaaagtit gaacatte aaaaagaaat tecaagaact tiggaaagtit tatagetig etigatitgee atagtaatig tigacaatti tiggetaggti tatagetig etigatigee atagtaatig tieteaagge tigtifetti gtggateeg 25321 etgeaaatti gatgaagae actetgagee agtgeteaaa gaagteaaat tacattacac 25381 ataaacgaac titatggatti gittatgaga atetteaaa tiggaactgt aactettea gatttigtie gegetactge aacgatace 25501 atacaageet cactecetti eggatggett attgtigge tigacatet tiggaactit tigetittit 25561 caagageett attgtigge tigacatet aaceetecaaa aagagatge aactageact cacaaacaa aagagatge aactagaact cacaaacaa aagagatge aactagaact cacaaacaaacaa aacaaacaa aacaaacaa aacaaacaa aacaaacaa tiggaactit gitgacattet tigetittit 25561 caagageett cacaaaacaacaacaacaaacaaacaaacaaacaaac	Описание последовател	SEQ ID	Последовательность
tettgacaaa gttgaggetg aagtgeaaat 24541 tgataggttg ateacaaggea gaetteaaag tttgeagaa tatgtgacte aacaattaat 24601 tagagetgea gaaateagag ettetgetaa tettgetget aetaaaatgt eagagtgtgt 24661 aettgacaa teaaaaagag ttgatttttg tggaaaaggge tateatetta tgteetteee 24721 teagteagea eeteatggtg tagtettett geatgtgaet tatgteetge eacaagaaaa 24781 gaaetteaca aetgeteetg eattgetg tagtettett geatgtgaet tatgteetg eacaagaaaa 24781 gaaetteaca aetgeteetg eattgtea tgatggaaaa geacaettte etegtgaagg 24841 tgtetttgtt teaaatggea eacaetggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaceae 24901 aateattaet acagacacaa eatttgtgte tggtaaetgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 eacacaacaca gtttatgate etttgeaace tgaattagae teatteaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaateata eateaceaga tgttgattta ggtgacatet etggeattaa 25081 tgetteagtt gtaaacatte aaaaagaaat tgaeegeete aatgaggttg eeaagaattt 25141 aaatgaatet eteetagate teeaagaact tggaaagtat gageagtata taaaatggee 25201 atggtacatt tggeaagatt taggaagatg etgaattage tgaeaatta 25261 getttgetgt atgaeeagtt getgattgt teteaaggge tgttgttett gtggaateetg 25321 etgeaaattt gatgaagage actetgagee agtgeteaaa ggagteaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 eaaggtgaaa teaaggatge tacteetea gatttigtte gegetaetge aacgataecg 25501 atacaageet eacteettte eggatggett attgttgtgge ttgeacttet tgetgttttt 25561 eagagegett eaaaateat aaceeteaaa aagagatge aactageact eceaaaatea aaceeteaaa aagagatge aactageact eceaaaatea aaceeteaaa aagagatge aactageact eceaaaatea eaceeteaaa aagagatge aactageact eceaaaatea aaceeteaaa aagagatge aactageact eceaaaatea eaceeteaaa aagagatge aactageact eceaaaatea eceeaagget 25621 gtteaetttt tttgeaactt getgttgttg		NO.	Последовательность
atcacaggca gacticaaag titigcagaca tatgtgacte aacaattaat 24601 tagagctgca gaaatcagag citictgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtigtg 24661 acttggacaa tcaaaaagag tigattittig tggaaaagggc tatcatcita tgtccticcc 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtctictt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa 24781 gaacticaca actgctcctg ccattigtca tgatggaaaa gcacactite ctcgtgaagg 24841 tgtcttigtt tcaaatggca cacactggti tgtaacacaa aggaattitt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca cattigtigte tggtaactgt gatgtigtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gittatgate cittgcaace tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatattit aagaatcata catcaccaga tgttgatta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagti gtaaacatte aaaaagaaat tgaccgctc aatgaggtig ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgate tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggaacatt tggcaagtat tggaacagtat tagaacagt tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagt gctgatgtig tccaagaggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagagc actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac tattggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaagaagag cactctcaa gatttigtie gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttgtggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcacttig tttgcaactt gctgttigttg			ttggtgcaat 24481 ttcaagtgtt ttaaatgata tcctttcacg
aacaattaat 24601 tagagetgea gaaateagag ettetgetaa tettgetget actaaaatgt eagagtgtgt 24661 acttggacaa teaaaaagag ttgatttttg tggaaaggge tateatetta tgteetteee 24721 teagteagea eeteatggtg tagtettett geatgtgaet tatgteetg eacaagaaaa 24781 gaactteaea actgeteetg eeatttgeta tgatggaaaa geacacttte etegtgaagg 24841 tgtetttgtt teaaatggea eacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaceaea 24901 aateattaet acagacaaea eatttgtgte tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 eaacaacaca gtttatgate etttgeaace tgaattagae teatteaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaateata eateacacaga tgttgattta ggtgacatet etggeattaa 25081 tgetteagtt gtaaacatte aaaaagaaat tgacegeete aatgaggttg eeaagaattt 25141 aaatgaatet eteategate teeaagaatt tggaaagtat gageagtata taaaatggee 25201 atggataatt tggetaagtt ttatagetgg ettgattgee atagtaatgg tgacaatta 25261 getttgetgt atgaceagtt getgatagtt gatgaagaag actetgagee agtgeteaaa ggagteaaat tacattacae 25381 ataaacgaac ttatggattt gttatagaga atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 eaaggtgaaa teaaggatge tacteettea gattttgtte gegetaetge aacgataecg 25501 atacaageet eacteecttt eggatggett attgtggeg ttgacettet tgetgttttt 25561 eagagegett eattgtgeeg ttgacattet tgetgttttt 25561 eagagegett eattgtgeeg ttgacettet tgetgttttt 25561 eagagegett eecaaaateat aaceeteaaa aagagatge aactageact eceaagaget 25621 gtteactttt ttgetaettt gttgeaactt getgttgttg			tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat 24541 tgataggttg
tettgetget actaaaatgt eagagtgtgt 24661 acttggacaa teaaaaagag ttgatttttg tggaaaggge tateatetta tgteetteee 24721 teagteagea eeteatggt tagtettett geatgtgaet tatgteetg eacaagaaaa 24781 gaactteaca actgeteetg eeatttgetea tgatggaaaa geacacttte etegtgaagg 24841 tgtetttgtt teaaatggea eacactggtt tgtaacacaa aggaatttt atgaaceaa 24901 aateattaet acagacaaca eatttgtgte tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 eaacaacaca gtttatgate etttgeaace tgaattagae teatteaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaateata eateacacaa tgttgattta ggtgacatet etggeattaa 25081 tgetteagtt gtaaacatte aaaaagaaat tgacegeete aatgaggttg eeaagaattt 25141 aaatgaatet etcategate tecaagaact tggaaagtat gageagtata taaaatggee 25201 atggatacatt tggetaggtt ttatagetgg ettgattgee atagtaatgg tgacaatta 25261 getttgetgt atgaceagtt getgtagttg teteaaggge tgttgttett gtggateetg 25321 etgeaaattt gatgaaggae actetgagee agtgeteaaa ggagteaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttagaga atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 eaaggtgaaa teaaggatge tacteettea gatttigtte gegetaetge aaegataeeg 25501 ataeaageet eaeteeettt eggatggett attgttgeeg ttgeacttet tgetgttttt 25561 eagagegett eattgttgeeg ttgeacttet tgetgttttt 25561 eagagegett eecaaaateat aaeeeteaaa aagagatge aaetageact eeceetett eggatgget eecaaaateat aaeeeteaaa aagagatge aaetageact eeceetett eggatggett eecaaaateat aaeeeteaaa aagagatge aaetageact eeceeaaaateat eecaagggt 25621 gtteaetttt ttgeaactt gtttgeaactt etceaagggt 25621 gtteaettt ttgeaactt gtttgeaactt eecaaaateat eecaagggt 25621 gtteaettte ttgeaactt getgttgttg			atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc
tcaaaaagag ttgatttttg tggaaaggg tatcatctta tgtccttccc 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaactata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgatgtg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaagagatgc tactcctca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagaagcgctt caaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttt tttgcaactt gctgtttgtg			aacaattaat 24601 tagagetgea gaaateagag ettetgetaa
tcaaaaagag ttgatttttg tggaaaggg tatcatctta tgtccttccc 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaactata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtattgt tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaagagatgc tactcctca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagaagcgctt caaagataca aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagaagcgctt ccaaaaatcat aaccccaaa aagaagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttt tttgcaactt gctgtttgtg			tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt 24661 acttggacaa
24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacaaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaactata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgaattgt tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactcctca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttt tttgcaactt gctgtttgtg			tcaaaaagag ttgatttttg tggaaaggge tateatetta tgteetteee
ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgtte gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			24721 tcagtcagca cetcatggtg tagtettett geatgtgact
ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgtte gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			
24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgtte gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagect cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgtttttt 25561 cagagcgctt cacaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgtttgt			
aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttgggg ttgcacttct tgctgtttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			
caacaacaca gtttatgate ctttgcaace tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatet etggcattaa 25081 tgetteagtt gtaaacatte aaaaagaaat tgacegeete aatgaggttg ecaagaattt 25141 aaatgaatet etecategate tecaagaact tggaaagtat gageagtata taaaatggee 25201 atggtacatt tggetaggtt ttatagetgg ettgattgee atagtaatgg tgacaattat 25261 getttgetgt atgaceagtt getgtagttg teteaaggee tgttgttett gtggateetg 25321 etgeaaattt gatgaagaeg actetgagee agtgeteaaa ggagteaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 eaaggtgaaa teaaggatge tacteettea gattttgtte gegetaetge aacgataceg 25501 atacaageet eacteeettt eggatggett attgttggeg ttgeaettet tgetgttttt 25561 eagagegett ecaaaateat aaceeteaaa aagagatgge aactageaet etecaaagggt 25621 gtteaetttg tttgeaactt getgttgttg			aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca
tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961
catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgtttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac
tgettcagtt gtaaacatte aaaaagaaat tgacegeete aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatet eteategate teeaagaact tggaaagtat gageagtata taaaatggee 25201 atggtacatt tggetaggtt ttatagetgg ettgattgee atagtaatgg tgacaattat 25261 getttgetgt atgaceagtt getgtagttg teteaaggge tgttgttett gtggateetg 25321 etgeaaattt gatgaagaeg actetgagee agtgeteaaa ggagteaaat tacattacae 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atetteaeaa ttggaactgt aactttgaag 25441 eaaggtgaaa teaaggatge tacteettea gattttgtte gegetaetge aacgataceg 25501 atacaageet eacteeettt eggatggett attgttggeg ttgeaettet tgetgttttt 25561 eagagegett eattgttggeg ttgeaettet tgetgttttt 25561 eagagegett eecaaaateat aaceeteaaa aagagatgge aactageaet eteeaagggt 25621 gtteaetttg tttgeaaett getgttgttg			tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata
aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081
tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgetgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttett gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactcettca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactccettt cggatggett attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc
atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc
tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201
tetcaagge tgttgttett gtggateetg 25321 etgeaaattt gatgaagaeg actetgagee agtgeteaaa ggagteaaat tacattacae 25381 ataaacgaae ttatggattt gtttatgaga atetteacaa ttggaaetgt aaetttgaag 25441 eaaggtgaaa teaaggatge tacteettea gattttgtte gegetaetge aaegataeeg 25501 atacaageet eacteettt eggatggett attgttggeg ttgeaettet tgetgtttt 25561 eagagegett ecaaaateat aaeceteaaa aagagatgge aaetageaet etceaagggt 25621 gtteaetttg tttgeaaett getgttgtg			atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg
gatgaagacg actetgagec agtgeteaaa ggagteaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa teaaggatge tacteettea gattttgtte gegetaetge aacgataceg 25501 atacaageet eacteeettt eggatggett attgttggeg ttgeacttet tgetgttttt 25561 cagagegett ecaaaateat aaceeteaaa aagagatgge aactageact etecaagggt 25621 gtteactttg tttgeaactt getgttgtg			tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg
tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa teaaggatge tacteettea gattttgtte gegetactge aacgataceg 25501 atacaageet eaeteeettt eggatggett attgttggeg ttgeacttet tgetgttttt 25561 cagagegett eeaaaateat aaceeteaaa aagagatgge aactageact eteeaagggt 25621 gtteactttg tttgeaactt getgttgtg			tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt
atetteacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa teaaggatge taeteettea gattttgtte gegetaetge aacgataeeg 25501 atacaageet eaeteeettt eggatggett attgttggeg ttgeacttet tgetgttttt 25561 cagagegett eeaaaateat aaeeeteaaa aagagatgge aaetageaet eteeaagggt 25621 gtteactttg tttgeaaett getgttgtg			gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat
tcaaggatge tacteettea gattttgtte gegetaetge aacgataeeg 25501 atacaageet eacteeettt eggatggett attgttggeg ttgeaettet tgetgttttt 25561 eagagegett ecaaaateat aaceeteaaa aagagatgge aactageaet etceaagggt 25621 gtteaetttg tttgeaaett getgttgtg			tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga
aacgataccg 25501 atacaagcet cactccettt eggatggett attgttggeg ttgcacttet tgetgttttt 25561 cagagegett ccaaaatcat aaccetcaaa aagagatgge aactageact etccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt getgttgttg			atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa
attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc
ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt
ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg			attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt
			ccaaaatcat aaccetcaaa aagagatgge aactagcact
tttgtaacag tttactcaca ccttttgctc 25681 gttgctgctg			ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg
			tttgtaacag tttactcaca cettttgctc 25681 gttgctgctg
gccttgaagc cccttttctc tatctttatg ctttagtcta cttcttgcag			gccttgaagc cccttttctc tatctttatg ctttagtcta cttcttgcag
25741 agtataaact ttgtaagaat aataatgagg ctttggcttt			25741 agtataaact ttgtaagaat aataatgagg ctttggcttt

Описание последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			getggaaatg cegtteeaaa 25801 aacceattae tttatgatge
			caactatttt ctttgctggc atactaattg ttacgactat
			25861 tgtatacett acaatagtgt aacttettea attgteatta
			cttcaggtga tggcacaaca 25921 agtcctattt ctgaacatga
			ctaccagatt ggtggttata ctgaaaaatg ggaatctgga 25981
			gtaaaagact gtgttgtatt acacagttac ttcacttcag actattacca
			getgtactca 26041 actcaattga gtacagacac tggtgttgaa
			catgttacct tetteateta caataaaatt 26101 gttgatgage
			ctgaagaaca tgtccaaatt cacacaatcg acggttcatc
			cggagttgtt 26161 aatccagtaa tggaaccaat ttatgatgaa
			ccgacgacga ctactagcgt gcctttgtaa 26221 gcacaagctg
			atgagtacga acttatgtac tcattcgttt cggaagagac
			aggtacgtta 26281 atagttaata gcgtacttct ttttcttgct
			ttegtggtat tettgetagt tacactagee 26341 atcettactg
			cgcttcgatt gtgtgcgtac tgctgcaata ttgttaacgt gagtcttgta
			26401 aaaccttett tttaegttta etetegtgtt aaaaatetga
			attettetag agtteetgat 26461 ettetggtet aaaegaacta
			aatattatat tagtttttct gtttggaact ttaattttag 26521
			ccatggcaga ttccaacggt actattaccg ttgaagagct
			taaaaagctc cttgaacaat 26581 ggaacctagt aataggtttc
			ctattcctta catggatttg tcttctacaa tttgcctatg 26641
			ccaacaggaa taggtttttg tatataatta agttaatttt cctctggctg
			ttatggccag 26701 taactttagc ttgttttgtg cttgctgctg
			tttacagaat aaattggatc accggtggaa 26761 ttgctatcgc
			aatggettgt ettgtagget tgatgtgget eagetaette attgettett
			26821 tcagactgtt tgcgcgtacg cgttccatgt ggtcattcaa
			tccagaaact aacattcttc 26881 tcaacgtgcc actccatggc
			actattetga ceagaceget tetagaaagt gaactegtaa 26941
			tcggagctgt gatccttcgt ggacatcttc gtattgctgg
			acaccatcta ggacgctgtg 27001 acatcaagga cctgcctaaa
			gaaatcactg ttgctacatc acgaacgctt tcttattaca
			27061 aattgggage ttegeagegt gtageaggtg aeteaggttt

Описание	SEO ID	
последовател	SEQ ID NO.	Последовательность
ьности	110.	
		tgctgcatac agtcgctaca 27121 ggattggcaa ctataaatta
		aacacagacc attccagtag cagtgacaat attgctttgc 27181
		ttgtacagta agtgacaaca gatgtttcat ctcgttgact ttcaggttac
		tatagcagag 27241 atattactaa ttattatgag gacttttaaa
		gtttccattt ggaatcttga ttacatcata 27301 aacctcataa
		ttaaaaattt atctaagtca ctaactgaga ataaatattc tcaattagat
		27361 gaagagcaac caatggagat tgattaaacg aacatgaaaa
		ttattetttt ettggeaetg 27421 ataacaeteg etaettgtga
		gctttatcac taccaagagt gtgttagagg tacaacagta 27481
		cttttaaaag aaccttgctc ttctggaaca tacgagggca
		attcaccatt tcatcctcta 27541 gctgataaca aatttgcact
		gacttgettt ageacteaat ttgettttge ttgteetgae 27601
		ggcgtaaaac acgtctatca gttacgtgcc agatcagttt
		cacctaaact gttcatcaga 27661 caagaggaag ttcaagaact
		ttactctcca atttttctta ttgttgcggc aatagtgttt 27721
		ataacacttt gcttcacact caaaagaaag acagaatgat
		tgaactttca ttaattgact 27781 tctatttgtg ctttttagcc
		tttctgctat tccttgtttt aattatgctt attatctttt 27841
		ggttctcact tgaactgcaa gatcataatg aaacttgtca
		cgcctaaacg aacatgaaat 27901 ttcttgtttt cttaggaatc
		atcacaactg tagctgcatt tcaccaagaa tgtagtttac
		27961 agtcatgtac tcaacatcaa ccatatgtag ttgatgaccc
		gtgtcctatt cacttctatt 28021 ctaaatggta tattagagta
		ggagctagaa aatcagcacc tttaattgaa ttgtgcgtgg 28081
		atgaggctgg ttctaaatca cccattcagt acatcgatat
		cggtaattat acagtttcct 28141 gtttaccttt tacaattaat
		tgccaggaac ctaaattggg tagtcttgta gtgcgttgtt 28201
		cgttctatga agacttttta gagtatcatg acgttcgtgt tgttttagat
		ttcatctaaa 28261 cgaacaaact aaaatgtctg ataatggacc
		ccaaaatcag cgaaatgcac cccgcattac 28321 gtttggtgga
		ccctcagatt caactggcag taaccagaat ggagaacgca
		gtggggcgcg 28381 atcaaaacaa cgtcggcccc

Описание	SEQ	ID	
последовател	NO.	ш	Последовательность
ьности	INO.		
			aaggtttacc caataatact gcgtcttggt tcaccgctct 28441
			cactcaacat ggcaaggaag accttaaatt ccctcgagga
			caaggegtte caattaacae 28501 caatageagt ceagatgace
			aaattggcta ctaccgaaga gctaccagac gaattcgtgg 28561
			tggtgacggt aaaatgaaag atctcagtcc aagatggtat
			ttctactacc taggaactgg 28621 gccagaagct ggacttccct
			atggtgctaa caaagacggc atcatatggg ttgcaactga 28681
			gggagccttg aatacaccaa aagatcacat tggcacccgc
			aatcctgcta acaatgctgc 28741 aatcgtgcta caacttcctc
			aaggaacaac attgccaaaa ggcttctacg cagaagggag
			28801 cagaggcggc agtcaagcct cttctcgttc ctcatcacgt
			agtegeaaca gtteaagaaa 28861 tteaacteea ggeageagta
			ggggaacttc tcctgctaga atggctggca atggcggtga 28921
			tgctgctctt gctttgctgc tgcttgacag attgaaccag
			cttgagagca aaatgtctgg 28981 taaaggccaa caacaacaag
			gccaaactgt cactaagaaa tctgctgctg aggcttctaa 29041
			gaagcctcgg caaaaacgta ctgccactaa agcatacaat
			gtaacacaag ctttcggcag 29101 acgtggtcca gaacaaaccc
			aaggaaattt tggggaccag gaactaatca gacaaggaac
			29161 tgattacaaa cattggccgc aaattgcaca atttgccccc
			agegetteag egttettegg 29221 aatgtegege attggeatgg
			aagtcacacc ttcgggaacg tggttgacct acacaggtgc 29281
			catcaaattg gatgacaaag atccaaattt caaagatcaa
			gtcattttgc tgaataagca 29341 tattgacgca tacaaaacat
			tcccaccaac agagcctaaa aaggacaaaa agaagaaggc
			29401 tgatgaaact caagccttac cgcagagaca
			gaagaaacag caaactgtga ctcttcttcc 29461 tgctgcagat
			ttggatgatt tctccaaaca attgcaacaa tccatgagca
			gtgctgactc 29521 aactcaggcc taaactcatg cagaccacac
			aaggcagatg ggctatataa acgttttcgc 29581 ttttccgttt
			acgatatata gtctactctt gtgcagaatg aattctcgta
			actacatage 29641 acaagtagat gtagttaact ttaateteac
	<u> </u>		

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			atagcaatet ttaateagtg tgtaacatta 29701 gggaggaett gaaagageea eeacatttte acegaggeea egeggagtae gategagtgt 29761 acagtgaaca atgetaggga gagetgeeta tatggaagag eectaatgtg taaaattaat 29821 tttagtagtg etateeecat gtgattttaa tagettetta ggagaatgae aaaaaaaaaa
			MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGF GDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLP QLEQPYVFIKRSDARTAPHGHVMVELVAELE GIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRKVLLR KNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPY
Геномная последовател ьность изолята			EDFQENWNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTR YVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTL SEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEK SYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNSII KTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECN
вируса пневмонии рынка морепродукт ов в Ухане	164		QMCLSTLMKCDHCGETSWQTGDFVKATCEF CGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACH NSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRTIAF GGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHT
Wuhan-Hu-1 (GenBank: MN908947.3; January 23,			GVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFK LNEEIAIILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQ IVESCGNFKVTKGKAKKGAWNIGEQKSILSPL YAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKA
2020) – amino acid translation			AITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVV MAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVL DWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIV GGQIVTCAKEIKESVQTFFKLVNKFLALCADS
			IIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSR EETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVV LKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLM LLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGGAP

Описание	SEQ	ID	
последовател	NO.		Последовательность
ьности			
			TKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKV
			LNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTL
			QPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFK
			LASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQY
			EYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQEED
			WLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTIQTIVEVQ
			PQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIK
			NADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGV
			AGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGG
			SCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLK
			SAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRV
			CVDTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKS
			EKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQD
			DKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDING
			NLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQE
			GVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDN
			YITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYIL
			PSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKL
			MPVCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGA
			RFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGY
			VTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAV
			TAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWS
			YSGQSTQLGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLD
			GEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLH
			TQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPH
			NSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPS
			FLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWAD
			NNCYLATALLTLQQIELKFNPPALQDAYYRA
			RAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMS
			YLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLK
			GVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCTCGKQA
			TKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCA

Последовател вности SEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLT SEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVTYKLDGY CTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQ PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKI SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIR LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC IILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWD ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI	Описание	CEO	Ш	
SEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLT SEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVTYKLDGY CTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQ PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKI SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIR LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWC ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI	оследовател	SEQ	ID	Последовательность
SEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVTYKLDGY CTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQ PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKI SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIR LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWC ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI	ности	NU.		
CTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQ PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKI SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIR LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWD ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				SEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKS
PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKI SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIF LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWC ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				SEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVTYKLDGVV
SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKK AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIR LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWC ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				CTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPY
AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIR LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWD ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPA
LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLAC LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVC ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWD ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKT VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKG
LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVO ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWD ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRC
ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWD ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACED
KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWE ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKT VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDI
ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNY PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTI
PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKI VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTI
VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFI				ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYM
				PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKNT
I SVCI CSI IVSTA AI GVI MSNI CMDSVCTO				VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLL
LS V CLOSLI I STAALO V LIVISILLOIMF STCTC				LSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGY
REGYLNSTNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDS				REGYLNSTNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDSLD
TYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLA				TYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYI
LFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSW				LFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWL
MWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVV				MWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWK
SYVHVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVEC				SYVHVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVECTT
IVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCV				IVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNC
DTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQ				DTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSS
YIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSI				YIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLS
HFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKC				HFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEE
SSAKSASVYYSQLMCQPILLLDQALVSDVC				SSAKSASVYYSQLMCQPILLLDQALVSDVGD
SAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKT				SAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLV
ATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVD				ATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDS
DVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNY				DVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYML
TYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVA				TYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKS
HNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKN				HNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNN
LPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVN				LPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNN
WLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSK				WLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHT
DFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKH				DFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHA

Описание последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			DFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVGF
			VVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNIC
			YTPSKLIEYTDFATSACVLAAECTIFKDASGK
			PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDG
			SIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERS
			EAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVFCGVD
			AVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAI
			VVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNTLLFL
			MSFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTN
			DVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAYIICISTK
			HFYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFEEAALCTF
			LLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNK
			YKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSNS
			GSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKV
			EGCMVQVTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVI
			CTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQ
			LRVIGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVR
			IQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIK
			GSFLNGSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHHMELP
			TGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDT
			TITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLND
			FNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIA
			VLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEF
			TPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHWLLL
			TILTSLLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGI
			IAMSAFAMMFVKHKHAFLCLFLLPSLATVAY
			FNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFK
			LKDCVMYASAVVLLILMTARTVYDDGARRV
			WTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALII
			SVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPIFF
			ITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLNR
			YFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKN

Описание	CEO	ID	
последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			SIDAFKLNIKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDV
			KCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHN
			DILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGAVDI
			NKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFAT
			AQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKS
			EFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQMYKQARS
			EDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALNNII
			NNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTYK
			NTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQLS
			EISMDNSPNLAWPLIVTALRANSAVKLQNNE
			LSPVALRQMSCAAGTTQTACTDDNALAYYN
			TTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGT
			IYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLNN
			LNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTV
			LSFCAFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVK
			MLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFGGASCC
			LYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCAN
			DPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLRE
			PMLQSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTS
			TDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQE
			KDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLL
			KDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTK
			YTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCC
			DDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYANLGERV
			RQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVLTLDNQDL
			NGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVV
			DSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYI
			KWDLLKYDFTEERLKLFDRYFKYWDQTYHP
			NCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTSFGP
			LVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQDV
			NLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLD
			KRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYD

Описание	CEO	ID.	
последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			FAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDY
			DYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCY
			DGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARL
			YYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLK
			YAISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLL
			KSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYS
			DVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASL
			VLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMV
			MCGGSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ
			AVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLY
			ECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILS
			DDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQN
			NVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLV
			KQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTD
			GTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFHL
			YLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLTNDNTS
			RYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNSQ
			TSLRCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVL
			SVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCK
			SHKPPISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTD
			FNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAE
			TLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWE
			VGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYT
			FEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTS
			HTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLNISDE
			FSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHF
			AIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKAL
			KYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQY
			VFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVV
			NARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTKGTLE
			PEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVD
			TVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVI

Описание	CEO	TD.	
последовател	SEQ	ID	Последовательность
ьности	NO.		
			THDVSSAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFI
			SPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYV
			IFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMS
			DRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLF
			KDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCV
			DIPGIPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPN
			MFITREEAIRHVRAWIGFDVEGCHATREAVG
			TNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDF
			SRVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRI
			KIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLWAHGFELTSM
			KYFVKIGPERTCCLCDRRATCFSTASDTYAC
			WHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGNLQSN
			HDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECF
			VKRVDWTIEYPIIGDELKINAACRKVQHMVV
			KAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCVPQADVEW
			KFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSDKFTD
			GVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLN
			LPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQ
			LPFFYYSDSPCESHGKQVVSDIDYVPLKSATCI
			TRCNLGGAVCRHHANEYRLYLDAYNMMISA
			GFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLENVAF
			NVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGV
			DVELFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEV
			KILNNLGVDIAANTVIWDYKRDAPAHISTIGV
			CSMTDIAKKPTETICAPLTVFFDGRVDGQVDL
			FRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQASLNG
			VTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFT
			QSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKL
			EGYAFEHIVYGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFK
			ESPFELEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVC
			SVIDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTIDYT
			EISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVA

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			MPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGI MMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNMRVIHF GAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSDL NDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDM YDPKTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKLAL GGSVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAF VTNVNASSSEAFLIGCNYLGKPREQIDGYVM HANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLKLRG TAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRLIIRENNRV VISSDVLVNN
Поверхностный гликопротеи н [вирус пневмонии рынка морепродукт ов Ухань]; GenBank: QHD43416.1; 23.01.2020	165		mfvflvllpl vssqcvnltt rtqlppaytn sftrgvyypd kvfrssvlhs tqdlflpffs 61 nvtwfhaihv sgtngtkrfd npvlpfndgv yfasteksni irgwifgttl dsktqslliv 121 nnatnvvikv cefqfcndpf lgvyyhknnk swmesefrvy ssannctfey vsqpflmdle181 gkqgnfknlr efvfknidgy fkiyskhtpi nlvrdlpqgf saleplvdlp iginitrfqt 241 llalhrsylt pgdsssgwta gaaayyvgyl qprtfllkyn engtitdavd caldplsetk 301 ctlksftvek giyqtsnfrv qptesivrfp nitnlcpfge vfnatrfasv yawnrkrisn 361 cvadysvlyn sasfstfkcy gvsptklndl cftnvyadsf virgdevrqi apgqtgkiad 421 ynyklpddft gcviawnsnn ldskvggnyn ylyrlfrksn lkpferdist eiyqagstpc 481 ngvegfncyf plqsygfqpt ngvgyqpyrv vvlsfellha patvcgpkks tnlvknkcvn 541 fnfngltgtg vltesnkkfl pfqqfgrdia dttdavrdpq tleilditpc sfggvsvitp 601 gtntsnqvav lyqdvnctev pvaihadqlt ptwrvystgs nvfqtragcl igaehvnnsy 661 ecdipigagi casyqtqtns prrarsvasq siiaytmslg aensvaysnn siaiptnfti 721 svtteilpvs mtktsvdctm yicgdstecs nlllqygsfc tqlnraltgi aveqdkntqe 781 vfaqvkqiyk tppikdfggf nfsqilpdps kpskrsfied llfnkvtlad agfikqygdc 841 lgdiaardli caqkfngltv lpplltdemi aqytsallag

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			titsgwtfga gaalqipfam 901 qmayrfngig vtqnvlyenq klianqfnsa igkiqdslss tasalgklqd vvnqnaqaln 961 tlvkqlssnf gaissvlndi lsrldkveae vqidrlitgr lqslqtyvtq qliraaeira 1021 sanlaatkms ecvlgqskrv dfcgkgyhlm sfpqsaphgv vflhvtyvpa qeknfttapa 1081 ichdgkahfp regvfvsngt hwfvtqrnfy epqiittdnt fvsgncdvvi givnntvydp 1141 lqpeldsfke eldkyfknht spdvdlgdis ginasvvniq keidrlneva knlneslidl 1201 qelgkyeqyi kwpwyiwlgf iagliaivmv timlccmtsc csclkgccsc gscckfdedd 1261 sepvlkgvkl hyt
Поверхностный гликопротеи н RBD [вирус пневмонии рынка морепродукт ов Ухань]; GenBank: QHD43416.1; 23.01.2020	166		nitnlcpfgevfnatrfasvyawnrkrisncvadysvlynsasfstfkc ygvsptklndlcftnvyadsfvirgdevrqiapgqtgkiadynyklpd dftgcviawnsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqa gstpcngvegfncyfplqsygfqptngvgyqpyrvvvlsfellhapa tvcgpkkstnlvknkcvnfnfngltgtg
Рецептор- связывающи й мотив (RBM) на поверхностн ом гликопротеи не RBD [вирус	167		Nsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqagstpcngve gfncyfplqsygfqptngvgyqpy

Описание последовател ьности	SEQ I	ID	Последовательность
пневмонии			
рынка			
морепродукт			
ов в Ухане];			
GenBank:			
QHD43416.1;			
23 января			
2020 г.			
SARS-CoV-2			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
S309-v13			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGF ISTYNANT NY
mAb VL (Vκ)	168		AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
(aa)			AVYYCARDYTRGAFFGESLIGGFDNWGQG
(aa)			TLVTVSS
SARS-CoV-2			
S309-v13	169		QTVSSTS
mAb CDRL1	109		Q1 V3313
(aa)			
SARS-CoV-2			
S309-v13	170		GAS
mAb CDRL2	170		GAS
(aa)			
SARS-CoV-2			
S309-v13	171		COHDISLI
mAb CDRL3	171		QQHDTSLT
(aa)			
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTS
SARS-CoV-2			YGISWVRQAPGQGLEWMGFISTYNANTNYA
S309-v2.9	172		QKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTA
mAb VH (aa)			VYYCARDYTRGAFFGESLIGGFDNWGQGTLV
			TVSS
SARS-CoV-2	173		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
CH1-CH3			FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
Glm17;			LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
IgG1*01 LS			KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
(aa)			KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
			WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
			TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
			KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
			VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
			SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE
			ALHSHYTQKSLSLSPGK
SARS-CoV-2			RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
mAb CL (Ck)	174		YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
IgKC*01	1/4		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
k1m3 (aa)			LSSPVTKSFNRGEC
			ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
			FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
			LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
SARS-CoV-2			KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPP
СН1-СН3			KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
G1m17;	175		WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
IgG1*01 LS			TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTIS
GAALIE (aa)			KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
			VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
			SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE
			ALHSHYTQKSLSLSPGK
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
SARS-CoV-2			DYY IHWVRQAPGQGPEWLGF VNAYSGAT RY
S300-v2.10	176		AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT
mAb VH (aa)			AVYYC ARDRPSHEFAMYFFDN WGQGTLVT
			VSS
SARS-CoV-2	177		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTF T

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
S300-v2.11		DYYIHWVRQAPGQGPEWLGFVQGYSGATRY
mAb VH (aa)		AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT
mA0 VII (aa)		
		AVYYCARDRPSHEFAMYFFDNWGQGTLVT VSS
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN
SARS-CoV-2		YWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKY
S315-v1 mAb	178	YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED
VH (aa)		TAVYYC ARDLWWNDQAHYYGMDV WGQG
		TTVTVSS
SARS-CoV-2		
S315-v1 mAb	179	GFTFSNYW
CDRH1 (aa)		
SARS-CoV-2		
S315-v1 mAb	180	IKQDGSEK
CDRH2 (aa)		
SARS-CoV-2		
S315-v1 mAb	181	ARDLWWNDQAHYYGMDV
CDRH3 (aa)		
		SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGD A<u>F</u>PNQY A
SARS-CoV-2		YWYQQKPGQAPV <u>ML</u> IY KDS ERPSGIPERF <u>F</u> GS
S315-v1 mAb	182	SSGTTVTLTIRGVQAEDEADYYCQSADSSGT
VL (aa)		VFGGGTKLTVL
SARS-CoV-2		
S315-v1 mAb	183	AFPNQY
CDRL1 (aa)		
SARS-CoV-2		
S315-v1 mAb	184	KDS
CDRL2 (aa)		
SARS-CoV-2		
S315-v1 mAb	185	QSADSSGTV
CDRL3 (aa)		
(ww)		

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VH (nt (оптимизиро ванный по кодонам) — wt (дикий тип)) SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VL (nt – wt)	186		gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctggggg gtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagtaattatt ggatgacctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggt ggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactct gtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactg tatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattact gtgcgagagatctttggtggaacgaccaggctcactactacggtat ggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag tcctatgagctgacacagccaccctcggtgtcagtgtcccaggacag acggccaggatcacctgctctggagatgcattcccaaaccaatatgct tattggtaccagcagaagccaggcccctgtgatgctgatctata aagacagtgagaggccctcagggatccctgagcgattctttggctcca gctcagggacaacagtcacgttgaccatcagaggagtccaggcagaa gacgaggctgactattactgtcaatcagcagacagcaggagccagg
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VH (nt – оптимизиров анный по кодонам)	188		GAAGTGCAGCTTGTCGAGAGCGGCGGAGG CCTCGTTCAGCCAGGTGGGAGTCTCCGTCTT TCATGCGCCGCTTCAGGATTTACGTTCTCC AACTACTGGATGACATGGGTGAGGCAGGC ACCTGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCTA ACATCAAGCAGGACGGATCTGAAAAATAT TATGTAGATTCTGTGAAGGGGGGGGTTTACC ATCTCAAGGGATAATGCCAAAAAACTCTTTG TATTTACAGATGAACTCTCTTCGAGCCGAG GACACCGCCGTTTACTACTGTGCCCGAGA TCTATGGTGGAATGACCAGGCTCACTATT ATGGAATGGA
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VL (оптимизиро	189		TCTTACGAGCTCACCCAGCCACCCTCAGTG TCAGTGAGCCCTGGCCAAACAGCTCGCATC ACCTGTTCAGGTGACGCCTTTCCAAATCA GTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAACCCGG

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
ванный по nt- кодонам)			CCAGGCACCCGTTATGCTCATCTACAAAGA TTCTGAGCGGCCATCCGGTATCCCCGAACG CTTTTTCGGAAGCTCCAGTGGGACTACAGT TACACTTACTATCCGGGGAGTGCAAGCTGA AGATGAGGCCGACTATTATTGCCAGAGCG CAGACTCCTCAGGCACAGTGTTTGGGGGC
SARS-CoV-2 S315-v2 mAb VL (aa)	190		GGGACTAAACTAACTGTGCTG SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDAFPNQYA YWYQQKPGQAPVMLIYKDSERPSGIPERFFGS SSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSGT VFGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S315-v2 mAb VL (nt-wt)	191		tcctatgagctgacacagccacccteggtgtcagtgtccccaggacag acggccaggatcacctgctctggagatgcattcccaaaccaatatgct tattggtaccagcagaagccaggccag
SARS-CoV-2 S315-v2 mAb VL (оптимизиро ванный по nt- кодонам)	192		TCCTACGAGCTCACCCAGCCCCCCTCAGTCT CTGTGTCTCCTGGACAGACAGCCAGAATCA CCTGCTCGGGAGATGCTTTTCCCAACCAA TACGCCTACTGGTACCAACAGAAACCAGGT CAGGCGCCTGTCATGCTGATTTATAAAGAC TCAGAGCGGCCTTCAGGAATTCCCGAAAGA TTCTTCGGGAGTTCAAGCGGAACTACCGTG ACCTTAACCATAAGCGGGGTGCAGGCCGAA GATGAAGCAGACTATTATTGCCAGAGTGC CGATAGTAGTGGCACAGTCTTTGGGGGGGG GGACAAAGCTGACAGTACTC
SARS-CoV-2 mAb CL	193		GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN

Описание	CEO T	
последовател	SEQ II	Последовательность
ьности	NO.	
IgLC*01		NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
		TVEKTVAPTECS
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFS<u>N</u>
SARS-CoV-2		YFM <u>T</u> WVRQAPGKGLEWVAN IKQDGSEK YY
S315-v3 mAb	194	VDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT
VH (aa)		AVYYC ARDLWWNDQAHYYGMDV WGQGT
, ,		TVTVSS
SARS-CoV-2		
S315-v3 mAb	195	GFTFSNYF
CDRH1 (aa)		
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFS<u>N</u>
SARS-CoV-2		YWM <u>T</u> WVRQAPGKGLEWVAN IKQDASEK Y
S315-v4 mAb	196	YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED
VH (aa)		TAVYYC ARDLWWNDQAHYYGMDV WGQG
		TTVTVSS
SARS-CoV-2		
S315-v4 mAb	197	IKQDASEK
CDRH2 (aa)		
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFS<u>N</u>
SARS-CoV-2		YWM <u>T</u> WVRQAPGKGLEWVANIKQEGSEKY
S315-v5 mAb	198	YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED
VH (aa)		TAVYYC ARDLWWNDQAHYYGMDV WGQG
		TTVTVSS
SARS-CoV-2		
S315-v5 mAb	199	IKQEGSEK
CDRH2 (aa)		
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN
SARS-CoV-2		YW MTWVRQAPGKGLEWVAN IKQDGSEK Y
S315-v6 mAb	200	YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED
VH (aa)		TAVYYC ARDLFWNDQAHYYGMDV WGQGT
		TVTVSS

Описание последовател ыности	SEQ ID	Последовательность
SARS-CoV-2 S315-v6 mAb CDRH3 (aa)	201	ARDLFWNDQAHYYGMDV
SARS-CoV-2 S315-v7 mAb VH (aa)	202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YWMTWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKY YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDLWFNDQAHYYGMDVWGQGT TVTVSS
SARS-CoV-2 S315-v7 mAb CDRH3 (aa)	203	ARDLWFNDQAHYYGMDV
Тяжелая цепь IgHG1*01 Fd SARS-CoV-2 (aa)	204	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC
Легкая цепь IgKC*01 SARS-CoV-2 (aa)	205	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Линкер (аа)	206	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
Линкер (аа)	207	GSGKPGSGEG
Линкер (аа)	208	GKPGSGEG
Линкер (аа)	209	SGKPGSGE
Линкер (аа)	210	ВРХХХZ, где каждый Х независимо

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
		представляет собой глицин (G) или серин (S), В представляет собой положительно заряженную аминокислоту, а Z представляет собой глицин (G) или отрицательно заряженную аминокислоту
Линкер (аа)	211	(GxS)у, где х равен 1-10, а у равен 1-10
Линкер (аа)	212	GGGGSGGGGGS
Линкер (аа)	213	GGGGSGGGSGGGSGGGGS GGGSGGGSGGGSGGGGS
Линкер (аа)	214	GSTSGGGSGGGSG
Линкер (аа)	215	EGKSSGSGSESKVD
Линкер (аа)	216	KESGSVSSEQLAQFRSLD
Линкер (аа)	217	GGGGS
SARS-CoV-2 S309-scFab (H-L) (aa)	218	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSGGGSGGGS GGGSGGGGGGGGGGGGGG
SARS-CoV-2	210	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
S309-scFab	219	LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
(L-H) (aa)			SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT
			FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
			SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
			ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
			ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGGGGG
			SGGGGSGGGSGGGSGGGG
			SGGGGSGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
			VSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPGQGLEWMG
			WISTYNGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTG
			YMELRRLRSDDTAVYYC ARDYTRGAWFGE
			SLIGGFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
			PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
			GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
			LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY
			AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT
SARS-CoV-2			AVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQG
S309-scFv	220		TLVTVSSGGGGSGGGGGGEIVLTQSPGT
(VH-VL) (aa)			LSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKP
			GQAPRLLIY GAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTL
			TISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEI
			K
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
			LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS SRATGIPDRFSG
			SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT
SARS-CoV-2			FGGGTKVEIKGGGGSGGGGGGGGQVQLV
S309-scFv	221		QSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISW
(VL-VH) (aa)			VRQAPGQGLEWMGW ISTYNGN TNYAQKFQ
			GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY
			CARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVT
			VSS

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
SARS-CoV-2 S309-scFv (VH-VL)- (VH-VL) (aa)	222		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEI KGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQA PGQGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQGRVT MTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARD YTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGSGGSGVQLVQSGA TLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VH-VL)- (VL-VH) (aa)	223		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEI KGGGGSGGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			STTTGYMELRRLRSDDTAVYYC ARDYTRGA
			WFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
			LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG
			SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT
			FGGGTKVEIKGGGGSGGGGGGGGQVQLV
			QSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISW
			VRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQ
CARCOMA			GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY
SARS-CoV-2			CARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVT
S309-scFv-	224		VSSGGGGSGGGSGGGSQVQLVQS
(VL-VH)-			GAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVR
(VH-VL) (aa)		QAPGQGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQGR	
		VTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCA	
		RDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS	
		GGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE	
		RATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLL	
		IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE	
		DFAVYYC QQHDTSLT FGGGTKVEIK	
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
		LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG	
		SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT	
		FGGGTKVEIKGGGGSGGGGGGGGQVQLV	
SARS-CoV-2			QSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISW
S309-scFv-			VRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQ
(VL-VH)-	225		GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY
(VL-VH)- (VL-VH) (aa)		CARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVT	
		VSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQSP	
			GTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQ
			KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF
		TLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTK	
			VEIKGGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAEV

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
		KKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPG
		QGLEWMGWISTYNGNTNYAQKFQGRVTMT
		TDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYT
		RGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT
		SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYQGNTN
		YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD
		DTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWG
		QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
		ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
SARS-CoV-2		AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
S309-scFab-	226	HKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGGGGGGGGG
(H-L) v1.1	220	GSGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
(aa)		GSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS
		QTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
		GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ
		QHDTSL TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
		EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
		ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
		DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
		LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG
		SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT
		FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SARS-CoV-2		SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
S309-scFab-	227	ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
(L-H) v1.1	221	ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGGGGG
(aa)		SGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGG
		SGGGGGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVK
		VSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMG
		WISTYQGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTG
		YMELRRLRSDDTAVYYC ARDYTRGAWFGE

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность SLIGGFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
			PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VH-VL) v1.1 (aa)	228		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYQGNTN YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTK VEIK
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VL-VH) v1.1 (aa)	229		EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISTYQGNTNYAQKFQ GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY CARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VH-VL)- (VH-VL) v1.1 (aa)	230		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT SYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYQGNTN YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGFDNWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTK VEIKGGGGSGGGGSGGGSGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWV

последовател	SEQ	ID	
	NO.		Последовательность
ьности			
			RQAPGQGLEWMGWISTYQGNTNYAQKFQG
			RVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYC
			ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WGQGTLVTV
			SSGGGGGGGGGGGEIVLTQSPGTLSLSP
			GERATLSCRAS QTVSSTS LAWYQQKPGQAPR
			LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE
			PEDFAVYYC QQHDTSLT FGGGTKVEIK
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPF T
			SYG ISWVRQAPGQGLEWMGW ISTYQGNT N
			YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD
			DTAVYYC ARDYTRGAWFGESLIGGFDN WG
			QGTLVTVSSGGGGSGGGGGGGEIVLTQS
			PGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQ
SARS-CoV-2			KPGQAPRLLIY GAS SRATGIPDRFSGSGSGTDF
S309-scFv-			TLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTK
(VH-VL)-	231		VEIKGGGGSGGGSGGGSEIVLTQS
(VL-VH) v1.1			PGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQ
(aa)			KPGQAPRLLIY GAS SRATGIPDRFSGSGSGTDF
			TLTISRLEPEDFAVYYC QQHDTSLT FGGGTK
			VEIKGGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAEV
			KKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPG
			QGLEWMGW ISTYQGNT NYAQKFQGRVTMT
			TDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYT
			RGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
SARS-CoV-2			LAWYQQKPGQAPRLLIY GAS SRATGIPDRFSG
SARS-Cov-2 S309-scFv-			SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT
	232		FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGSQVQLV
			QSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISW
(VH-VL) v1.1			VRQAPGQGLEWMGW ISTYQGNT NYAQKFQ
(aa)			GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY
			CARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVT

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
Впости			VSSGGGSGGGSGGGSGVQLVQS
			GAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVR
			QAPGQGLEWMGWISTYQGNTNYAQKFQGR
			VTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCA
			RDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS
			GGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE
			RATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE
			DFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK
			EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTS
			LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG
			SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLT
			FGGGTKVEIKGGGGSGGGGGGGGQVQLV
			QSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISW
			VRQAPGQGLEWMGWISTYQGNTNYAQKFQ
SARS-CoV-2			GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY
S309-scFv-			CARDYTRGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVT
(VL-VH)-	233		VSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQSP
(VL-VH) v1.1			GTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQ
(aa)			KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF
			TLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTK
			VEIKGGGGSGGGSGGSQVQLVQSGAEV
			KKPGASVKVSCKAS GYPFTSYG ISWVRQAPG
			QGLEWMGW ISTYQGNT NYAQKFQGRVTMT
			TDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYT
			RGAWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2			DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYS
S300-v14	234		SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESG
mAb VL	234		VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC Q
(VK) (aa)			QYYSAPGIT FGQGTRLEIK
SARS-CoV-2 S300-v14	235		QSVLYSSNNKNY

Описание последовател ьности	SEQ I	D	Последовательность
mAb CDRL1			
(aa)			
SARS-CoV-2			
S300-v14	236		WAS
mAb CDRL2			1,122
(aa)			
SARS-CoV-2			
S300-v14	237		QQYYSAPGIT
mAb CDRL3	237		QQTTSALGIT
(aa)			
			GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCA
			CTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
		ATCAACTGTAAGTCCAGC CAGAGTGTTTTA	
		TACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGC	
SARS-CoV2		TTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCC	
S300-v14	238		TAAGCTGCTCATTTCCTGGGCTTCTACCCG
mAb VL	238		GGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGG
(VK) (nt)			CAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC
			CATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC
			AGTTTATTACTGT CAACAATATTATAGTGC
			TCCCGGGATCACCTTCGGCCAGGGGACAC
			GACTGGAGATTAAAC
			QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVTSG
SARS-CoV2			SYY WSWIRQPPGKGLEWIGY MYYSGS TNYN
S307 mAb	239		PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV
VH (aa)			YYC ARAGCTGITCLRYDYYYGLDV WGQGT
			TVTVSS
SARS-CoV2			
S307 mAb	240		GGSVTSGSYY
CDRH1 (aa)			
SARS-CoV2	241		MYYSGST

Описание		
последовател	SEQ ID	Последовательность
ьности	NO.	
S307 mAb		
CDRH2 (aa)		
SARS-CoV2		
S307 mAb	242	ARAGCTGITCLRYDYYYGLDV
CDRH3 (aa)		
SARS-CoV2		EIVLTQSPGTLSLSPGKRATLSCRASQSVSSSY
SARS-COV2	243	LAWYQQRPGQAPRLLIY GAS SRAAGIPDRFS
	243	GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSS
VL(Vκ) (aa)		WTFGQGTKVEIK
SARS-CoV2		
S307 mAb	244	QSVSSSY
CDRL1 (aa)		
SARS-CoV2		
S307 mAb	245	GAS
CDRL2 (aa)		
SARS-CoV2		
S307 mAb	246	QQYGSSSWT
CDRL3 (aa)		
		CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG
		ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT
		CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAC
		CAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCC
		GGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGG
SARS-CoV2		ATTGGGTATATGTATTACAGTGGGAGCAC
S307 mAb	247	CAATTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGT
VH (nt)		CACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
		GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCT
		GCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAG
		GGCAGGTTGTACTGGTATCACCTGCTTA
		CGTTACGACTACTACGGTCTGGACG
		TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
		CCTCA
		GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC
		CTGTCTTTGTCTCCAGGGAAAAGAGCCACC
		CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAG
		CAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAGCAGA
SARS-CoV2		GACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT
S307 mAb	248	ATGGTGCATCCAGCAGGGCCGCTGGCATC
$VL(V\kappa)$ (nt)	240	CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG
VL(VK) (III)		ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG
		GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT
		CAGCAGTATGGTAGCTCATCGTGGACGT
		TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
		C
		CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG
		GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
		TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTTACC
		AGTTATGGT ATCAGCTGGGTGCGACAGGC
		CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
SARS-CoV-2		GATCAGCACTTACAATGGTAACACAAATT
S309-v1 mAb	249	ATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCA
VH (nt)		TGACCACAGACACATCCACGACCACAGGCT
		ACATGGAGCTGAGGAGCTGAGATCTGACG
		ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATT
		ATACTCGTGGTGCTTGGTTCGGGGAGTC
		ATTGATAGGGGGCTTTGACAACTGGGGCC
		AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
		GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC
SARS-CoV-2		CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
S309-v13	250	CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTGTTAGC
mAb VL(VK)		AGCACCTCCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
(nt)		CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
		GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			GACAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACA
			GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
			CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC
			AGCATGATACCTCACTCACTTTCGGCGGAG
			GGACCAAGGTGGAGATCAAAC
			GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTA
			ATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC
			ATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTAC
			GGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAA
			CGACCCCGCCCATGACGTCAATAATGACG
			TATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT
			TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTA
			CGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAA
	251	GTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT	
		GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGG	
		CATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC	
		TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG	
Промотор			TCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTG
CMV (nt)		GCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT	
		TGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCC	
		CATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCA	
		CCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCG	
			TAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGG
			CGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATAT
			AAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGAT
			CGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGA
		CCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAG	
		CCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAAC	
		GCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAG	
		TACCGCCTATAGAGTCTATAGGCCCACCCC	
			CTTGGCTTCGTTAG
Сигнальный	252		ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAG

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
пептид (nt)		TAGCAACTGCAACCGGTGT
Сигнальная		AACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACA
последовател		AATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAA
ьность	253	ATAAAGCATTTTTTCACTGCATTCTAGTTG
полиаденили		TGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTAT
рования (nt)		CATGTCTGGATC
		GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT
		CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG
		AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC
		TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG
SARS-CoV-2		AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
	254	TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG
Легкая цепь	234	CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
IgKC*01 (nt)		CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA
		AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC
		ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
		GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
		GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC
		CTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
		GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG
		GACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGTCTCG
		TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
SARS-CoV-2		CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG
СН1-СН3	255	GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG
G1m17;	255	TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
IgG1*01 (nt)		ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA
		ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
		AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA
		CCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
		CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA
		AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA TAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTTCTCCCTCTA ATGA
Сигнальный пептид (aa)	256		MGWSCIILFLVATATG
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1- CH3 G1m17; IgGHG1*01 LS; GAALIE; сигнальный пептид (пt- CO)	257		atggctgtcctgtatcatcctgttcctggtcgccacagccaccggagt gcacagccaagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaag cccggcgctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatcctttta ccagctacggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctg gaatggatgggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgc ccagaagttccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaac caccggctacatggaactgaggcggctgagaagcgacaaccgcc gtgtactactgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgag agcctgatcggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgac agtgtctagcgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggcccttct

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			agcaagtctacaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaa ggactacttccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccct gacaagcggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcc tgtatagcctgagcagcgtggtcaccgtgaaccacaagcctgcagcagcggca acacagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaagg tggataagaaggtggaacctaagagctgcgacaaaaacacacac
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1- CH3 G1m17; IgGHG1*01 LS; GAALIE; (nt-CO)	258		caagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaagcccggcg ctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatccttttaccagctac ggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctggaatggat gggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgcccagaagtt ccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaaccaccggct acatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactac tgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgagagcctgatc ggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgacagtgtctag cgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggccccttctagcaagtct acaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaaggactactt ccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccctgacaagc ggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcctgtatagc

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
			ctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcctgggaacacaga
			cctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaaggtggataa
			gaaggtggaacctaagagctgcgacaaaacacacacatgccctccat
			gtcctgctccagagctgctggccggccccagcgtttttctgttcccccc
			aaacctaaagacaccctgatgatcagcagaacccctgaggtgacctgt
			gtggtggtggacgtgtcccacgaagatcctgaggtgaagttcaactggt
			acgtggatggatggaagtgcacaacgccaagaccaaacctagagaa
			gagcagtacaacagcacatatagagtcgtgtccgtgcttacagtgctgc
			accaggactggctgaatggaaaggaatacaagtgcaaggtgtccaac
			aaggccctgcctctgcctgaggagaagacaatctctaaagccaaggg
			ccaacctcgggaacctcaggtgtacacactgcccccagccgggacg
			agetgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttcta
			ccctctgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccaacctgaga
			acaactacaagaccaccctccagtgctggacagcgacggcagcttct
			tcctgtacagcaagctgaccgttgacaagtccagatggcagcagggca
			acgtgttcagctgtagcgtcctgcacgaggccctgcattctcactacacc
			cagaagagcctgtccctcagccctggcaagtga
			atgggctggtcctgtatcatcctgttcctggtcgccacagccaccggagt
			gcacagccaagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaag
			cccggcgctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatcctttta
SARS-CoV-2			ccagctacggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctg
S309-v1.1			gaatggatgggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgc
mAb CH1-			ccagaagttccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaac
CH3 G1m17;			caccggctacatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgcc
IgGHG1*01	259		gtgtactactgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgag
LS;			agcctgatcggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgac
сигнальный			agtgtctagcgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggccccttct
пептид (nt-			agcaagtctacaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaa
CO)			ggactacttccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccct
			gacaageggegtgeacacetteecagetgtgetgeagageageggee
			tgtatagcctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcctggga
			acacagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaagg

Описание последовател ьности	SEQ NO.	ID	Последовательность
BIIGETH			tggataagaaggtggaacctaagagctgcgacaaaacacacac
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1- CH3 G1m17; IgGHG1*01 LS (nt-CO)	260		actacacccagaagagcctgtccctcagcctggcaagtga caagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaagcccggcg ctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatccttttaccagctac ggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctggaatggat gggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgcccagaagtt ccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaaccaccggct acatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactac tgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgagaggcctgatc ggcggcttcgacaactggggccagggacacctggtgacagtgtctag cgcttctaccaaagggcccttctgtctttcctctggccccttctagcaagtct acaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaaggactactt ccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccctgacaagc ggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcctgtatagc ctgagcagcgtggtcaccgtggccagcagcagcagcggcctgtatagc ctgagcagcgtggtcaccgtgccagcagcagcagcagcggctgtatagc ctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcagcagcagcagcagcag cctacatctgcaacgtgaaccacaaagccttctaataccaaggtggataa gaaggtggaacctaagagctgcgacaaaaacacacacaca

Описание последовател ьности	SEQ ID	Последовательность
		gtggtggtggacgtgtcccacgaagatcctgaggtgaagttcaactggt
		acgtggatggatggaagtgcacaacgccaagaccaaacctagagaa
		gagcagtacaacagcacatatagagtcgtgtccgtgcttacagtgctgc
		accaggactggctgaatggaaaggaatacaagtgcaaggtgtccaac
		aaggccctgcctgccctatcgagaagacaatctctaaagccaagggc
		caacctcgggaacctcaggtgtacacactgcccccagccgggacga
		gctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctac
		ccctctgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccaacctgagaa
		caactacaagaccaccctccagtgctggacagcgacggcagcttctt
		cctgtacagcaagctgaccgttgacaagtccagatggcagcagggca
		acgtgttcagctgtagcgtcctgcacgaggccctgcattctcactacacc
		cagaagagcctgtccctcagccctggcaagtga
		tgggctggtcctgcatcatcctgttcctggtggccacagccaccggcgt
		gcacagegagategteetgacacagageceeggeacactgageetet
		ccccaggcgagcgggctacactgtcttgtagagcttctcagaccgtgtc
		cagcaccagcctggcctggtatcagcagaaacctggccaggccccta
Легкая цепь		gactgctgatctacggcgccagcagcagcagcagcaccggcatccctgat
S309-v13		agattcagcggcagcggatctggaaccgacttcaccctgaccatcagc
k1m3;		cggctggaacccgaggactttgccgtgtactactgccagcaacacgac
IgKC*01;	261	accagcetgacetteggeggeggaacaaaggtggaaatcaagagaac
сигнальный		cgtggccgccctagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagct
пептид (nt-		gaagageggtacagettetgtggtgtgeetgetgaacaacttetaceeg
CO)		cgggaagccaaggtgcagtggaaggtggacaacgcctgcagagcg
		gcaacagccaggagagcgtgacagagcaggacagcaaggacagca
		cctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgag
		aagcacaaggtgtacgcctgtgaagtgacccaccagggcctgtctagc
		cctgtgaccaagtcttttaacagaggcgagtgctga
Легкая цепь		Gagatcgtcctgacacagagccccggcacactgagcctctccccagg
S309-v13		cgagcgggctacactgtcttgtagagcttctcagaccgtgtccagcacc
k1m3;	262	agcetggcetggtatcagcagaaacetggceaggcecetagactgctg
IgKC*01; (nt-		atctacggcgccagcagcagcagcaccggcatccctgatagattcagc
CO)		ggcagcggatctggaaccgacttcaccctgaccatcagccggctgga

Описание последовател ьности	SEQ ID NO.	Последовательность
Сигнальный пептид (nt-	263	acccgaggactttgccgtgtactactgccagcaacacgacaccagcct gaccttcggcggcggaacaaaggtggaaatcaagagaaccgtggcc gccctagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagc ggtacagcttctgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccgcgggaag ccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacag ccaggagagcgtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacag cctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgtgaagtgacccaccagggcctgtctagccctgtg accaagtcttttaacagaggcgagtgctga Atgggctggtcctgcatcatcctgttcctggtggccacagccaccggc
СО) Сигнальный пептид (аа)	264	MGWSCIILFLVATATGVHS
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 LS без С-конца Lys (aa)	265	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPG
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 LS GAALIE без C-конца Lys (aa)	266	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTIS

Описание последовател	SEQ NO.	ID	Последовательность						
ьности									
			KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL						
			VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD						
			SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE						
			ALHSHYTQKSLSLSPG						
			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFT						
Voyaguayaya			SYGISWVRQAPGQGLEWMGX ₁ ISTYX ₂ X ₃ NTN						
Консенсусна			YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD						
Я			DTAVYYC ARDYTRGAX₄FGESLIGGFDN WG						
последовател	267		QGTLVTVSS						
ьность			Где X_1 представляет собой W , F или $Y;\ X_2$						
SARS-CoV-2			представляет собой N, Q, L или Т; X_3						
S309 VH			представляет собой G, S, A или Q; X ₄						
			представляет собой W, F или Y						

Примеры

Пример 1

Моноклональные антитела человека, которые связывают спайк-белок SARS-CoV-2

В-клетки донора с предыдущей инфекцией SARS-CoV отсортировали и иммортализовали EBV (вирус Эпштейна — Барр) и подвергали скринингу в 384-луночных планшетах (способ, описанный в европейском патенте EP1597280B1, который включен в настоящий документ посредством ссылки).

Через две недели после иммортализации супернатанты иммортализованных В-клеток тестировали на связывание антитела со спайк-белком SARS-CoV-2 ("S") с помощью способа проточной цитометрии. Вкратце, клетки ExpiCHO трансфицировали S-белком SARS-CoV-2 (штамм BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019) или пустой плазмидой в качестве отрицательного контроля. Были идентифицированы четырнадцать моноклональных антител, которые связывают SARS-CoV-2 S, и были названы как SARS-CoV-2 S300 через SARS-CoV-2 S312 и SARS-CoV-2 S315 соответственно. Данные связывания для SARS-CoV-2 S300 через SARS-CoV-2 S310 показаны на фиг. 4A и 4B (на этих фигурах антитела обозначены как «S300»-«S310» соответственно). Графики, демонстрирующие положительное связывание, обозначены рамками.

Аминокислотные последовательности 3 областей, определяющих комплементарность тяжелой цепи (CDR) и легкой цепи (L) CDR3 некоторых из этих антител, наряду с процентной идентичностью последовательностей гена вариабельной области зародышевой линии (IMGT; imgt.org), представлены в таблице 3.

Таблица 3

mAb	Дата	VH (%	Длина	Последо	VL (%	Последов	SAR	SARS	Спец
	взяти	иденти	HCDR	вательно	иденти	ательност	S-	-CoV-	ифич
	Я	чности	3	сть	чности	ь LCDR3	CoV	2	ность
	образ)		HCDR3)				
	ца								
	крови								
S30	2013	VH1-	20	ARDYT	VK3-	QQHDTS	+	+	RBD
9		18		RGAWF	20	LT (SEQ			
		(97,22)		GESLIG	(97,52)	ID			
				GFDN		NO:171)			
				(SEQ ID					
				NO:108)					
S31	2013	VH3-7	17	ARDLW	VL3-25	QSADSS	+	+	RBD
5		(97,92)		WNDQ	(97,57)	GTV			
				AHYYG		(SEQ ID			
				MDV		NO:185)			
				(SEQ ID					
				NO:181)					
S30	2013	VH3-	17	ARERD	VK1-5	QQYDTY	+	+	RBD
3		23		DIFPMG	(97,49)	SWT			
		(90,28)		LNAFDI		(SEQ ID			
				(SEQ ID		NO:70)			
				NO:66)					
S30	2013	VH3-	14	ARGDS	VK1-	QQSYVS	+	+	RBD
4		13		SGYYY	39	PTYT			
		(97,89)		YFDY	(93,55)	(SEQ ID			
				(SEQ ID		NO:86)			
				NO:82)					

S30	2013	VH1-	16	ASDYD	VK3-	QQRSNW	+	+	Не по
6		18		FSSGY	11	PPGCS			RBD
		(95,49)		YHSFD	(98,92)	(SEQ ID			
				Y (SEQ		NO:94)			
				ID					
				NO:90)					
S31	2013	VH1-	19	ATRTY	VL2-23	CSYAGS	+	+	Не по
0		69		DSSGY	(97,57)	DTVI			RBD
		(92,71)		RPYYY		(SEQ ID			
				GLDV		NO:162)			
				(SEQ ID					
				NO:158)					

Пример 2 Связывание антител с RBD SARS-CoV-2 с использованием Octet

Биосенсоры стрепавидина (Pall ForteBio) использовали для иммобилизации антитела к Strep Tag II при 3 мкг/мл (клон 5A9F9, биотин, LabForce AG, Muttenz CH) после этапа гидратации в течение 10 минут с кинетическим буфером (КВ; 0,01% BSA без эндотоксинов, 0,002^ Tween-20, 0,005% NaN3 в PBS). Затем RBD SARS-CoV-2 с Strep Tag II (полученный собственными силами) загружали в течение 6 мин в концентрации 4 мкг/мл в КВ. Антитела из супернатанта В-клеток оставляли ассоциироваться в течение 1620 секунд (27 минут). Для наблюдения за диссоциацией сенсоры перемещали из раствора антитела в КВ и контролировали диссоциацию антител.

"S303" mAb содержит аминокислотные последовательности S303-v1 VH и VL, представленные в таблице 2 (SEQ ID NO:63 и 67, соответственно). "S309" mAb содержит аминокислотные последовательности S309-v1 VH и S309-v13 VL, представленные в таблице 2 (SEQ ID NO: 105 и 168, соответственно). Аллели, кодирующие SEQ ID NO:109 и 147-150 из В-клетки S309, определяли как непродуктивные; SEQ ID NO:168 представляет собой продуктивный аллель.

Сравнение кривых связывания для мАт S303 и S309 с RBD SARS-CoV-2 (фиг. 1A и 1B) указывает на то, что S303 имеет как более высокую скорость ассоциации, так и более высокую скорость диссоциации, чем S309, что позволяет предположить, что S309 может связываться с RBD SARS-CoV-2 с более высокой аффинностью.

Пример 3

Оценка связывания антител с RBD SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 с использованием Octet

Если контекст явно не указывает на иное (например, что антитела присутствовали в супернатанте В-клеток или использовали фрагмент Fab антитела), антитела по настоящему изобретению описаны в этом и последующих примерах как рекомбинантно экспрессированные IgG1 человека, в некоторых случаях с аминокислотными мутациями в Fc, как описано в настоящем документе.

Аффинность связывания трех перекрестно-реактивных рекомбинантных антител к SARS-CoV/SARS-CoV-2 (S303 rIgG1, S304 rIgG1, S309 rIgG1) и двух специфических антител к SARS-CoV-1 (S109 rIgG1, S230 rIgG1) исследовали с помощью биослойной интерферометрии (BLI) с использованием Octet. Аффинность измеряли путем иммобилизации антитела на сенсорах и сенсорах погружения в лунки, содержащие различные концентрации RBD.

Кинетику связывания антитела с RBD регистрировали во время фазы ассоциации, после чего датчики погружали в буфер без антитела для наблюдения кинетики отделения антитела от RBD во время фазы диссоциации. Кратко, биосенсоры белка А (Pall ForteBio) использовали для иммобилизации рекомбинантных антител при 2,7 мкг/мл в течение 1 минуты, после этапа гидратации в течение 10 минут с помощью буфера для кинетического анализа (КВ; 0,01% BSA без эндотоксинов, 0,002^ Tween-20, 0,005% NaN3 в PBS). Кривые ассоциации регестрировали в течение 5 минут путем инкубации сенсоров, покрытых антителами, с различными концентрациями RBD SARS-CoV-1 (Sino Biological) или RBD SARS-CoV-2 (полученный собственными силами в клетках Ехрі-СНО; остатки 331-550 спайк-белка из ВеtаCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947). Самая высокая протестированная концентрация RBD составляла 10 мкг/мл, затем серийно разбавляли 1:2,5 с. Диссоциацию регистрировали в течение 9 минут, перемещая сенсоры в лунки, содержащие КВ. Аффинности, представленные значениями КD, рассчитывали с использованием глобальной модели соответствия (Octet). Использовали оборудование Octet Red96 (ForteBio).

На фиг. 6A-6E показаны кривые ассоциации и диссоциации для антител с использованием наивысшей испытанной концентрации RBD (10 мкг/мл). Переключение с раствора RBD на буфер индицируется вертикальной пунктирной линией. Тестировали три перекрестно-реактивных антитела (S303 rIgG1, S304 rIgG1 (VH c SEQ ID NO:79, VL c SEQ ID NO:73), S309 rIgG1 (VH c SEQ ID NO:105, VL c SEQ ID NO:168) и два специфических антитела к SARS-CoV-1 (S230 и S109). Все антитела продемонстрировали сильное связывание с RBD SARS-CoV-1. S230 и S109 не связывались с RBD SARS-CoV-2.

Связывание S303 rIgG1, S304 rIgG1 и S309 rIGg1 с RBD SARS-CoV-2 находилось в диапазоне от наномолярного до субпикомолярного, причем S309 rIgG1 демонстрировал наивысшую аффинность. Значения KD указаны под графиками на фиг. 6A-6E. Значения KD представляют собой оценки (KD составляет менее 1,0×10⁻¹²M), если связывание антител очень сильное, а диссоциация медленная. Точное значение KD для S309 rIgG1 не может быть измерено с помощью этого анализа, поскольку диссоциация была слишком медленной.

Пример 4

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2

Некомпетентные к репликации вирусы, псевдотипированные геном SARS-CoV-2 (изолят BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019; кат. № MN908947), была получена с использованием способов, описанных ранее (Temperton NJ, и др. (2005) Longitudinally profiling neutralizing antibody response to SARS coronavirus with pseudotypes. Emerg Infect Dis 11(3):411–416). Вкратце, клетки НЕК293Т/17 котрансфицировали S-экспрессирующей плазмидой S-SARS-CoV-2 (phCMV1, Genlantis) и вектором комплементарного репортерного гена вирусного генома pNL4-3. Luc+E-R+. Для измерения нейтрализации вирионов, кодирующих люциферазу, псевдотипированных S-белком SARS-CoV-2, как описано ранее, использовали одноцикловый анализ инфекционности (Temperton NJ, и др. (2007) A sensitive retroviral pseudotype assay for influenza H5N1-neutralizing antibodies. Influenza Other Respi Viruses 1(3):105–112.). Вкратце, соответствующие разведения супернатантов культуры, содержащих вирион, предварительно инкубировали при 37 °C в течение 1 часа с антителами в различных концентрациях, а затем смеси вируса и mAb добавляли к клеткам Vero E6, которые были посеяны за день до инфекции. Затем клетки лизировали реагентом Steady-Glo (Promega, E2520), и относительные единицы люминесценции (RLU) в клеточных лизатах определяли на микропланшетном ридере с люминометром (Synergy H1 Hybrid Multi-Mode Reader; Biotek). Снижение инфективности определяли путем сравнения RLU в присутствии и отсутствии антитела и выражали в процентах нейтрализации.

Антитела S300-v1 (VH: SEQ ID NO:1; VL: SEQ ID NO:5), S301, S302, S303-v1 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:83), S306 (VH SEQ ID NO:87; VL SEQ ID NO:91), S307 (VH SEQ ID NO:239; VL SEQ ID NO:243), S308-v1, S309 (содержащая последовательность VH S309-v1, представленную в SEQ ID NO: 105, и последовательность VL S309-v13, представленную в SEQ ID NO: 168) и S310 тестировали на эффект нейтрализации (таблица 4, фиг. 2A). Антитела SARS-CoV-2 S300-v1 и SARS-CoV-2 S309 нейтрализовали инфекцию SARS-CoV-2 (фиг. 2A и 2B).

Разведение	S300	S301	S302	S303	S304	S306	S307	S308	S309	S310
2	93	-31	-47	6	-21	-19	36	-46	65	-4
6	94	10	6	5	25	15	5	19	11	-15
18	75	21	-16	2	-22	- 9	2	32	-29	-15
54	-41	7	-60	12	7	6	32	16	14	-6

Таблица 4. Процент нейтрализации инфекции антителами (серия титрования)

Дополнительные анализы нейтрализации проводили с использованием плазмы от выживших пациентов после SARS CoV-1 и антител SARS-CoV-2 S309, S311, S312, S303-v1 (rIgG1), S304 (rIgG1), S306 (rIgG1), S310 (rIgG1) и S315 (фиг. 3A-3I). На фиг. 3A показана нейтрализующая активность донорской плазмы SARS-CoV. На фиг. 3B-3D и 3I показана нейтрализующая активность супернатанта из В-клеток, продуцирующих S309, S311, S312 и S315, соответственно. На фиг. 3E-3H показана нейтрализующая активность рекомбинантного антитела в различных концентрациях. Используя этот анализ, супернатант, содержащий антитело S309, S311, S312 или S315, нейтрализует инфекцию SARS-CoV-2.

Дополнительные анализы нейтрализации проводили с использованием антител S303, S304, S306, S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), S310 и S315. На фиг. 13 показана нейтрализующая активность этих антител в различных концентрациях против MLV, псевдотипированного SARS-CoV-2. В качестве клеток-мишеней использовали DBT-клетки, стабильно трансфицированные ACE2 (DBT-ACE2). На фиг. 34 показана нейтрализующая активность против MLV, псевдотипированного SARS-CoV-1 этими антителами в различных концентрациях. Дополнительные данные нейтрализации для S304, S309, S304 + S309, S315 и S315 + S309 показаны на фиг. 36 и 37.

Пример 5

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2

Оценивали нейтрализующую активность двух кросс-нейтрализующих антител SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, S304 rIgG1 и S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) rIgG1, против вирусов, псевдотипированных SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp).

Использовали вирус мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированный спайк-белком SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp). В качестве клеток-мишеней использовали DBT-клетки, стабильно трансфицированные ACE2 (DBT-ACE2). SARS-CoV-2pp активировали трипсином TPCK (тозилфенилаланилхлорметилкетон) в концентрации 10 мкг/мл.

Активированный SARS-CoV-2pp добавляли к серии разведений антител (начиная с конечной концентрации 50 мкг/мл на антитело, 3-кратное разведение). Антитела тестировали в концентрациях от 50 мкг/мл до 0,02 мкг/мл. Для комбинации S304 rIgG1 и S309 rIgG1 начальные концентрации составляли 50 мкг/мл для каждого антитела, то есть общая начальная концентрация антитела составляла 100 мкг/мл. Клетки DBT-ACE2 добавляли к смесям антитело-вирус и инкубировали в течение 48 часов. Люминесценцию измеряли после аспирации супернатанта клеточной культуры и добавления устойчивого субстрата GLO (Promega).

В этом анализе S309 rIgG1 демонстрировал нейтрализацию IC50 инфекции 0,37 мкг/мл, а S304 rIgG1 демонстрировал IC50 приблизительно 17 мкг/мл. Комбинация этих двух антител продемонстрировала IC50 0,077 мкг/мл. См. фиг. 7 и таблицу 5.

Таблица 5. ІС50 (мкг/мл) антител

	S309	S304	S304 + S309
IC50	0,3707	~16,95	0,07704

Дальнейшие анализы нейтрализации проводили с использованием той же процедуры для рекомбинантных моноклональных антител S309 и S315, по отдельности и в комбинации. В этом анализе S309 демонстрировал IC50 1,091 мкг/мл, а S315 демонстрировал IC50 25,1 мкг/мл. Комбинация обоих этих антител демонстрировала IC50 0,3047 мкг/мл. См. фиг. 23 и таблицу 6.

Таблица 6. ІС50 (мкг/мл) антител и комбинации антител

	S309 + S315	S309	S315
IC50	0,3047	1,091	25,10

Пример 6

Реактивность человеческих моноклональных антител против SARS-CoV и SARS-CoV-2

Реактивность дополнительных человеческих mAb "S311" и "S312" против субъедицы S1 спайк-белка и RBD белка SARS-CoV и SARS-CoV-2 оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

96-луночные планшеты покрывали субъединицей S1 рекомбинантного спайк-белка SARS-CoV-2 (Sino Biological), RBD SARS-CoV-2 (Sino Biological или полученный собственными силами; остатки 331-550 спайка-белка из BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат.

№ MN908947), субъединицей S1 рекомбинантного спайк-белка SARS-CoV Spike S1 (Sino Biological) или SARS-CoV RBD (Sino Biological).

Лунки промывали и блокировали PBS+1%BSA в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем инкубировали с серийно разведенными mAb в течение 1 часа при комнатной температуре. Связанные mAb обнаруживали путем инкубации конъюгированных с щелочной фосфатазой козьих антител против IgG человека (Southern Biotechnology: 2040-04) в течение 1 часа при комнатной температуре и проявляли с помощью 1 мг/мл п-нитрофенилфосфатного субстрата в 0,1 М глициновом буфере (pH 10,4) в течение 30 минут при комнатной температуре. Значения оптической плотности (OD) измеряли при длине волны 405 нм в ридере ELISA (спектрофотометр Powerwave 340/96, BioTek).

Результаты показаны на фиг. 5A (SARS-CoV-2 S311) и фиг. 5B (SARS-CoV-2 S312).

Дальнейшие анализы проводили для исследования реактивности вариантов антител, сконструированных из \$300, \$305 или \$307 к RBD \$ARS-CoV-2 и \$ARS-CoV-1, используя ту же процедуру, описанную выше в этом примере. Результаты показаны на фиг. 38A-38D. Антитело "\$300 V4-rIgG1", как показано на фиг. 38C, содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность \$EQ ID NO:1, и VL (Vк), содержащий аминокислотную последовательность \$EQ ID NO:234. Антитело "\$307 V3-rIgG1", как показано на фиг. 38D, содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность \$EQ ID NO: 239, и VL (Vк), содержащий аминокислотную последовательность \$EQ ID NO: 239, и VL (Vк), содержащий аминокислотную последовательность \$EQ ID NO: 243.

Пример 7

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью S309 и S315

Определяли нейтрализующую активность рекомбинантных антител S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) rIgG1-MLNS и S315 rIgG1-MLNS против вирусов, псевдотипированных SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp). Эти рекомбинантные антитела содержали мутации M428L и N434S в домене Fc (см., например, Zalevsky и др., Nat. Biotechnol. 28(2):157-159 (2010); эта комбинация мутаций Fc также упоминается как "MLNS" или "LS" в настоящем описании, в том числе на фигурах).

Использовали вирус мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированный спайк-белком SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp). В качестве клеток-мишеней использовали DBT-клетки, стабильно трансфицированные ACE2 (DBT-ACE2). SARS-CoV-2pp активировали трипсином TPCK в концентрации 10 мкг/мл. Активированный SARS-CoV-2pp добавляли к серии разведений тестируемого антитела. Клетки DBT-ACE2 добавляли к смесям

антитело-вирус и инкубировали в течение 48 часов. Люминесценцию измеряли после аспирации супернатанта клеточной культуры и добавления устойчивого субстрата GLO (Promega). Сигнал люциферазы инфицированных клеток использовали для расчета процента нейтрализации по сравнению с контролем без антител.

S309 rIgG1 MLNS ("S309-rIgG1-LS" на фиг. 9) демонстрировало IC50 нейтрализации инфекции, составляющей приблизительно 3,9 нМ, а S315 rIgG1 MLNS ("S315-rIgG1-LSv1" на фиг. 9) демонстрировало IC50, составляющей приблизительно 111,7 мМ. См. фиг. 9.

Нейтрализующую активность S309-rFab сравнивали с активностью полноразмерного S309 rIgG1 MLNS ("S309-rIgG1-LS" на фиг. 10). Полноразмерное S309 rIgG-LS демонстрировало IC50 3,821 нМ, в то время как S309-rFab демонстрировало IC50 3,532 нМ. См. фиг. 10.

Пример 8

Реактивность антител против RBD SARS-CoV-1, RBD SARS-CoV-2 и эктодоменов различных коронавирусов

Реактивность моноклональных антител против RBD SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 и спайк-белков SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, OC43 и MERS коронавируса изучали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). 384-луночные неглубокие планшеты для твердофазного ELISA покрывали стабилизированным префузионным тримером спайк-белка SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, OC43 или MERS в концентрации 1 мкг/мл, или RBD SARS-CoV-2 (полученный собстивенными силами; остатки 331-550 спайк-белка BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947) в концентрации 10 мкг/мл, или RBD SARS-CoV-1 (Sino Biological) в концентрации 1 мкг/мл.

Лунки промывали и блокировали PBS+1% BSA в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем инкубировали с серийно разведенными антителами в течение 1-2 часов при комнатной температуре. Антитела тестировали в диапазоне концентраций от 5 до 0,00028 мкг/мл. Планшеты промывали и выявляли связанные антитела путем инкубации конъюгированного с щелочной фосфатазой козьего антитела против IgG человека (Southern Biotechnology: 2040-04) в течение 1 часа при комнатной температуре с последующим развитием цвета с использованием 1 мг/мл п-нитрофенилфосфатного субстрата (Sigma-Aldrich 71768) в 0,1 М глициновом буфере (рН 10,4) в течение 30 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность (ОD) измеряли при длине волны 405 нм в ридере ELISA (спектрофотометр Powerwave 340/96, BioTek).

Результаты анализа ELISA показаны на фиг. 8A-8K и 18A-18J. Рекомбинантные антитела, некоторые из которых несут мутации Fc MLNS, показаны с rIgG1.

Пример 9

Связывание антител с о спайк-белком SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2

Клетки ExpiCHO трансфицировали phCMV1-SARS-CoV-2-S, SARS-spike_pcDNA.3 (штамм SARS) или пустой phCMV1 с использованием Expifectamine CHO Enhancer. Через два дня после трансфекции клетки собирали для иммуноокрашивания антителами. Для обнаружения использовали меченное Alexa647 вторичное антитело против Fc IgG человека. Связывание моноклонального антитела с трансфицированными клетками анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием клеточного анализатора ZE5 (Biorard) и программного обеспечения FlowJo (TreeStar). Положительное связывание определяли дифференциальным окрашиванием трансфектантов CoV-S по сравнению с имитацией трансфектантов. Антитело S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) исследовали с помощью проточной цитометрии в концентрации 10 мкг/мл на способность окрашивать клетки ExpiCHO, экспрессирующие S-белок SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2. Сложенные гистограммы графиков проточной цитометрии демонстрируют дозозависимое связывание антитела S309 с S-белком SARS-CoV или SARS-CoV-2. Результаты приведены на фиг. 11.

Связывание моноклональных антител S303, S304, S306, S309, S310, S315, S110, S124, S230 и S109 (все экспрессировались как rIgG1) с S-белком SARS-CoV-1 и S-белком SARS-CoV-2 измеряли с помощью проточной цитометрии. Результаты показаны на фиг. 12A, 12B, 40A и 40B. Восемь из тестируемых антител продемонстрировали значения EC50 в диапазоне от 1,4 нг/мл до 6100 нг/мл для связывания S-белка SARS-CoV-2 и от 0,8 нг/мл до 254 нг/мл для связывания S-белка SARS-CoV-1.

Дополнительные анализы связывания с использованием той же процедуры проводили для S309 и четырех сконструированных вариантов S309, несущих различные мутации в VH (N55Q, W50F, W105F или W50F + G56A + W105F). Результаты приведены на фиг. 27. Значения EC50 для каждого антитела, протестированного в этих анализах, показаны в таблице 7; номера, заключенные в скобки в столбце «Антитело» в таблице 7, соответствуют обозначениям на фиг. 27.

Таблица 7.

Антитело	VH SEQ	VL SEQ	ЕС50 (нг/мл)	EC50
	ID NO.	ID NO.	– эксперимент	(нг/мл) –
			1	эксперимент
				2
S309 WT ("11")	105	168	23,1	11,5

S309 N55Q ("12")	113	168	22,3	9,6
S309 W50F ("13")	129	168	21,8	8,9
S309 W105F ("14")	119	168	21,4	8,4
S309 W50F-G56A-W105F	172	168	18,8	7,8
("15")				

Дополнительные анализы связывания с использованием той же процедуры проводили с использованием антител S303, S304, S306, S309, S310, S315 и сравнительных антител S109, S110, S124 и S230. Результаты показаны на фиг. 33A и 42A (связывание с S-белком SARS-CoV-2) и 33B и 42B (связывание с S-белком SARS-CoV-1). МFI: средняя интенсивность флуоресценции, измеренная с помощью проточной цитометрии.

Такой же анализ проводили с использованием рекомбинантных антител S300 и S307. Результаты для антитела S300-rIgG1, которое содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, и VL (Vк), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:234, показаны на фиг. 39A. Результаты для антитела S307-rIgG1, которое содержит VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239, и VL (Vк), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24, показаны на фиг. 39B.

Пример 10

Связывание антител S309, S303, S304 и S315 с RBD SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1

Аффинность рекомбинантных антител S309, S303, S304 и S315 к RBD CoV-1 и CoV-2 проверяли с помощью биослойной интерферометрии (BLI; Octet). Вкратце, Hismeченную RBD SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2 загружали в концентрации 3 мкг/мл в кинетическом буфере (КВ) в течение 15 минут на биосенсоры против HIS (HIS2) (Molecular Devices, ForteBio). Ассоциацию полноразмерных антител проводили в КВ при 15 мкг/мл в течение 5 минут. Ассоциацию Fab-фрагментов проводили в КВ при 5 мкг/мл в течение 5 минут. Диссоциацию в КВ измеряли в течение 10 минут. Аффинности, представленные значениями КD, рассчитывали с использованием глобальной модели соответствия (Octet). Использовали оборудование Octet Red96 (ForteBio).

На фиг. 14A-14D показаны кривые ассоциации и диссоциации для S309, S303, S304 и S315, соответственно. Каждое из этих антител связывается с RBD SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 с аффинностью от наномолярной до субпикомолярной. На фиг. 20A и 20B показаны кривые ассоциации и диссоциации для IgG S309 и Fab S309, соответственно. На этих фигурах вертикальной пунктирной линией обозначен переход от раствора антитела (или Fab) к буферу.

Пример 11

Связывание S309 IgG и S309 Fab с тримером эктодомена S-белка SARS-CoV-2 и RBD

Определение аффинности и авидности IgG1 и Fab-фрагмента: биотинилированный RBD SARS-CoV-2 (полученный собственными силами; аминокислотные остатки 331-550 спайк-белка из BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947, биотинилированный EZ-Link NHS-PEG4-Biotin от ThermoFisher) и биотинилированный SARS-CoV-2 2P S с aviметкой загружали при 7,5 мкг/мл в кинетическом буфере (КВ; 0,01% BSA без эндотоксинов, 0,002% Tween-20, 0,005% NaN3 в PBS) в течение 8 минут на биосенсоры стрептавидина (Molecular Devices, ForteBio). Ассоциацию IgG1 и Fab с мишенью проводили в КВ при 100, 33, 11, 3,6, 1,2 нМ в течение 5 минут. Диссоциацию в КВ измеряли в течение 10 минут. Значения КD рассчитывали с использованием глобальной модели соответствия 1:1 (Octet).

Результаты показаны на фиг. 41A и 41B. В этом анализе IgG S309 связывался с RBD SARS-CoV-2 и с тримером S-эктодомена с субпикомолярной и пикомолярной авидностью, соответственно. S309 Fab, связанный как с RBD SARS-CoV-2, так и с тримером S-эктодомена с наномолярной и субнаномолярной аффинностью.

Пример 12

Конкурентное связывание антител с RBD SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2

Конкурентное связывание пар моноклональных антител с RBD SARS-CoV-1 или RBD SARS-CoV-2 измеряли для идентификации соответствующих сайтов связывания антител.

Биосенсоры стрепавидина (Pall ForteBio) использовали для иммобилизации антитела к Strep Tag II при 3 мкг/мл (клон 5A9F9, биотин, LabForce AG, Muttenz CH) после этапа гидратации в течение 10 минут с кинетическим буфером (КВ; 0,01% BSA без эндотоксинов, 0,002^ Tween-20, 0,005% NaN3 в PBS). Затем RBD SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2 со Strep Tag II (полученный собственными силами) загружали на 6 минут в концентрации 4 мкг/мл в КВ. Первому антителу давали ассоциироваться в течение определенного периода времени, а затем второму антителу давали ассоциироваться в течение 7 минут (420 секунд). На фиг. 15А показана конкуренция пар антител за связывание с RBD SARS-CoV-1. На фиг. 15В показана конкуренция пар антител за связывание с RBD SARS-CoV-2. Пунктирные вертикальные линии на фиг. 15А и 15В указывают на переход от первого антитела, указанного слева от матрицы, ко второму антителу, указанному в верхней части матрицы. Используя эти и другие данные, были идентифицированы четыре антигенные области или сайта (I-IV на фиг. 15А и 15В).

Пример 13

Интерференция с RBD: связывание ACE2 человека

Измеряли способность антител препятствовать связыванию RBD с человеческим ACE2. ACE2-His (Bio-Techne AG) загружали в течение 30 минут при 5 мкг/мл в кинетическом буфере (КВ) на биосенсоры анти-HIS (HIS2) (молекулярные устройства-ForteBio) Fc кроличьего RBD SARS-CoV-1 или Fc мышиного RBD SARS-CoV-2 (Sino Biological Europe GmbH) при 1 мкг/мл ассоциировали в течение 15 минут после предварительной инкубации с антителом или без антитела при 30 мкг/мл в течение 30 минут. Диссоциацию контролировали в течение 5 минут. На фиг. 16 показаны данные, полученные с использованием антитела S309 или S230. На фиг. 19A и 19B показаны данные, полученные с использованием антител S304, S303 или S230 (фиг. 19A) или RBD и антитела S315 (фиг. 19B). Вертикальная пунктирная линия на каждой из фиг. 16, 19A и 19B указывает на начало загрузки RBD с антителом или без антитела.

Пример 14

Эффекторная функция антител

Опосредованная естественными киллерами (NK) антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) может способствовать контролю вируса путем уничтожения инфицированных клеток, презентирующих вирусный белок на своей поверхности. Чтобы исследовать способность антител использовать эту функцию, ADCC исследовали in vitro с использованием человеческих NK-клеток (выделенных из свежей крови здоровых доноров с использованием набора MACSxpress NK Isolation Kit (Miltenyi Biotec, кат. № 130-098-185)) в качестве эффекторных клеток и трансфицированных S-белком SARS-CoV-2 клеток ЕхріСНО в качестве клеток-мишеней. Клетки-мишени инкубировали с различными количествами антитела и через 10 минут инкубировали с первичными NK-клетками человека в качестве эффекторных клеток при соотношении мишень:эффектор 9:1. Антителозависимое уничтожение клеток измеряли c использованием высвобождения LDH (лактатдегидрогеназа) (набор для обнаружения цитотоксичности (LDH) (Roche; кат. № 11644793001)) после 4 часов инкубации при 37 °C.

Макрофагальный или дендритный клеточно-опосредованный антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) также может способствовать контролю вируса путем очистки инфицированных клеток и потенциальной стимуляции Т-клеточного ответа презентацией вирусного антигена. ADCP тестировали с использованием мононуклеарных клеток периферической крови в качестве фагоцитов и ЕхріСНО, трансфицированных Ѕбелком SARS-CoV-2, флуоресцентно меченным набором флуоресцентных клеточных линкеров РКН67 (Sigma Aldrich, кат. № MINI67) в качестве клеток-мишеней. Клетки-

мишени инкубировали с различными количествами антител в течение 10 минут с последующей инкубацией с PBMC человека, выделенными из здоровых доноров, которые были флуоресцентно мечены Cell Trace Violet (Invitrogen, кат. № С34557) при соотношении эффектор:мишень 20:1. После инкубации в течение ночи при 37 °С клетки окрашивали антителом против CD14-APC человека (BD Pharmingen, кат. № 561708, клон М5Е2) для окрашивания фагоцитарных клеток. Антитело-опосредованный фагоцитоз определяли с помощью проточной цитометрии, измеряя % моноцитов, которые были положительными на флуоресценцию РКН67.

Были протестированы антитела S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168), S304, S306, S315, S230 и комбинация S309 и S304.

На фиг. 17А показана функция ADCC антител с использованием первичных NK-эффекторных клеток и экспрессирующих S-белок SARS-CoV-2 ExpiCHO в качестве клеток-мишеней. Значения показывают среднее значение ±SD (стандартное отклонение) повторных измерений. На фиг. 17В показана функция ADCP антител с использованием PBMC в качестве фагоцитарных клеток и экспрессирующих S-белок ExpiCHO, меченных PKF67, в качестве клеток-мишеней. Значения показывают среднее значение ±SD (стандартное отклонение) повторных измерений.

Варианты Fc S309 тестировали на ADCC. S309-LS включает мутации Fc M428L и N434S. S309-GRLR включает мутацию Fc G236R/L328R, которая демонстрирует минимальное связывание с FcγR. S309-LS-GAALIE включает мутации Fc MLNS и GAALIE (G236A/A330L/I332E). Результаты приведены на фиг. 45.

Антитела S303, S304, S306, S309, S315 и комбинацию S309 и S315 анализировали на функцию ADCC и ADCP. На фиг. 24A показана ADCC антител с использованием первичных NK-эффекторных клеток и экспрессирующих S-белок SARS-CoV- или SARS-CoV-2 ExpiCHO в качестве клеток-мишеней. График на фиг. 24A иллюстрирует процент уничтожения, определенный для одного репрезентативного донора, гомозиготного по высокоаффинному FcyRIIIa (значения показывают среднее ±SD). На фиг. 24B показана площадь под кривой (AUC) для ответов клеток доноров, гомозиготных по высокоаффинному варианту FcyRIIIa 158V (VV), по сравнению с клетками доноров, гетерозиготными по 158V (FV) или гомозиготными по низкоаффинному варианту 158F (FF) (среднее ±SD). На фиг. 25A показан ADCP с использованием PBMC в качестве фагоцитарных клеток и экспрессирующих S-белок SARS-CoV-2 ExpiCHO, меченых РКН67 в качестве клеток-мишеней для одного репрезентативного донора. % ADCP указывает на процент моноцитов, положительных на PKH67. На фиг. 25B показана площадь под кривой (AUC) на ответы нескольких доноров.

Пример 15

Реактивность антител к клеточному лизату клеток, инфицированных SARS-CoV-2

Измеряли реактивность антител S304, S306, S309 и S310 против клеточного лизата клеток VeroE6, инфицированных SARS-CoV-2. На фиг. 21А показана реактивность антител, измеренная с помощью непрямого ELISA S-белка против T×100-экстрагированного лизата клеток VeroE6, инфицированных SARS-CoV-2. На фиг. 21В показана реактивность антител, измеренная с помощью непрямого ELISA S-белка против экстрагированного SDS (денатурированного) лизата клеток VeroE6, инфицированных SARS-CoV-2. На фигуре 21С показана реактивность сыворотки выздоравливающего человека от SARS-CoV-1, измеренная с помощью непрямого ELISA S-белка против экстрагированного T×100 или SDS лизата клеток VeroE6, инфицированных SARS-CoV-2.

Пример 16

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью антител S304 и S309 в отдельности или в комбинации

Нейтрализацию инфекции SARS-CoV-2 с помощью моноклональных антител S304 и S309 оценивали с помощью анализа живого вируса SARS-CoV-2. Анализ нейтрализации живого вируса количественно определяет количество инфицированных клеток путем окрашивания вирусного нуклеопротеина (NP) с NP-специфической поликлональной сывороткой кролика. Ингибирование оценивали путем измерения экспрессии NP через 24 и 45 часов после инфицирования. Иммуноферментный анализ (EIA) использовали для количественного определения уровня инфекции для каждого тестируемого разведения антител.

Данные показаны на фиг. 22A-22D. Нейтрализацию проводили в течение одного часа при комнатной температуре при указанных концентрациях антител с использованием клеток Vero E6 в монослое в 96-луночных планшетах. Лунки инфицировали 100 TCID50 вируса. Через 24 или 45 часов монослои фиксировали и окрашивали для ингибирования экспрессии NP. В сочетании S304 и S309 демонстрировали синергетическое усиление нейтрализации.

Пример 17

Получение варианта rIgG антител S309

Рекомбинантные антитела IgG1 получали с использованием последовательностей VH и VL антитела S309. В этом примере антитела называют "S309-11", "S309-12", "S309-13", "S309-14" и "S309-15", соответственно.

"S309-11" содержит последовательность VH дикого типа (SEQ ID NO: 105) и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO: 168) S309. "S309-12" содержит мутацию

N55Q в CDRH2, обеспечивающую последовательность варианта VH (SEQ ID NO: 113) и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO: 168) S309. "S309-13" содержит мутацию W50F в VH (SEQ ID NO: 129) и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO: 168) S309. "S309-14" содержит последовательность варианта W105F VH (SEQ ID NO: 119) и последовательность VL дикого типа (SEQ ID NO: 168) S309. "S309-15" содержит вариант W50F/G56A/W105F VH (SEQ ID NO: 172) и последовательность VL дикого типа S309 (SEQ ID NO: 168). Рекомбинантное антитело S309 (S309-11) и каждый из четырех вариантов S309-12 — S309-15 получали путем временной трансфекции и экспрессии плазмидного вектора, кодирующего рекомбинантное антитело, в клетках HD 293F (GenScript). Плазмидный вектор, кодирующий антитела S309, также кодирует сигнальный пептид, как указано в SEQ ID NO:252. Этот сигнальный пептид обеспечивал превосходную продукцию антител по сравнению с другими протестированными сигнальными пептидами. Данные не показаны. Клетки собирали на 4 день, а экспрессию IgG подтверждали с помощью вестерн-блоттинга и анализа титра белка А.

Пример 18

Связывание S309 rIgG и вариантов с RBD SARS-CoV-2

Связывание рекомбинантного моноклонального антитела S309 и четырех вариантов S309, описанных в Примере 17 (S309-12 - S309-15), с RBD измеряли с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Эксперименты SPR проводили с использованием прибора Biacore T200 с использованием кинетического подхода с одним циклом. Антитело, экспрессируемое как IgG, захватывали на поверхности и вводили возрастающие концентрации очищенного RBD SARS-CoV-2 гликозилированной или дегликозилированной формы. SPR проводили с использованием сенсорного чипа с ковалентно иммобилизованным Fc против человека (GE). Использовали буфер 10 мМ HEPES с pH 7,4, 150 мМ NaCl, 3 мМ EDTA и 0,05% моющего средства P20. Анализы проводили при 25 °C. Рекомбинантные антитела разбавляли из супернатанта до приблизительно 2 мкг/мл. Концентрации RBD составляли 0,8 нМ, 3,1 нМ, 12,5 нМ, 50 нМ и/или 200 нМ. Гликозилированную RBD получали путем экспрессии в клетках HEK293 и очищали с использованием одностадийной Ni-аффинной очистки. Дегликозилированный RBD получали путем экспрессии полученной внутренними силами в клетках Expi293, выращенных в присутствии кифунензина, очистки с использованием одностадийной Niаффинной очистки и обработки эндогликозидазой Н. Кинетические анализы с одним циклом проводили с 3-минутными инъекциями и 20-минутными периодами диссоциации. Кинетику ассоциации и диссоциации контролировали и подгоняли к модели связывания для определения аффинности. Результаты показаны на фиг. 30А-30F и в таблице 8.

Таблица 8.

Супернатант	Гликозил	ированный	RBD	Дегликози	лированный RBD	
mAb						
S309 WT или	K_D	Ka	K _d (1/c)	K _D	K _a (1/Mc)	K _d (1/c)
вариант		(1/Mc)				
S309-11 (WT)	0,50 нМ	10,0e4	5,0e-5	0,91 нМ	3,0e5	2,8e-4
Репликация	0,68 нМ	9,5e4	6,5e-5	0,98 нМ	2,9e5	2,9e-4
S309-11 (WT)						
S309-12 (N55Q)	0,46 нМ	9,2e4	4,2e-5	1,3 нМ	2,7e5	3,6e-4
S309-13 (W50F)	0,51 нМ	9,9e4	5,0e-5	1,8 нМ	3,0e5	5,3e-4
S309-14	0,38 нМ	1,0e5	3,9e-5	7,9 нМ	9,8e5	7,7e-3
(W105F)						
S309-15	1,7 нМ	9,9e4	1,6e-4	более 10	расчетный	Kd c
(W50F/G56A/W				нМ	подгонкой	до
105F)					стабильно	70
					состояния	

Связывание с дегликозилированным RBD измеряли в двух разных анализах SPR с использованием разных параметров. В эксперименте 1 использовали 10-минутные инъекции и серию концентраций RBD из 4-кратных разведений от 100 нМ. В эксперименте 2 использовали 3-минутные инъекции и серию концентраций 4-кратных разведений от 200 нМ, как описано выше. Результаты приведены в таблице 9. Результаты эксперимента 1 для \$309-15 также показаны на фиг. 30F, два верхних графика.

Таблица 9.

Супернатант	Эспериме	ент №1:		Эксперим	ент №2:	
mAb						
S309 WT или	K_D	Ka	K _d (1/c)	K_D	K _a (1/Mc)	K _d
вариант		(1/Mc)				(1/c)
S309-11 (WT)	0,83 нМ	3,0e5	2,5e-4	0,91 нМ	3,0e5	2,8e-4
Репликация	0,91 нМ	3,0e5	2,7e-4	0,98 нМ	2,9e5	2,9e-4
S309-11 (WT)						
S309-12 (N55Q)	1,2 нМ	2,7e5	3,2e-4	1,3 нМ	2,7e5	3,6e-4

Супернатант	Эсперимент №1:		Эксперимент №2:			
mAb						
S309-13 (W50F)	1,7 нМ	2,8e5	4,6e-4	1,8 нМ	3,0e5	5,3e-4
S309-14	14 нМ	Подгонка	до	7,9 нМ	9,8e5	7,7e-3
(W105F)		стабильно	ГО			
		состояния				
S309-15	37 нМ	Подгонка	до	Подгонка	до ста	бильного
(W50F/G56A/W		стабильно	го	состояния	невозможн	ıa
105F)		состояния				

Связывание рекомбинантного антитела S309 и четырех сконструированных вариантов с RBD измеряли с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с использованием той же процедуры, описанной выше, за исключением использования очищенных рекомбинантных антител, а не супернатанта клеточной культуры. Результаты показаны в таблице 10.

Таблица 10.

	Гликозил	ированный	RBD	Дегликозилированн		й RBD
S309 WT или	K_D	Ka	K _d (1/c)	K_D	K _a (1/Mc)	K _d
вариант VH		(1/Mc)				(1/c)
S309-11 (WT)	0,26 нМ	9,3e4	2,4e-5	0,67 нМ	3,4e5	2,3e-4
S309-12 (N55Q)	0,39 нМ	8,5e4	3,3e-5	1,1 нМ	3,1e5	3,2e-4
S309-13 (W50F)	0,39 нМ	9,2e4	3,6e-5	1,4 нМ	3,5e5	4,9e-4
S309-14	0,35 нМ	9,6e5	3,4e-5	5,1 нМ	1,5e6	7,9e-3
(W105F)						
S309-15	1,6 нМ	9,4e4	1,5e-4	более 10	расчетный	Kd c
(W50F/G56A/W				нМ	подгонкой	до
105F)					стабильно	го
					состояния	
S309 G56A	0,54 нМ	9,3e4	5,1e-5	0,70 нМ	3,4e5	2,4e-4

Пример 19

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью антител S309

Нейтрализующую активность S309 и четырех сконструированных вариантов S309, описанных в примерах 17 и 18 ("S309-12" – "S309-15"), определяли с использованием

системы репортерного псевдотипирования люциферазы на основе VSV (Kerafast). Псевдотипированные частицы VSV и антитело смешивали в DMEM и оставляли для инкубации в течение 30 минут при 37 °C. Затем инфицирующей смеси давали инкубироваться с клетками Vero E6 в течение 1 часа при 37 °C с последующим добавлением DMEM с Pen-Strep и 10% FBS (инфицирующая смесь не удалялась). Клетки инкубировали при 37 °C в течение 18-24 часов. Люциферазу измеряли с помощью планшетного ридера Ensight (Perkin Elmer) после добавления реагента Bio-Glo (Promega). Результаты приведены на фиг. 28. На фиг. 28 варианты 11 – 15 соответствуют \$309-11 – \$309-15 соответственно. Расчетные значения EC50, основанные на этом эксперименте, приведены в таблице 11.

Таблица 11.

Антитело	ЕС50 (нг/мл)
S309-11 (WT VH)	109
S309-12 (N55Q VH)	103
S309-13 (W50F VH)	97
S309-14 (W105F VH)	65
S309-15 (W50F/G56A/W105F	53
VH)	

Пример 20 Антителозависимая активация FcyRIIIа или FcyRIIIа человека

Исследовали антителозависимую активацию FcγRIIIа или FcγRIIа человека. Клетки ExpiCHO временно трансфицировали SARS-CoV-2 (BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019) и инкубировали с титрованными концентрациями антитела в течение 10 минут. Затем клетки ExpiCHO инкубировали с клетками Jurkat, экспрессирующими FcγRIIIа или FcγRIIa на своей поверхности, и стабильно трансфицировали геном люциферазы, управляемым NFAT (Promega, кат. № G9798 и G7018) при соотношении эффектормишень 6:1 для FcγRIIIa и 5:1 для FcγRIIa. Активация FcγR человека в этом биологическом анализе приводит к NFAT-опосредованной экспрессии репортерного гена люциферазы. Люминесценцию измеряли после 21 часа инкубации при 37 °C с 5% CO₂, используя реагент для анализа люциферазы Bio-Glo-TM в соответствии с инструкциями производителя. Были проанализированы антитела S303, S304, S306, S309, S315 и комбинация S309 и S315, а также сравнительное антитело S230. Результаты показаны на фиг. 31 и 32.

Пример 21

Анализ последовательностей S-гликопротеина SARS-CoV-2

Анализ последовательностей S-гликопротеина 2229 изолятов SARS-CoV-2 показал, что на S-эктодомене SARS-CoV-2 произошло несколько мутаций с переменной частотой. На фиг. 35А показаны варианты спайк-белка, встречающиеся с частотой п более 1 в виде сфер, отображаемых в закрытой и открытой форме полного тримерного спайк-эктодомена. RBD и другие домены спайк-белка показаны как указано. Показано 40 мутаций (из 2229 в общей сложности). Из-за отсутствия детализации в структурах PDB в RBD выделен только остаток 367 (п представляет собой 8), а остатки 476 (п представляет собой 7) и 483 (п представляет собой 17) не выделены. На фиг. 35В показано распространение вариантов спайк-гликопротеинов по аминокислотам. Каждая точка является отдельным вариантом. Показаны местоположения домена А и RBD. Варианты, соответствующие пороговому значению частоты 0,1%, являются такими, как указано.

Дальнейший анализ последовательностей S-гликопротеина проводили с использованием 11 839 изолятов SARS-CoV-2. На фиг. 43 показаны варианты, поддерживаемые по меньшей мере двумя последовательностями (распространенность более 0,01%), визуализируемыми в виде указанных сфер, отображаемых в закрытой (слева) и открытой (справа) форме полного тримерного эктодомена спайка. Каждая точка является отдельным вариантом. На фиг. 43 показаны варианты спайк-белка, подтверждаемые по меньшей мере двумя последовательностями, как указано, сферами, отображенными в закрытой (слева) и открытой (справа) форме полного тримерного спайк-эктодомена. RBD и другие домены спайк-белка показаны как указано. Показаны 171 вариант (из 11 839 проанализированных последовательностей спайк-белка). Варианты помечаются, если их распространенность превышает 1% (только D614G) или если они находятся в пределах RBD. Также указывается местоположение консервации N343.

Пример 22

Конкуренция антитела S309 с антителами, выделенными от пациентов с SARS-CoV-2

Моноклональные антитела человека, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, тестировали на перекрывающиеся сайты связывания RBD с антителом S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:113). Анализы конкуренции проводили с использованием Octet (прибор: Octet Red96, ForteBio). Анти-НІЅ сенсоры (BIOSENSOR ANTI-PENTA-HІЅ (HІЅ1К)1*1ЅТ) использовали для иммобилизации полученного собственными силами Hіѕ-меченого RBD SARS-CoV-2 (остатки 331-550 спайк-белка из BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947) в

концентрации 3 мкг/мл. Антитела ассоциировали в течение 6 мин при 15 мкг/мл. Все белки разбавляли в кинетическом буфере (КВ). Затем конкурирующие антитела ассоциировали в той же концентрации в течение дополнительных 6 минут. Было показано, что два антитела конкурируют с S309 за связывание с RBD, но, в отличие от S309, они не нейтрализуют SARS-CoV-2. Данные не показаны.

Пример 23

Выбор устойчивости к SARS-CoV-2 против моноклонального антитела S309-12-MLNS

Для изучения отбора устойчивости, SARS CoV-2 пассировали в течение более одного месяца в присутствии клеток Vero E6 и фиксированных концентраций антитела S309 N55Q MLNS GAALIE (VH c SEQ ID NO:113 и VL c SEQ ID NO:168, с мутациями G236A, A330L, I332E, M428L и N434S в Fc). Экспериментальная схема проиллюстрирована на фиг. 44A. Детали инфекции и непрерывного культивирования вирусов обобщены на фиг. 44B. Цитопатогенный эффект (СРЕ) оценивали путем визуального осмотра планшетов. Даже при отсутствии СРЕ титры вирусов оценивали с помощью анализа на бляшкообразование с наложением метилцеллюлозы. Результаты приведены на фиг. 44C. Признаков вирусного прорыва в лунках, обработанных антителами, не наблюдалось даже при минимальной тестируемой концентрации антител. Данные являются репрезентативными для лунок в трех повторностях.

Пример 24

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 клеток легких человека Calu-3 с помощью антитела S309

Антитело S309 N55Q MLNS (VH c SEQ ID NO:113 и VL c SEQ ID NO:168, с мутациями M428L и N434S в Fc) тестировали на его способность нейтрализовать живую инфекцию SARS-CoV-2 клеток легких человека Calu-3 (которые являются положительными для трансмембранной протеазы TMPRSS2) и клеток VeroE6 с использованием анализа нанолюциферазы. Результаты, включая рассчитанные значения IC50, показаны на фиг. 46.

Пример 25

Нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 с помощью антитела S309

Антитело S309 тестировали на его способность нейтрализовать живую инфекцию вируса SARS-CoV-2 с помощью анализа нанолюциферазы и анализа IFA. Вкратце, клетки Vero E6 инфицировали живым вирусом люциферазы SARS-CoV-2 в течение шести часов. Данные собирали с использованием трех различных концентраций антител: 1, 0,1 и 0,01 MOI. Результаты анализа нанолюциферазы показаны на фиг. 47. Результаты анализа IFA

показаны на фиг. 48A (репрезентативные лунки, подсчитанные в IFA) и 48B (количественные данные с использованием цитирования 5). Рассчитанные значения IC50 для каждого MOI показаны в полях под графиком на фиг. 47 и 48B. Примечательно, что в данном формате инфекции не наблюдалось скоплений инфекции (или очагов).

Пример 26

Нейтрализация живой инфекции SARS-CoV-2 с помощью антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE

Антитела S309 N55Q MLNS (также называемые в настоящем документе S309 N55Q LS, содержащие мутации Fc M428L/N434S) и S309 N55Q MLNS GAALIE (также называемые в настоящем документе S309 N55Q LS GAALIE, содержащие мутации Fc G236A, A330L, I332E, M428L и N434S) анализировали на способность нейтрализовать инфекцию живым вирусом SARS-CoV-2. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Результаты приведены на фиг. 49. Рассчитанная EC50 для S309 N55Q MLNS составляла 100,1 нг/мл. Рассчитанная EC50 для S309 N55Q MLNS GAALIE составляла 78,3 нг/мл.

Пример 27

Нейтрализация вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2 с помощью антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE

Протестировали нейтрализацию вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2 с помощью антител S309 N55Q MLNS (также называемыми в настоящем документе S309 N55Q LS) и S309 N55Q MLNS GAALIE (также называемым в настоящем документе S309 N55Q MLNS GAALIE). Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Псевдотипированный вирус представлял собой VSV, псевдотипированый спайкбелком SARS-CoV-2. Результаты показаны на фиг. 50A (S309 N55Q MLNS) и фиг. 50B (S309 N55Q MLNS GAALIE). Рассчитанное значение EC50 для S309 N55Q MLNS GAALIE составляло 24,06 нг/мл. Рассчитанное значение EC50 для S309 N55Q MLNS GAALIE составило 22,09 нг/мл.

Пример 28

Связывание антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE с RBD SARS-CoV-2

Связывание антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE с RBD SARS-CoV-2 измеряли с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Результаты показаны на фиг. 51A (S309 N55Q MLNS) и фиг. 51B (S309 N55Q MLNS GAALIE).

Пример 29

Связывание антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE со спайкбелком SARS-CoV-2

Связывание антител S309 N55Q MLNS (также называемых в настоящем документе S309 N55Q LS) и S309 N55Q MLNS GAALIE (также называемых в настоящем документе S309 N55Q LS GAALIE) с SARS-CoV-2, со спайк-белкомSARS-CoV-2 измеряли с помощью проточной цитометрии. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Результаты показаны на фиг. 51A (S309 N55Q MLNS) и фиг. 51B (S309 N55Q MLNS GAALIE). Данные выражены в виде процента клеток, идентифицированных как положительные на связывание антител.

Пример 30

Связывание антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE с рецепторами Fcy человека

Связывание антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE с рецепторами Fcγ человека анализировали с использованием SPR. Измеряли связывание с FcγRIIa (как низкоаффинными аллелями R131, так и высокоаффинными аллелями H131), FcγRIIIa (как низкоаффинными аллелями F158, так и высокоаффинными аллелями V158) и FCγRIIb. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168.

Реагент Biotin CAPture (модифицированный стрептавидин) вводили во все проточные ячейки чипа сенсора CAP, закрепленного в Biacore T200 (Cytiva). Биотинилированные Fc-рецепторы в концентрации 1 мкг/мл вводили через одну проточную кювету со скоростью 10 мкл/мин в течение 60 секунд (один рецептор на проточную кювету), при этом одна проточная кювета резервировалась в качестве эталонной поверхности. Антитело в концентрации 100 мкг/мл (разведенное в HBS-EP+) вводили во все проточные ячейки в течение 200 секунд с использованием скорости потока

30 мкл/мин, и проводили мониторинг ассоциации. Диссоциацию контролировали еще в течение 200 секунд после инъекции. Данные собирали при 10 Гц. После каждого измерения связывания вводили реагент CAP Regeneration для подготовки поверхности к новому циклу. Эксперименты проводили при 25 °C, образцы перед инъекцией выдерживали при 15 °C в приборе. Результаты показаны на фиг. 53 (где мутация MLNS обозначена как "LS" в ключе фигуры).

Пример 31

Связывание антител S309 MLNS, S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE с компонентом комплемента C1q

Связывание антител S309 MLNS (также называемых в настоящем документе S309 LS), S309 N55Q MLNS (также называемых в настоящем документе S309 N55Q LS) и S309 N55Q MLNS GAALIE (также называемых в настоящем документе S309 N55Q LS GAALIE) с компонентом комплемента C1q измеряли с помощью биослойной интерферометрии (BLI) на приборе Octet. S309 MLNS содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:105, и VL, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168.

Античеловеческие Fab (CH1-специфичные) сенсоры использовали для захвата антитела при 10 мкг/мл в течение 10 минут. Затем сенсоры, нагруженные IgG, подвергали воздействию кинетического буфера, содержащего 3 мкг/мл очищенного человеческого C1q, в течение 4 минут с последующей стадией диссоциации в том же буфере в течение дополнительных 4 минут. Профили ассоциации и диссоциации измеряли в режиме реального времени как изменения интерференционной картины. Результаты приведены на фиг. 54.

Пример 32

Активация Fc гамма-рецепторов человека in vitro антителами S309 MLNS, S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE

Способность антител S309 MLNS, S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE вызывать антителозависимую активацию рецепторов Fcγ человека анализировали in vitro. S309 MLNS содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:105, и VL, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168.

Каждый из S309 MLNS (также называемый в настоящем документе S309 LS), S309 N55O MLNS (также называемый в настоящем документе S309 N55O LS), S309 N55O MLNS GAALIE (также называемый в настоящем документе S309 N55Q LS GAALIE) и контрольное антитело S309-GRLR серийно разводили в 6 раз в буфере для анализа от 10 000 нг/мл до 0,006 нг/мл. Девятиточечные серийные разведения антитела инкубировали с 12 500 (для FcyRIIIa и FcyRIIb) или 10000 (для FcyRIIa) клеток CHO со спайк-белком CoV-2 на 96-луночную планшетную лунку в белом планшете с плоским дном в течение 15 минут при комнатной температуре. Эффекторные клетки Jurkat, экспрессирующие указанные ГсүР и стабильно трансфицированные геном люциферазы, управляемым NFAT, размораживали, разбавляли в буфере для анализа и добавляли в планшет при соотношении эффекторных и целевых клеток 6:1 для FcRyIIIa и FcyRIIb или 5:1 для FcγRIIa. Контрольные лунки были включены для измерения независимой от антитела активации (содержащей клетки-мишени и эффекторные клетки, но не содержащей антитела) фоновой люминесценции планшета (лунки, содержащие только аналитический буфер). Планшеты инкубировали в течение 18 часов при 37 °C с 5% CO₂. Активация FcyR человека в этом биологическом анализе приводит к NFATопосредованной экспрессии репортерного гена люциферазы. Люминесценцию измеряли с помощью люминометра после добавления реагента для анализа люциферазы ${
m Bio\text{-}Glo}^{
m TM}$ в соответствии с инструкциями производителя. Результаты приведены на фиг. 55.

Пример 33

Эффекторная функция антител S309 MLNS, S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE

Антитела S309 MLNS (также называемые в настоящем документе как S309 LS), S309 N55Q MLNS (также называемые в настоящем документе как S309 N55Q LS) и S309 N55Q MLNS GAALIE (также называемые в настоящем документе как S309 N55Q LS GAALIE) анализировали на их способность стимулировать антитело-зависимую от NK-клеток клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и моноцитарно-опосредованный антитело-зависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) против клеток, экспрессирующих спайк-белок CoV-2.

S309 MLNS содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:105, и VL, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO:168. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168.

АDCC измеряли in vitro путем экспонирования свежевыделенных NK-клеток человека от двух генотипированных доноров, экспрессирующих гомозиготный низкоаффинный (F/F158) или высокоаффинный (V/V158) FcγRIIIа, к антителу, предварительно инкубированному с клетками со спайк-белком CHO-CoV-2, и измерения высвобождения LDH в качестве считывания в соответствии с инструкциями производителя (набор для обнаружения цитотоксичности (LDH), Roche) после 4 часов инкубации при 37 °C. Вкратце, планшеты центрифугировали в течение 4 минут при 400 х g, и 35 мкл супернатанта переносили в плоский 384-луночный планшет. Готовили реагент LDH и добавляли 35 мкл в каждую лунку. Используя кинетический протокол, поглощение при 490 нм и 650 нм измеряли один раз каждые 2 минуты в течение 8 минут, и в качестве результата использовали наклон кинетической кривой. Процент специфического лизиса определяли с помощью следующей формулы: (специфическое высвобождение – спонтанное высвобождение)/(максимальное высвобождение - спонтанное высвобождение) × 100. Результаты приведены на фиг. 56.

Способность антител S309 MLNS, S309 N55Q MLNS, S309 N55Q MLNS GAALIE и контрольного антитела S309-GRLR стимулировать ADCP первичными моноцитами CD14+ измеряли in vitro путем воздействия свежевыделенными PBMC человека (мечеными cell trace violet) на CHO клетки, экспрессирующие спайк-белок CoV-2 (мечеными набором флуоресцентных клеточных линкеров PKH67 (Sigma Aldrich)), которые предварительно инкубировали с антителом. Последовательные разведения mAb (серийно разведенных в 5 раз от 5000 нг/мл до 0,32 нг/мл в RPMI-1640 (РРМІ -Онкологический институт имени Розуэлла Парка) + L-глутамин с добавлением 10% Hyclone FBS + 2x анти-анти (антибиотик-антимикотик)) инкубировали с 10 000 клеток CHO со спайк-белком CoV-2 на лунку 96-луночного полипропиленового планшета в течение 10 минут. Первичные PBMC были флуоресцентно мечены Cell Trace Violet в соответствии с инструкциями производителя. Затем смеси клеток-мишеней и антител инкубировали с мечеными РВМС в соотношении эффектор/мишень 16:1. Активность ADCP измеряли после инкубации в течение ночи путем мечения популяции моноцитов для CD14 и измерения процента Cell trace violet PKH67 среди моноцитов CD14 с помощью проточной цитометрии. Результаты приведены на фиг. 57.

Пример 34

Влияние антитела S309 на слияние клеток, опосредованное спайк-белком SARS-CoV-2

Влияние антитела S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) на слияние, опосредованное спайк-белком SARS-CoV-2, тестировали с использованием клеток,

сконструированных для сверхэкспрессии спайк-белка на поверхности клетки. Добавление S309 к этим клеточным культурам ингибировало слияние клетка-клетка. Результаты показаны на фиг. 58A (микрофотографии) и 58B (количественные данные).

Пример 35

Влияние антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE на репликацию SARS-CoV-2

Влияние антител S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE на репликацию SARS-CoV-2 испытывали в клетках VeroE6, PBMC и дендритных клетках. Каждый из S309 N55Q MLNS и S309 N55Q MLNS GAALIE содержит VH, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:113, и VL, имеющий последовательность, представленную в SEQ ID NO:168.

Вирус SARS-CoV-2 инкубировали в течение одного часа с S309 N55Q MLNS или S309 N55Q MLNS GAALIE. Затем смесь вирус/антитело добавляли к высеянным на планшет клеткам VeroE6, PBMC или дендритным клеткам, полученным из моноцитов (MoDC). После инкубации клеток со смесью вирус/антитело в течение одного часа при 37 °C, клетки промывали и инкубировали в течение еще 72 часов в свежей среде. Затем супернатант из культивируемых клеток анализировали на бляшкообразующие единицы (FFU). Супернатант разбавляли 1:5 и добавляли к клеткам VeroE6. Через один час при 37 °C клетки VeroE6 накладывали метилцеллюлозой. Через 24 часа дальнейшей инкубации культуры клеток VeroE6 окрашивали на нуклеопротеин SARS-CoV-2. Результаты приведены на фиг. 59. Данные для антитела S309 N55Q MLNS показаны на верхнем графике. Данные для антитела S309 N55Q MLNS показаны на нижнем графике. Эти 72-часовые данные репликации являются репрезентативными для результатов через 24 и 48 часов.

Пример 36

Материалы и методы

Скрининг на основе проточной цитометрии для связывания с S-белком CoV, экспрессируемым на клетках млекопитающих

Клетки ExpiCHO трансфицировали S-белком SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV или пустой плазмидой в качестве отрицательного контроля. Затем моноклональные антитела тестировали с помощью проточной цитометрии в концентрации 10 мкг/мл на их способность окрашивать клетки ExpiCHO, экспрессирующие S-белок 2019-nCoV, SARS-CoV, MERS-CoV или имитационная клетка трансфектант.

Временная экспрессия рекомбинантного белка SARS-CoV-2

Полноразмерный S штамма SARS-CoV-2 (2019-nCoV-S) ген изолята BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019 (кат. № MN908947) был кодон-оптимизирован для экспрессии клеток человека и клонирован в вектор экспрессии phCMV1 (Genlantis). Клетки Expi-CHO временно трансфицировали phCMV1-SARS-CoV-2-S, phCMV1-MERS-CoV-S (London1/2012), SARS-spike pcDNA.3 (штамм SARS) или пустой phCMV1 (имитация) с использованием Expifectamine CHO Enhancer. Через два дня после трансфекции клетки собирали, фиксировали или фиксировали и пермеабилизировали сапонином для иммуноокрашивания панелью моноклональных антител, реагирующих на рецепторсвязывающий домен (RBD) SARS-CoV. Для обнаружения использовали меченное Alexa647 вторичное антитело против Fc IgG человека. Связывание антитела с трансфицированными клетками анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием клеточного анализатора ZE5 (Biorard) и программного обеспечения (TreeStar). Положительное связывание определяли дифференциальным окрашиванием CoV-S трансфектантов по сравнению с имитационными трансфектантами.

Эксперименты по конкурированию с использованием Octet (BLI, биослойная интерферометрия)

Если в настоящем документе не указано иное, для иммобилизации S1 субъединцы белка SARS-CoV (Sino Biological Europe GmbH) использовали анти-His сенсоры (BIOSENSOR ANTI-PENTA-HIS (HIS1K)). Сенсоры гидратировали в течение 10 мин кинетическим буфером (КВ; 0,01% BSA без эндотоксинов, 0,002^ Tween-20, 0,005% NaN3 в PBS). Затем субъединицу S1 белка SARS-CoV загружали в течение 8 мин в концентрации 10 мкг/мл в КВ. Антитела ассоциировали в течение 6 мин при 15 мкг/мл для полноразмерных mAb nCoV-10 и nCov-6 mAb или 5 мкг/мл для Fab nCoV-4 и в последующем эксперименте, включающем nCoV-1 все при 10 мкг/мл. Затем конкурирующие антитела ассоциировали в той же концентрации в течение дополнительных 6 минут.

Эксперименты по конкурированию с использованием Octet (BLI, биослойная интерферометрия)

Для экспериментов по конкурированию ACE2, ACE2-His (Bio-Techne AG) загружали в течение 30 минут при 5 мкг/мл в KB на анти-HIS биосенсоры (HIS2) (Molecular Devices-ForteBio). SARS-CoV-1 RBD-rabbitFc или SARS-CoV-2 RBD-mouseFc (Sino Biological Europe GmbH) в концентрации 1 мкг/мл ассоциировали в течение 15 минут после предварительной инкубации с антителом или без антитела (30 мкг/мл, 30 минут). Диссоциацию контролировали в течение 5 минут.

Определение аффинности с использованием Octet (BLI, биослойная интерферометрия)

Для определения K_D полноразмерных антител использовали биосенсоры белка A (Pall ForteBio) для иммобилизации рекомбинантных антител при 2,7 мкг/мл в течение 1 минуты после этапа гидратации в течение 10 минут с помощью кинетического буфера. Кривые ассоциации регистрировали в течение 5 минут путем инкубации сенсоров, покрытых антителами, с различной концентрацией RBD SARS-CoV-1 (Sino Biological) или RBD SARS-CoV-2 (полученный собственными силами; остатки 331-550 спайк-белка ВеtaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, кат. № MN908947). Самая высокая протестированная концентрация RBD составляла 10 мкг/мл, затем серийно разбавляли 1:2,5 с. Диссоциацию регистрировали в течение 9 минут, перемещая сенсоры в лунки, содержащие KB. Значения K_D рассчитывали с использованием глобальной модели соответствия (Octet). Использовали оборудование Octet Red96 (ForteBio).

Для определения K_D полноразмерных антител по сравнению с Fab-фрагментами His-меченные RBD SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2 загружали в концентрации 3 мкг/мл в KB в течение 15 минут на анти-HIS биосенсоры (HIS2) (Molecular Devices, ForteBio). Ассоциацию полноразмерного антитела и Fab проводили в KB при 15 мкг/мл и 5 мкг/мл соответственно в течение 5 минут. Диссоциацию в KB измеряли в течение 10 минут.

Связывание ELISA

Реактивность mAb с субъединицей S1 спайк-белка SARS-CoV (штамм WH20) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 3 мкг/мл субъединицы S1 рекомбинантного спайк-белка SARS-CoV (Sino. Biological). Лунки промывали и блокировали PBS+1%BSA в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем инкубировали с серийно разведенными mAb в течение 1 часа при комнатной температуре. Связанные mAb обнаруживали путем инкубации конъюгированных с щелочной фосфатазой козых антител против IgG человека (Southern Biotechnology: 2040-04) в течение 1 часа при комнатной температуре и проявляли с помощью 1 мг/мл п-нитрофенилфосфатного субстрата в 0,1 М глициновом буфере (рН 10,4) в течение 30 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность (ОD) измеряли при длине волны 405 нм в ридере ELISA (спектрофотометр Powerwave 340/96, BioTek).

Анализ нейтрализации

Если не указано иное, использовали вирус мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированный спайк-белком SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp) или спайк-белком SARS-CoV-1 (SARS-CoV-1pp). В качестве клеток-мишеней использовали DBT-клетки,

стабильно трансфицированные ACE2 (DBT-ACE2). SARS-CoV-2pp или SARS-CoV-1pp активировали трипсином TPCK в концентрации 10 мкг/мл. Активированный SARS-CoV-2pp или SARS-CoV-1pp добавляли к серии разведений антител (начиная с конечной концентрации 50 мкг/мл на антитело, 3-кратное разведение). Клетки DBT-ACE2 добавляли к смесям антитело-вирус и инкубировали в течение 48 часов. Люминесценцию измеряли после аспирации супернатанта клеточной культуры и добавления устойчивого субстрата GLO (Promega).

Если не указано иное, в анализах нейтрализации псевдотипированных частиц используется система псевдотипирования репортеров люциферазы на основе VSV (Kerafast). Псевдотипированные частицы VSV и антитело смешивали в DMEM и оставляли инкубироваться в течение 30 минут при 37 °C. Инфекционную смесь затем инкубировали с клетками Vero E6 в течение 1 часа при 37 °C с последующим добавлением DMEM с Pen-Strep и 10% FBS (инфекционная смесь не удаляется). Клетки инкубировали при 37 °C в течение 18-24 часов. Люциферазу измеряли с помощью планшетного ридера Ensight (Perkin Elmer) после добавления реагента Bio-Glo (Promega).

SPR кинетического подхода с одним циклом

Эксперименты SPR проводили с использованием прибора Biacore T200 с использованием кинетического подхода с одним циклом. S309 IgG захватывали на поверхности и вводили возрастающие концентрации очищенного RBD SARS-CoV-2 гликозилированного или дегликозилированного. Кинетику ассоциации и диссоциации контролировали и подгоняли к модели связывания для определения аффинности.

Экспрессия рекомбинантных антител

Рекомбинантные антитела экспрессировали в клетках ЕхріСНО, временно котрансфицированных плазмидами, экспрессирующими тяжелую и легкую цепи, как описано ранее. (Stettler и др. (2016) Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. Science, 353(6301), 823–826) Моноклональные антитела S303, S304, S306, S309, S310 и S315 экспрессировали в виде антител rIgG-MLNS. Мутация MLNS обеспечивает более длительный период полувыведения in vivo. (Zalevsky и др. (2010) Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. Nature Biotechnology, 28(2), 157–159)

Выравнивание последовательностей

Геномные последовательности SARS-CoV-2 были загружены из GISAID 29 марта 2020 г. с использованием фильтров «полный (более 29 000 п.н. (пар нуклеотидов))» и «исключение с низким охватом». Последовательности летучих мышей и панголина удаляли с получением последовательностей только для человека. ORF (открытая рамка

считывания) спайк-белка локализовали путем выполнения выравнивания генома эталонного белка (YP 009724390.1) с GeneWise2. Неполные совпадения и ORF, содержащие вставку/делецию, были сохранены и включены в последующий анализ. Нуклеотидные последовательности транслировали in silico с использованием seqkit. Удаляли последовательности с более чем 10% неопределенных аминокислот (из-за распознавания N оснований). Выравнивание нескольких последовательностей проводили с использованием MAFFT. Варианты определяли путем сравнения выровненных последовательностей (п сосавляет 2229) с эталонной последовательностью с использованием R/Bioconductor Package Biostrings. Аналогичную стратегию использовали для извлечения и трансляции последовательностей спайк-белка из геномов SARS-CoV, полученных из ViPR (критерии поиска: коронавирус, связанный с SARS, полноразмерные геномы, хозяин-человек, депонированный до декабря 2019 года, чтобы исключить SARS-CoV-2, п составляет 53). Исходные последовательности генома SARS-CoV содержали все основные опубликованные штаммы, такие как Urbani, Tor2, TW1, P2, Frankfurt1 и другие. Последовательности панголина, показанные в Tsan-Yuk Lam и др., были получены из GISAID. Последовательности летучих мышей из трех кладов сарбековирусов, как показано в Lu и др. (Lancet 2020), были получены из Genbank. Последовательности циветы и енотовидной собаки аналогичным образом были получены из Genbank.

Пример 37

ACE2-независимый механизм нейтрализации SARS-CoV2 с помощью антитела S309

В следующих экспериментах антитело S309 (VH c SEQ ID NO:105, VL c SEQ ID NO:168) экспрессировали в виде рекомбинантного IgG1 с мутациями Fc M428L и N434S. Исследовали влияние сверхэкспрессии ACE2 на нейтрализацию инфекции спомощью антитела S309. Клетки Vero E6 или Vero E6-TMPRSS2 инфицировали SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020) при MOI 0,01 в присутствии S309 (10 мкг/мл). Клетки фиксировали через 24 часа после инфицирования, вирусный нуклеокапсидный белок подвергали иммуноокрашиванию и количественному определению. Окрашивание нуклеокапсида практически отсутствовало в клетках, обработанных антителами. S309 имело IC50 (нг/мл) в клетках Vero E6, составляла 65, и в клетках Vero E6-TMPRSS2, составляла 91 (данные не показаны).

Панель из 7 клеточных линий (HeLa, 293T (wt), Vero E6, Huh7, 293T ACE2, MRC 5-ACE2-TMPRSS2, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10) была инфицирована SARS-CoV-2-Nluc или VSV, псевдотипированным спайк-белком SARS-CoV-2 в присутствии S309. Сигнал люциферазы определяли количественно через 24 часа

после инфицирования. Максимальные значения нейтрализации S309 были такими, как показано в таблице 12.

Таблица 12. Максимальные значения нейтрализации с помощью S309

	Вирус/псевдотип			
Тип клетки	SARS-CoV-2-Nluc	Псевдотипированный		
		VSV		
Vero E6	более 99 %	более 99 %		
Vero E6-TMPRSS2	более 99 %	96%		
Huh7	98%	78%		
293T ACE2	26%	34%		
MRC5-ACE2-TMPRSS2	87%	45%		
A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5	89%	65%		
A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10	81%	42%		

Связывание очищенного, меченного флуоресцентной меткой спайк-белка SARS-CoV-2 с этими клеточными линиями количественно определяли с помощью проточной цитометрии. Клетки HeLa и 239Т WT имели самые низкие значения MFI, за которыми следовали клетки Huh7 и VeroE6. Клетки 293Т ACE2 (максимальная нейтрализация), MRC 5-ACE2-TMPRSS2 (третье по величине значение нейтрализации), клон 5 A549-ACE2-TMPRSS2 (четвертое по величине значение нейтрализации) и клон 10 A549-ACE2-TMPRSS2 (второе по величине значение нейтрализации) имели более высокие значения MFI. Был определен корреляционный анализ между максимальным потенциалом нейтрализации связывания с добавкой S309; значения корреляции Spearman S309 составили: г составляет -0,94 для обеих вирусных моделей. р составляет 0,017.

Чтобы дополнительно охарактеризовать клеточные линии, чувствительные к SARS-CoV-2, семь клеточных линий, описанных выше, инкубировали с очищенным, флуоресцентно меченным спайк-белком SARS-CoV-2 или белком RBD, и связывание белка количественно определяли с помощью проточной цитометрии. В порядке убывания MFI клеточные линии представляли собой: A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10; 293T ACE2; MRC 5-ACE2-TMPRSS2; A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5; Vero E6; Huh7; 293T (wt); и HeLa.

Отобранные лектины и опубликованные кандидаты в рецепторы были проверены с использованием клеток HEK293T, инфицированных вирусами VSV, псевдотипированными SARS-CoV-2. ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 дали самые высокие сигналы. ACE2 обеспечивал сигнал приблизительно 10⁵ относительных

люминесцентных единиц (RLU), а DC-SIGN, SIGLEC-1 и L-SIGN имели сигналы приблизительно 10^4 RLU. Все остальные протестированные лектины/кандидаты дали сигналы приблизительно 10^2 - 10^3 RLU.

Клетки НЕК 293T, HeLa и MRC5 временно трансдуцировали для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2 и инфицировали вирусами VSV, псевдотириванными SARS-CoV-2. Неинфицированные клетки и нетрансдуцированные клетки были включены в качестве контролей. В клетках НЕК293T ACE2, DC-SIGN, SIGLEC-1 и L-SIGN обеспечивали значительное усиление инфекции. В клетках HeLa и MRC5 только ACE2 усиливал инфекцию.

Стабильные клеточные линии HEK293T, сверхэкспрессирующие DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2, инфицировали аутентичным SARS-CoV-2 (MOI 0,1), фиксировали и иммуноокрашивали через 24 часа для нуклеопротеина SARS-CoV-2. В качестве контролей использовали клетки дикого типа (инфицированные неинфицированные). Усиленное окрашивание наблюдалось В клетках, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC-1, и окрашивание было значительно увеличено в клетках, сверхэкспрессирующих АСЕ2.

Стабильные клеточные линии инфицировали SARS-CoV-2-Nluc, а уровни люциферазы определяли количественно через 24 часа. В порядке возрастания RLU: неинфицированные (около 10^2 - 10^3 RLU); исходные 293T (около 10^4 RLU); DC-SIGN (около 10^5 RLU); L-SIGN (около 10^5 RLU); SIGLEC-1 (около 10^5 - 10^6 RLU); ACE2 (более 10^7 RLU).

Стабильные клеточные линии инкубировали с различными концентрациями анти-SIGLEC1 mAb (клон 7-239) и инфицировали SARS-CoV-2-Nluc. Инфекция в процентах от необработанных клеток оставалась близкой к превышению 100% в клетках 293Т, экспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN или ACE2, но упала ниже 50% (0,2 мкг/мл анти-SIGLEC) до уровня, близкого к 0 (1 мкг/мл или 5 мкг/мл анти-SIGLEC) в клетках 293Т, экспрессирующих SIGLEC-1.

Уровни экспрессии отдельных потенциальных кандидатов корецептора SARS-CoV-2 в одной клетке определяли в различных типах клеток легкого, полученных из Human Lung Cell Atlas (Атлас клеток легких человека) (nature.com/articles/s41586-020-2922-4). DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 экспрессируются в различных типах клеток в легком на уровнях, аналогичных или даже выше, чем АСЕ2.

Связывание антител, нацеленных на DC-/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC1 или ACE2 на клетках HEK293T, стабильно сверхэкспрессирующих соответствующий рецептор связывания, анализировали с помощью проточной цитометрии и иммунофлуоресцентного

анализа. Клетки НЕК 293T, сверхэкспрессирующие соответствующие рецепторы связывания, инфицировали VSV, псевдотипированным спайк-белком дикого типа или мутантным спайк-белком SARS-COV-2 линии В1.1.7. Люминесценцию анализировали на следующий день после инфицирования. Инфекция была усилена в клетках, экспрессирующих рецепторы связывания. Инфекция с помощью VSV, псевдотипированного любым спайк-белком, была аналогичной для каждой испытуемой группы. Клетки, экспрессирующие АСЕ2, давали самый высокий сигнал люминесценции.

Клетки Vero E6, дифференцированные in vitro moDC или PBMC инфицировали SARS-CoV-2 с MOI 0,01. Через 24 часа после инфицирования клетки фиксировали, иммуноокрашивали на вирусный нуклеокапсидный белок и количественно определяли инфицированные клетки. Только клетки VeroE6 показали инфекцию (около 7% клеток). Супернатант инфицированных клеток брали через 24, 48 и 72 часа и количественно определяли титр инфекционного вируса с помощью анализа FFU на клетках Vero E6.

Были оценены основные типы клеток с обнаруживаемым геномом SARS-CoV-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) и мокроте пациентов с тяжелым течением COVID-19. Был построен график t-SNE, и было определено количество каждого типа клеток SARS-CoV-2+ (всего п составляет 3085 клеток от 8 субъектов в публикации Ren и др. Cell 2021). Типы клеток включали Т-клетки, NK-клетки, клетки плазмы, нейтрофилы, макрофаги, реснитчатые клетки, плоскоклеточные и секреторные. Экспрессию ACE2, DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 и их комбинаций оценивали для каждого типа клеток.

Количество транскриптов ACE2, DC-SIGN (CD209), L-SIGN (CLEC4M), SIGLEC1 коррелировали с количеством PHK SARS-CoV-2 в макрофагах и секреторных клетках. Корреляция была основана на подсчетах (до преобразования логарифма), от Ren и др. Cell 2021).

Репрезентативные данные, демонстрирующие экспрессию рецепторов в стабильных клеточных линиях HEK293T, показаны на фиг. 60. Клеточные линии генерировали для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2 путем трансдукции клеток HEK293T лентивирусом, кодирующим трансген, и проводили иммунофлуоресцентные анализы для оценки экспрессии трансгена.

Репрезентативные данные, демонстрирующие способность псевдотипированного вируса VSV, экспрессирующего S-белок SARS-CoV-2 с репортером люциферазы, инфицировать клетки HEK293T (с использованием люминесцентного анализа), показаны на фиг. 61; экспрессия DC-SIGN или L-SIGN увеличивала уровни инфекции псевдотипированного вируса более чем в 10 раз по сравнению с инфекцией клеток

HEK293T WT, и экспрессия ACE2 увеличивала уровни инфекции пседотипированным вирусом более чем в 100 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT.

Нейтрализующую активность примерного mAb S309 против пседотипированного вируса VSV оценивали в сконструированных клетках HEK293T. Данные показаны на фиг. 62; S309 полностью нейтрализовало инфекцию с помощью DC-SIGN и L-SIGN и, в меньшей степени, ACE2.

Способность живого SARS-CoV-2 с репортером люциферазы инфицировать клетки НЕК293Т исследовали с помощью люминесцентного анализа. Данные показаны на фиг. 63; экспрессия DC-SIGN или L-SIGN увеличивала уровни инфекции живым вирусом более чем в 3 раза по сравнению с инфекцией клеток НЕК293Т WT, и экспрессия ACE2 увеличивала уровни инфекции живым вирусом более чем в 100 раз по сравнению с инфекцией клеток НЕК293Т WT.

Нейтрализующую активность mAb S309 против пседотипированного вируса VSV оценивали в сконструированных клетках HEK293T. Данные показаны на фиг. 64; S309 полностью нейтрализовало инфекцию с помощью DC-SIGN и L-SIGN и, в меньшей степени, нейтрализовало заражение через ACE2.

Были проведены эксперименты для изучения того, может ли антитело S309 нейтрализовать проникновение SARS-CoV-2 через SIGLEC-1. Вкратце, стабильные клеточные линии HEK293T создавали, как описано выше, для сверхэкспрессии DC-SIGN/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Данные экспрессии показаны на фиг. 65. Как показано на фиг. 66; экспрессия DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC увеличивала уровни инфекции живым вирусом более чем в 10 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT, и экспрессия ACE2 увеличивала уровни инфекции псевдотипированным вирусом более чем в 100 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT. Как показано на фиг. 67, S309 полностью нейтрализовало инфекцию через DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1.

Экспрессию DC-SIGN (CD209) и других белков рецепторов клеточной поверхности, включая SIGLEC-1 и другие SIGLEC, определяли на различных типах клеток. Данные обобщены на фиг. 68A и 68B.

Были проведены дальнейшие эксперименты для исследования функции (функций) DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 при инфекции SARS-CoV-2. В одном наборе экспериментов клетки HEK293T, стабильно экспрессирующие DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2, инфицировали живым Nluc SARS-CoV-2 при трех различных множествах инфекций (MOI): 0,01, 0,1 и 1). Инфекцию определяли с использованием относительных люминесцентных единиц и сравнивали с инфекцией в клетках HEK293T (исходных). Данные показаны на фиг. 69. При наименьшем тестируемом MOI

наблюдалось увеличение инфекции в клетках, экспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC. На самом высоком тестируемом MOI, инфекция не была дополнительно усилена по сравнению с исходной экспрессией DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC. Эти данные показывают, что тсходные клетки 293Т восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 и L-SIGN, DC-SIGN и SIGLEC-1 усиливают уровни инфекции, но не функционируют как первичные рецепторы инфекции.

В другом наборе экспериментов клетки 293T, клетки HeLa и клетки MRC5 временно трансдуцировали лентивирусом, кодирующим DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2, и инфицировали псевдотипированным вирусом VSV через три дня после трансдукции. Данные показаны на фиг. 70. В то время как клетки 293Т показали низкий уровень восприимчивости (по сравнению c неинфицированными И нетрансдуцированными), клетки HeLa и MRC5 были полностью устойчивы к вирусу. Низкий уровень инфекции в клетках 293Т может быть увеличен путем экспрессии L-SIGN, DC-SIGN или SIGLEC-1, что соответствует роли этих белков, а также факторов связывания. Клетки HeLa и MRC5 оставались устойчивыми к инфекции даже после экспрессии L-SIGN, DC-SIGN или SIGLEC-1 и становились восприимчивыми только после экспрессии ACE2. Эти данные показывают, что L-SIGN, DC-SIGN и SIGLEC-1 не являются первичными рецепторами для SARS-CoV-2.

Пример 38

Эффективность in vivo антитела S309

Эффективность S309 исследовали на сирийских хомяках. Эта животная модель представляет собой на сегодняшний день наиболее релевантную модель инфекции SARS-CoV-2, которая не требовала чрезмерной экспрессии in vivo ACE2 для поддержания продуктивной инфекции и заболевания. Профилактическое введение S309 индуцировало дозозависимую защиту от инфекции SARS-CoV-2 и повреждения тканей у хомяков, что продемонстрировали уровни вирусной РНК, вирусная нагрузка, также гистопатологическая оценка легких (фиг. 73А-7С). Эти данные показывают, что плохая и неполная нейтрализация проникновения S309 in vitro при использовании клеток, сверхэкспрессирующих АСЕ2, не нарушала іп vivo эффективность mAb, не имеющих RBM.

S309, несущее мутацию N297A, имеет сниженную способность запускать эффекторные функции вследствие снижения взаимодействия с рецепторами Fcγ. Это было дополнительно подтверждено снижением связывания варианта S309-N297A с моноцитами хомяка в селезенке. Эффективность in vivo, измеренная с помощью mAb N297A, аналогична или просто немного уступает S309 wt, что указывает на то, что

нейтрализующая способность mAb преобладает над его способностью выполнять эффекторную функцию в этих условиях. Концентрация S309 в сыворотке, необходимая для снижения вирусной РНК в легком на 90%, составляла 9 мкг/мл, фиг. 73D.

Пример 39

Активность антител против вариантов SARS-CoV-2

Появился ряд вариантов SARS-CoV-2, при этом в конце 2020 года было зарегистрировано увеличение числа случаев инфицирования вариантами. Мотив связывания рецептора (RBM), по-видимому, является особенно изменчив в отношении к мутации. Заметные появляющиеся варианты наблюдались в Шотландии, Великобритании, Южной Африке, Калифорнии, Колумбусе и у норок в Дании, и сообщалось, что некоторые мутации обеспечивают ускользание от антител или нейтрализацию сыворотки. Эксперименты проводили для оценки способности антител \$309 нейтрализовать варианты. \$309 N55Q MLNS (VH: SEQ ID NO:113; VL: SEQ ID NO:168; с мутациями Fc M428L и N434S) тестировали против SARS-CoV-2, с панелью из 20 наиболее часто встречающихся мутаций варианта RBD SARS-CoV-2, как определено с помощью считывания последовательности. Антитела REGN10933 и REGN10987 (Hansen и др., Science 369(6506):1010-1014; eabd0827-0810 (2020) и PDB 6XDG (rcsb.org/structure/6XDG)) были включены для сравнения. Результаты обобщены в Таблице 13.

Y означает менее чем трехкратное снижение нейтрализации живого вируса или псевдотипированного вируса;

N означает более чем трехкратное снижение нейтрализации живого вируса или псевдотипированного вируса;

Р представляет собой нейтрализацию антителом прогнозируется из-за того, что вариантная аминокислота находится вне эпитопа;

? означает неизвестно

Таблица 13. Сводка результатов нейтрализации с помощью антител против вариантов коронавируса SARS CoV-2

Вариант мутации	S309 N55Q MLNS	REGN10933	REGN10987
N501Y (британский,	Y	Y	Y
южноафриканский и			
бразильский мутант)			
S477N	Y	Y	Y
N439K (шотландский	Y	Y	N
мутант)			

Вариант мутации	S309 N55Q MLNS	REGN10933	REGN10987
L452R (калифорнийский	Y	P	P
мутант)			
E484K	Y	N	Y
(южноафриканский и			
бразильский мутант)			
Y453F (мутант норки)	Y	N	N
			(уменьшение
			в 4 раза)
A520S	Y	Y	Y
K417N	Y (K417N/V)	N	Y
(южноафриканский			(K417N/E/V)
мутант)			
S494P	Y	N	P
S477R	P	?	P
V367F	Y	Y	Y
P384L	Y	P	P
A522S	Y	P	P
A522V	Y	P	P
V382L	Y	P	P
N501T	Y	P	P
P330S	Y	P	P
T478I	Y	?	P
S477I	Y	?	P
P479S	Y	P	P

Y означает менее чем трехкратное снижение нейтрализации живого вируса или псевдотипированного вируса

N означает более чем трехкратное снижение нейтрализации живого вируса или псевдотипированного вируса

Р представляет собой нейтрализацию антителом прогнозируется из-за того, что вариантная аминокислота находится вне эпитопа

? означает неизвестно

Общее количество секвенированных мутантов SARS-CoV-2, которые, как известно, ускользают от антител (по состоянию на 29 января 2021 г.), составляло: S309 N55Q MLNS = 29; REGN10987 = 10425; REGN10933 = 3621.

Связывание антител S309 с вариантом RBD SARS-CoV-2 оценивали с помощью BLI. Оценивали S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) с Fc дикого типа и S309 N55Q (VH: SEQ ID NO:113; VL: SEQ ID NO:168), несущие мутации Fc MLNS или MLNS + GAALIE. REGN10987 и REGN10933 были включены в качестве сравнения. Вкратце, антитела разбавляли в кинетическом буфере при 3 мкг/мл и загружали на сенсоры белка А в течение 75 секунд. После короткого этапа уравновешивания в кинетическом буфере загруженные сенсоры перемещали в лунки, содержащие варианты RBD, при 5 мкг/мл в кинетическом буфере и фиксировали ассоциацию в течение 3 минут. Диссоциацию комплекса проводили в кинетическом буфере в течение 3 минут. Данные показаны на фиг. 71A-71B; "WT" = Wuhan-Hu-1 c D614G; "Тройной мутант" в нижнем ряду = Wuhan-Hu-1 с D614G и добавлены южноафриканский вариант В.1.351 с мутациями RBD K417N, E484K и N501Y. Другие мутации, присутствующие в южнойафриканском варианте В.1.351, не присутствовали в тестируемом RBD «SA».

Нейтрализацию с помощью антител S309 против вариантов SARS-CoV-2 оценивали с использованием псевдотипированного вируса MLV и клеток-мишеней Vero-E6, экспрессирующих TMPRSS2. Оценивали S309 (VH: SEQ ID NO:105; VL: SEQ ID NO:168) с Fc дикого типа и S309 N55Q (VH: SEQ ID NO:113; VL: SEQ ID NO:168), несущие мутации Fc MLNS или MLNS + GAALIE. Также оценивали REGN10987, REGN10933 и комбинацию REGN10987 + REGN10933. Данные показаны на фиг. 72. "WT" означает Wuhan-Hu-1; "UK" означает SARS-CoV-2 вариант В.1.1.7; и "SA" означает вариант В.1.351.

Различные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, можно объединять, получая дополнительные варианты осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, указанные в настоящем описании и/или перечисленные информационном листе заявки, включая патентную заявку США 62/981,984, поданную 26 февраля, 2020, патентную заявку США 62/982,661, поданную 27 февраля, 2020, патентную заявку США 62/987,298, поданную 9 марта, 2020, патентную заявку США 62/990,369, поданную 16 марта, 2020, патентную заявку США 62/992,082, поданную 19 марта, 2020, патентную заявку США 62/994,235, поданную 24 марта, 2020, патентную заявку США 63/001,204, поданную 27 марта, 2020, патентную заявку США 63/003,214,

поданную 31 марта, 2020, патентную заявку США 63/005,206, поданную 3 апреля, 2020, патентную заявку США 63/010,589, поданную 15 апреля, 2020, патентную заявку США 63/011,971, поданную 17 апреля, 2020, патентную заявку США 63/014,024, поданную 22 апреля, 2020, патентную заявку США 63/023,788, поданную 12 мая, 2020, патентную заявку США 63/025,133, поданную 14 мая, 2020, патентную заявку США 63/039,813, поданную 16 июня, 2020, патентную заявку США 63/043,653, поданную 24 июня, 2020, патентную заявку США 63/050,331, поданную 10 июля, 2020, и патентную заявку США 63/052,810, поданную 16 июля, 2020, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Аспекты вариантов осуществления может быть модифицировано, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения еще нескольких дополниительных вариантов осуществления.

В настоящий вариант осуществления можно вносить указанные и другие изменения в свете вышеприведенного подробного описания. В целом, термины, используемые в следующей формуле изобретения, не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничена описанием.

PCT/US2021/019531 WO 2021/173753

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1 (область 1, определяющая комплементарность тяжелой цепи), CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1 (область 1, определяющая комплементарность легкой цепи), CDRL2 и CDRL3, где:
- (i) CDRH1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:106, 2, 56, 64, 80, 88, 96, 156, 179, 195 или 240, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (ii) CDRH2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:121, 3, 16-22, 57, 65, 81, 89, 97, 107, 122-126, 157, 180, 197, 199 или 241, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (iii) CDRH3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:108, 4, 25, 26, 58, 66, 82, 90, 98, 104, 127, 128, 158, 181, 201, 203 или 242, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (iv) CDRL1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:169, 6, 51-54, 60, 68, 73, 74, 84, 92, 100, 110, 160, 183, 235 или 244, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией;
- (v) CDRL2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:170, 7, 61, 69, 85, 93, 101, 111, 161, 184, 236 или 245, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой

линией; и/или

(vi) CDRL3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:171, 8, 62, 70, 77, 78, 86, 94, 102, 112, 151-154, 162, 185, 237 или 246, или ее варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или является заменой аминокислоты, кодируемой зародышевой линией.

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S — спайк-гликопротеин) SARS-CoV-2 (коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома), экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или на животной модели инфекции in vivo и/или у человека.
- 3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или 2, содержащее аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:
 - (i) 106, 121, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
 - (ii) 2-4 и 6-8 или 235-237 соответственно;
 - (iii) 2, любой из 16-22, 4 и 6-8 или 235-237 соответственно;
 - (iv) 2, 3, любой из 25-26 и 6-8 или 235-237 соответственно;
 - (v) 2-4, 51, 7 или 236 и 8 или 237 соответственно;
 - (vi) 2-4, 52, 7 или 236 и 8 или 237 соответственно;
 - (vii) 2-4, 53, 7 или 236 и 8 или 237 соответственно;
 - (viii) 2-5, 54, 7 или 236 и 8 или 237 соответственно;
 - (ix) 56-58 и 60-62 соответственно;
 - (х) 64-66 и 68-70 соответственно;
 - (xi) 64-66, 73 или 74, 69 и 70 соответственно;
 - (хіі) 64-66, 68, 69 и 77 или 78 соответственно;
 - (хііі) 80-82 и 84-86 соответственно;
 - (xiv) 88-90 и 92-94 соответственно;
 - (xv) 96-98 и 101-102 соответственно;
 - (xvi) 96, 97, 104 и 100-102 соответственно;
 - (xvii) 106-108 и 169-171 соответственно;
 - (хvііі) 106, любой из 121-126, 108 и 169-171 соответственно;

- (хіх) 106, 107, 127 или 128 и 169-171 соответственно;
- (хх) 106, 107 или любой из 121-126, 108 и 169-171 соответственно;
- (ххі) 156-158 и 160-162 соответственно;
- (ххіі) 106, 123, 127 и 169-171 соответственно;
- (xxiii) 2, 17, 25, 6 или 235 или любой из 51-54, 7 или 236 и 8 или 237 соответственно;
- (xxiv) 2, 20, 25, 6 или 235 или любой из 51-54, 7 или 236 и 8 или 237 соответственно;
 - (хху) 179-181 и 183-185 соответственно;
 - (ххvі) 195, 180, 181 и 183-185 соответственно;
 - (ххvіі) 195, 197, 181 и 183-185 соответственно;
 - (ххvііі) 195, 199, 181 и 183-185 соответственно;
 - (ххіу) 195, 197, 201 и 183-185 соответственно;
 - (ххх) 195, 197, 203 и 183-185 соответственно;
 - (хххі) 195, 199, 201 и 183-185 соответственно;
 - (хххіі) 195, 199, 203 и 183-185 соответственно;
 - (хххііі) 179, 180, 181 и 183-185 соответственно;
 - (хххіу) 179, 197, 181 и 183-185 соответственно;
 - (ххху) 179, 199, 181 и 183-185 соответственно;
 - (хххуі) 179, 197, 201 и 183-185 соответственно;
 - (хххvіі) 179, 197, 203 и 183-185 соответственно;
 - (хххvііі) 179, 199, 201 и 183-185 соответственно;
 - (хххіх) 179, 199, 203 и 183-185 соответственно;
 - (хххх) 179, 180, 201 и 183-185 соответственно;
 - (ххххі) 179, 180, 203 и 183-185 соответственно или
 - (ххххіі) 240-242 и 244-246 соответственно.
- 4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, содержащее:
- (i) аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO:106;
- (ii) аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:122, SEQ ID NO:123, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:125 или SEQ ID NO:126;
- (iii) аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:127 или SEQ ID NO:128;

- (iv) аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169;
- (v) аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170; и
- (vi) аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в:

- (a) SEQ ID NO:106, 121, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (b) SEQ ID NO:106, 121, 127, 169, 170 и 171 соответственно;
- (c) SEQ ID NO:106, 121, 128, 169, 170 и 171 соответственно;
- (d) SEQ ID NO:106, 107, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (e) SEQ ID NO:106, 107, 127, 169, 170 и 171 соответственно;
- (f) SEQ ID NO:106, 107, 128, 169, 170 и 171 соответственно;
- (g) SEQ ID NO:106, 122, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (h) SEQ ID NO:106, 122, 127, 169, 170 и 171 соответственно;
- (i) SEQ ID NO:106, 122, 128, 169, 170 и 171 соответственно;
- (j) SEQ ID NO:106, 123, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (k) SEQ ID NO:106, 123, 127, 169, 170 и 171 соответственно;
- (1) SEQ ID NO:106, 123, 128, 169, 170 и 171 соответственно;
- (m) SEQ ID NO:106, 124, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (n) SEQ ID NO:106, 124, 127, 169, 170 и 171 соответственно;
- (o) SEQ ID NO:106, 124, 128, 169, 170 и 171 соответственно;
- (р) SEQ ID NO:106, 125, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (q) SEQ ID NO:106, 125, 127, 169, 170 и 171 соответственно;
- (r) SEQ ID NO:106, 125, 128, 169, 170 и 171 соответственно;
- (s) SEQ ID NO:106, 126, 108, 169, 170 и 171 соответственно;
- (t) SEQ ID NO:106, 126, 127, 169, 170 и 171 соответственно или
- (u) SEQ ID NO:106, 126, 128, 169, 170 и 171 соответственно.
- 5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный тяжелой (VH), содержащий домен цепи аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO:106, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, и вариабельный домен

легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro и/или на животной модели инфекции in vivo и/или у человека.
 - 7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-6, где:
- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:113, 1, 9-15, 23, 24, 27, 28-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 114-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202, 239 и 267, где изменение по сравнению с эталонной аминокислотной последовательностью VH, при его наличии, необязательно ограничено одной или более каркасными областями, и/или изменение содержит одну или более замен аминокислоты, кодируемой зародышевой линией; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:168, 5, 47-50, 59, 67, 71-72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 182, 190, 234 и 243, где изменение по сравнению с эталонной аминокислотной последовательностью VH, при его наличии, необязательно ограничено одной или более каркасными областями, и/или изменение содержит одну или более замену аминокислоты, кодируемой зародышевой линией.
- 8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-7, где VH содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 2, и где VL содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 2, где, необязательно, VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:
 - (i) 113 и 168 соответственно;
 - (іі) 1 и 5 или 234 соответственно;
 - (ііі) любой из 9-15 и 5 или 234 соответственно;

- (iv) 23 или 24 и 5 или 234 соответственно;
- (v) 27 и 5 или 234 соответственно;
- (vi) любой из 28-46 и 5 или 234 соответственно;
- (vii) 1 и любой из 47-50 соответственно;
- (viii) любой из 9-15 и любой из 47-50 соответственно;
- (іх) 23 или 24 и любой из 47-50 соответственно;
- (х) 27 и любой из 47-50 соответственно;
- (хі) любой из 28-46 и любой из 47-50 соответственно;
- (хіі) 55 и 59 соответственно;
- (хііі) 63 и 67 соответственно;
- (xiv) 63 и 71 или 72 соответственно;
- (xv) 63 и 75 или 76 соответственно;
- (xvi) 79 и 83 соответственно;
- (xvii) 87 и 91 соответственно;
- (xviii) 95 и 99 соответственно;
- (хіх) 103 и 99 соответственно;
- (хх) 105 и 168 соответственно;
- (ххі) любой из 114-120 или 267 и 168 соответственно;
- (ххіі) 129 и 168 соответственно;
- (ххііі) любой из 130-146 и 168 соответственно;
- (ххіу) 105 и любой из 147-150 соответственно;
- (хху) любой из 113-120 и любой из 147-150 соответственно;
- (ххуі) любой из 130-146 и любой из 147-150 соответственно;
- (ххvіі) 155 и 159 соответственно;
- (ххvііі) 172 и 168 соответственно;
- (ххіх) 176 или 177 и 5 или 234 или любой из 47-50 соответственно;
- (ххх) 178 и 182 или 190 соответственно;
- (хххі) 194 и 182 соответственно;
- (хххіі) 196 и 182 соответственно;
- (хххііі) 198 и 182 соответственно;
- (хххіу) 200 и 182 соответственно;
- (ххху) 202 и 182 соответственно или
- (хххуі) 239 и 243 соответственно.
- 9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH

содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

- 10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:105, 114-120, 129-146, 172 и 267, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.
- 11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:79, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:83.
- 12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1. CDRH2 CDRH3 содержат или состоят аминокислотных И ИЗ последовательностей, представленных в SEQ ID NO:80-82 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:84-86 соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:105, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.
- 14 Антитело антигенсвязывающий фрагмент, или его содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 И CDRH3 содержат или состоят ИЗ аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:106-108 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:169-171 соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:178, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:182 или SEQ ID NO:190.
- 16. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, его содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 И CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:179-181 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:183-185 соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 17. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-16, которое:
- (i) распознает эпитоп в мотиве связывания рецептора (RBM) ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) (SEQ ID NO:167) SARS-CoV-2;
- (ii) способно блокировать взаимодействие между SARS-CoV-2 (например, RBM SARS-CoV-2) и ACE2;
- (ii) способно связываться с S-белком (S спайк-белок) SARS-CoV-2 с большей авидностью, чем с S-белком коронавируса SARS;
- (iii) распознает эпитоп, который сохраняется в ACE2 RBM SARS-CoV-2 и в ACE2 RBM коронавируса SARS;
- (vi) обладает перекрестной реактивностью в отношении SARS-CoV-2 и коронавируса SARS;
- (vii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который не входит в RBM ACE2,

или

- (viii) любая комбинация (i)-(vii).
- 18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-17,

способное ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из DC-SIGN (молекула межклеточной адгезии дендритных клеток 3-захватывающего неинтегрина), L-SIGN (молекула межклеточной адгезии клеток печени/лимфатического узла 3-захватывающего неинтегрина) и SIGLEC-1 (иммуноглобулин-подобный лектин 1, связывающий сиаловую кислоту).

- 19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-18, способное ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из: DC-SIGN; L-SIGN; SIGLEC-1; CD22; CD33; CLEC4M (лектин С-типа домен семейство 4 член M), SIGLEC-16; SIGLEC-15; SIGLEC-14; SIGLEC-12; SIGLEC-11; SIGLEC-10; SIGLEC-9; SIGLEC-8; SIGLEC-7; SIGLEC-6; SIGLEC-5 или любой их комбинации.
- 20. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.
- 21. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-20, которое представляет собой изотип IgG, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.
- 22. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-21, которое является человеческим, гуманизированными или химерными.
- 23. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-22, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело человека, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab.
 - 24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, где scFab содержит:
- (i) аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO:218-219 и 226-227;
- (ii) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168, и VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:105 или SEQ ID NO:113; или
- (iii) CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO:106, CDRH2, содержащую В аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:108, CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:169, CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:170, и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в **SEQ ID NO:171.**
 - 25. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, где scFv содержит:

- (i) аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO:220-221 или 228-229;
- (ii) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168, и VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105 или SEQ ID NO:113; или
- (iii) CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность, SEO представленную В IDNO:106, CDRH2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:108, CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:169, CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:170, и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:171.
- 26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 25, где scFv содержит более одного домена VH и более одного домена VL.
 - 27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 26, где scFv содержит:
- (i) аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO:222-225 или SEQ ID NO:230-233;
- (ii) два домена VL, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:168, и два домена VH, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:105 или SEQ ID NO:113; или
- (iii) два домена VL, каждый из которых содержит CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:169, CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:170, и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:171, и два домена VH, каждый из которых содержит CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:106, CDRH2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:107 или 121, CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:108.
- 28. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-27, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.
 - 29. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 28, где антитело или

антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

- 30. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 28 или 29, содержащее:
- (i) первый VH и первый VL; и
- (ii) второй VH и второй VL,

где первый VH и второй VH являются различными, и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:113, 1, 9-15, 23, 24, 27-46, 55, 63, 79, 87, 95, 103, 105, 114-120, 129-146, 155, 172, 176-178, 194, 196, 198, 200, 202, 239 и 267,

где первый VL и второй VL являются различными, и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO:168, 5, 47-50, 59, 67, 71, 72, 75, 76, 83, 91, 99, 109, 147-150, 159, 182, 190, 234 и 243;

и где первый VH и первый VL вместе образуют первый антигенсвязывающий сайт, и где второй VH и второй VL вместе образуют второй антигенсвязывающий сайт.

- 31. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-30, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.
- 32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 31, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:
- (i) мутацию, усиливающую связывание с FcRn (неонатальный Fc-рецептор) по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию; и/или
- (ii) мутацию, усиливающую связывание с FcγR (Fc гамма рецептор) по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию.
- 33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 32, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает: M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I; Q311I; D376V; T307A; E380A или любую их комбинацию.
- 34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 32 или 33, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:
 - (i) M428L/N434S;
 - (ii) M252Y/S254T/T256E;
 - (iii) T250Q/M428L;
 - (iv) P257I/Q311I;

- (v) P257I/N434H;
- (vi) D376V/N434H;
- (vii) T307A/E380A/N434A или
- (viii) любую комбинацию (i)-(vii).
- 35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 32-34, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S.
- 36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 32-35, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает S239D; I332E; A330L; G236A или любую их комбинацию.
- 37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 32-36, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает:
 - (i) S239D/I332E;
 - (ii) S239D/A330L/I332E;
 - (iii) G236A/S239D/I332E или
 - (iv) G236A/A330L/I332E.
 - 38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-37:

которое содержит мутацию, которая изменяет гликозилирование, где мутация, которая изменяет гликозилирование, включает N297A, N297Q или N297G; и/или

которое является агликозилированным и/или афукозилированным.

- 39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 31-38, где полипептид Fc содержит мутацию L234A и мутацию L235A.
- 40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-39, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2, как измерено с помощью биослойной интерферометрии.
- 41. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 40, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD (константа диссоциации) менее чем около 4.5×10^{-9} M, например, менее чем 4.5×10^{-9} M.
- 42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 40 или 41, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD менее чем около 1.0×10^{-10} M, например, менее чем 1.0×10^{-10} M.
- 43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 40-42, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD менее чем около 1.0×10^{-11} M, например, менее чем 1.0×10^{-11} M.
- 44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 40-43, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с S-белком SARS-CoV-2 с KD

менее чем около 1×10^{-12} M, например, менее чем 1×10^{-12} M.

- 45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-44, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) от около 16 до около 20 мкг/мл.
- 46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-45, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 0,3 до около 0,4 мкг/мл или от около 3 до около 4 нМ.
- 47. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-46, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) против клетки-мишени, инфицированной SARS-CoV-2.
- 48. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 40-47, где Fab антитела или антигенсвязывающего фрагмента способен связываться с S-белком SARS-CoV-2 с KD $2,0\times10^{-9}$ или менее, $1,9\times10^{-9}$ или менее или $1,8\times10^{-9}$ или менее.
- 49. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-48, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурирует с человеческим ACE2 за связывание с S-белком SARS-CoV-2,

где, необязательно, нейтрализация включает нейтрализацию инфекции на модели инфекции in vitro.

- 50. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-49, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 со значением IC50 3,0 нМ, 3,1 нМ, 3,2 нМ, 3,3 нМ, 3,4 нМ, 3,5 нМ, 3,6 нМ, 3,7 нМ, 3,8 нМ, 3,9 нМ или 4,0 нМ.
- 51. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 47-50, где индуцирование ADCC включает активацию естественной клетки-киллера, которая содержит вариант FcγRIIIa V158, естественной клетки-киллера, которая содержит вариант FcγRIIIa F158, или и то, и другое.
- 52. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 47-51, где ADCP включает вовлечение FcγRIIa и/или FcγRIIIa, экспрессируемых на поверхности фагоцитарной клетки, такой как моноцит, макрофаг или дендритная клетка.
- 53. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-52, где, необязательно, антитело

или антигенсвязывающий фрагмент способно ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1.

- 54. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом S309 (VH SEQ ID NO:105; VL SEQ ID NO:168) и/или антителом S303 (VH SEQ ID NO:63; VL SEQ ID NO:67), где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и любым одним или более из DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1.
- 55. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом S304 (VH SEQ ID NO:79; VL SEQ ID NO:81) и/или антителом S315 (VH SEQ ID NO:178; VL SEQ ID NO:182).
- 56. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-55, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, когда поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 содержится в префузионном тримере.
- 57. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-56, способное связываться с рецептор-связывающим доменом (RBD) поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2, когда RBD гликозилирован и/или дегликозилирован, где связывание определяют с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), где необязательно:
- (1) SPR проводят с использованием прибора Biacore T200 с использованием кинетического подхода с одним циклом, дополнительно необязательно с 3-минутным периодом введения и 20-минутным периодом диссоциации;
 - (2) антитело или антигенсвязывающий фрагмент захватывают на поверхности;
- (3) RBD присутствует в концентрации, составляющей 0,8 нМ, 3,1 нМ, 12,5 нМ, 50 нМ или 200 нМ;
- (4) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с гликозилированным RBD с KD, составляющей около 2,0 нM, около 1,9 нM, около 1,8 нM, около 1,7 нM, около 1,6 нM, около 1,5 нM, около 1,4 нM, около 1,3 нM, около 1,2 нM, около 1,1 нM, около 1,0 нM, около 0,9 нM, около 0,8 нM, около 0,7 нM, около 0,6 нM, около 0,5 нM, около 0,4 нM или около 0,3 нM, или с KD, составляющей 0,4 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,4 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,6 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,6 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,7 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 1,7 \pm 0,05 нM; и/или
 - (5) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с

дегликозилированным RBD с KD, составляющей около 37,0 нМ, около 8,0 нМ, около 2,0 нМ, около 1,9 нМ, около 1,8 нМ, около 1,7 нМ, около 1,6 нМ, около 1,5 нМ, около 1,4 нМ, около 1,3 нМ, около 1,2 нМ, около 1,1 нМ, около 1,0 нМ или около 0,9 нМ, или с KD, составляющей $37,0\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $8,0\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $1,0\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $0,9\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $1,3\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $1,3\pm0,05$ нМ, или с KD, составляющей $1,7\pm0,05$ нМ.

- 58. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-57, способное нейтрализовать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в клетке легкого человека, где, необязательно, клетка легкого человека включает клетку Calu-3 (клеточная линия рака легкого человека), где, дополнительно, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеет IC50 нейтрализации, составляющую около 97 нг/мл.
- 59. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-58, способное связываться с компонентом комплемента С1q человека, где необязательно связывание с С1q определяют с помощью биослойной интерферометрии (BLI), такой как с использованием прибора Octet.
- 60. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-59, способное ингибировать слияние клеток, опосредованное поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2.
- 61. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-60, которое не вызывает опосредованного антителом усиления репликации SARS-CoV-2 в мононуклеарной клетке периферической крови (PBMC) или дендритной клетке, полученных от донора человека.
- 62. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-61, содержащее:
- (i) CH1-CH3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:173 или 175; и/или
- (ii) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174 или SEQ ID NO:193.
- Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее 63. вариабельный тяжелой (VH), содержащий аминокислотную домен цепи последовательность области, определяющей комплементарность (CDR) H1, представленную в SEQ ID NO:106, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, и аминокислотную последовательность CDRH3,

представленную в SEQ ID NO:108, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 64. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-63, способное связываться с поверхностным гликопротеином (S):
 - (i) SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO:165);
 - (ii) SARS-CoV-2 B.1.1.7;
 - (iii) SARS-CoV-2 B.1.351;
- (iv) SARS-CoV-2, содержащего любую одну или более из следующих мутаций по типу замены относительно SEQ ID NO:165: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; Y453F; A520S; K417N; K417V; S494P; N501T; S477R; V367F; P384L; A522S; A522V; V382L; P330S; T478I; S477I; P479S; или
 - (v) любой комбинации (i)-(iv).
- 65. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 63 или 64, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2:
 - (i) на модели инфекции in vitro;
 - (ii) на животной модели инфекции in vivo;
 - (ііі) у человека; или
 - (iv) любой комбинации (i)-(iii).
- 66. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-65, где:
- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.
- 67. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-66, где:
- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью,

представленной в SEQ ID NO:113; и/или

- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.
- 68. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-67, где:
- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.
- 69. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-68, где:
- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.
- 70. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-69, способное ингибировать взаимодействие между:
 - (i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN;
 - (ii) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN;
 - (iii) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1; или
 - (iv) любой комбинацией (i)-(iii).
- 71. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-70, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело человека, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab.
- 72. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-71, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.
- 73. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-72, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.

- 74. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 72 или 73, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:
- (i) мутацию, усиливающую связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию; и/или
- (ii) мутацию, усиливающую связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию.
- 75. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 74, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:
 - (i) M428L/N434S;
 - (ii) M252Y/S254T/T256E;
 - (iii) T250Q/M428L;
 - (iv) P257I/Q311I;
 - (v) P257I/N434H;
 - (vi) D376V/N434H;
 - (vii) Т307A/E380A/N434A; или
 - (viii) любую комбинацию (i)-(vii).
- 76. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 75, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S.
- 77. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 74-76, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, содержит S239D, I332E, A330L, G236A или любую их комбинацию.
- 78. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 77, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает:
 - (i) S239D/I332E;
 - (ii) S239D/A330L/I332E;
 - (iii) G236A/S239D/I332E; или
 - (iv) G236A/A330L/I332E.
- 79. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 63-78, дополнительно содержащее СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:265 или 266.
- 80. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.

- 81. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 80, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2:
 - (i) на модели инфекции in vitro;
 - (ii) на животной модели инфекции in vivo;
 - (ііі) у человека; или
 - (iv) любой комбинации (i)-(iii).
- 82. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 80 или 81, способное ингибировать взаимодействие между:
 - (i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN;
 - (ii) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN;
 - (iii) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1 или
 - (iv) любой комбинацией (i)-(iii).
- 83. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 80-82, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.
- 84. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 80-83, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.
- 85. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 83 или 84, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:
- (i) мутацию, усиливающую связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию; и/или
- (ii) мутацию, усиливающую связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию.
- 86. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 85, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает:
 - (i) M428L/N434S;
 - (ii) M252Y/S254T/T256E;
 - (iii) T250Q/M428L;
 - (iv) P257I/Q311I;
 - (v) P257I/N434H;
 - (vi) D376V/N434H;
 - (vii) T307A/E380A/N434A или
 - (viii) любую комбинацию (i)-(vii).
- 87. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 86, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S.

- 88. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 85-87, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает S239D, I332E, A330L, G236A или любую их комбинацию.
- 89. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 88, где мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает:
 - (i) S239D/I332E;
 - (ii) S239D/A330L/I332E;
 - (iii) G236A/S239D/I332E или
 - (iv) G236A/A330L/I332E.
- 90. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 80-89, дополнительно содержащее СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:265 или 266.
 - 91. Выделенное антитело, которое содержит:
- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:173; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.
- 92. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN, человеческой L-SIGN, человеческим SIGLEC-1 или любой их комбинацией.
 - 93. Выделенное антитело, которое содержит:
- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) CH1-CH3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:175; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.
 - 94. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

вариабельный (VH), домен тяжелой цепи содержащий аминокислотную области, определяющей последовательность комплементарность (CDR) представленную в SEQ ID NO:106, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO:121, и аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO:108, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:169, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO:170, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO:171,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином (S) SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина, на вирионе SARS-CoV-2 или на обоих.

- 95. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 94, способное нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2:
 - (i) на модели инфекции in vitro;
 - (ii) на животной модели инфекции in vivo;
 - (ііі) у человека; или
 - (iv) любой комбинации (i)-(iii).
 - 96. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 94 или 95, где:
- (i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:113; и/или
- (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:168.
- 97. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-96, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.
- 98. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-97, которое:
- (i) способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с большей авидностью, чем с S-белком коронавируса SARS;
- (ii) обладает перекрестной реактивностью в отношении SARS-CoV-2 и коронавируса SARS;
 - (iii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который

не входит в RBM ACE2; или

- (iv) любая комбинация (i)-(iii).
- 99. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-98, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD и предпочтительно представляет собой изотип IgG, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.
 - 100. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-99:
 - (i) которое является человеческим, гуманизированным или химерным;
- (ii) где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело человека, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab; и/или
- (iii) где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, где, необязательно, антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.
- 101. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-100, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.
- 102. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 101, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:
- (1) мутацию, усиливающую связывание с FcRn по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию, где необязательно мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L, N434S, N434H, N434A, N434S, M252Y, S254T, T256E, T250Q, P257I, Q311I, D376V, T307A, E380A или любую их комбинацию, где дополнительно необязательно мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает: (i) M428L/N434S; (ii) M252Y/S254T/T256E; (iii) T250Q/M428L; (iv) P257I/Q311I; (v) P257I/N434H; (vi) D376V/N434H; (vii) T307A/E380A/N434A или (viii) любую комбинацию (i)-(vii), и/или
- (2) мутацию, усиливающую связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию, где необязательно мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает S239D, I332E, A330L, G236A или любую их комбинацию, где дополнительно необязательно, мутация, усиливающая связывание с FcγR, включает: (i) S239D/I332E; (ii) S239D/A330L/I332E; (iii) G236A/S239D/I332E или (iv) G236A/A330L/I332E.
- 103. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 102, где мутация, усиливающая связывание с FcRn, включает M428L/N434S, и/или мутация, усиливающая

связывание с FcyR, включает G236A/A330L/I332E.

- 104. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-103, содержащее:
- (i) CH1-CH3, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с SEQ ID NO:173 или 175; и/или
- (ii) CL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:174.
- 105. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-104, которое содержит мутацию, которая изменяет гликозилирование антитела или антигенсвязывающего фрагмента, где мутация, которая изменяет гликозилирование антитела или антигенсвязывающего фрагмента, включает N297A, N297Q или N297G, и/или где антитело или антигенсвязывающий фрагмент является агликозилированным и/или афукозилированным.
- 106. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-105, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с KD менее чем около 4.5×10^{-9} M, менее чем около 5×10^{-9} M, менее чем около 1×10^{-10} M, менее чем около 5×10^{-10} M, менее чем около 1×10^{-11} M, менее чем около 5×10^{-11} M или менее чем около 1×10^{-12} M, как измерено с помощью биослойной интерферометрии, где необязательно антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с KD менее чем 1×10^{-12} M, как измерено с помощью биослойной интерферометрии.
- 107. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-106, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) против клетки-мишени, инфицированной SARS-CoV-2,

где необязательно индуцирование ADCC включает активацию естественной клетки-киллера, которая содержит вариант FcγRIIIa V158, естественной клетки-киллера, которая содержит вариант FcγRIIIa F158, или и то и другое, и/или индуцирование ADCP включает вовлечение FcγRIIa, экспрессируемого на поверхности фагоцитарной клетки, такой как моноцит, макрофаг или дендритная клетка.

108. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-107, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, и Fab способен связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с KD $2,0\times10^{-9}$ М или менее, $1,9\times10^{-9}$ М или менее или $1,8\times10^{-9}$ М или менее, как измерено с помощью биослойной

интерферометрии.

- 109. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-108, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурируют с человеческим ACE2 за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2.
- 110. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурирует за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 94-109.
- 111. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-110, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, когда поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 содержится в префузионном тримере.
- 112. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-111, способное связываться с рецептор-связывающим доменом (RBD) поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2, когда RBD гликозилирован и/или дегликозилирован, где связывание определяют с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), где необязательно:
- (1) SPR проводят с использованием прибора Biacore T200 с использованием кинетического подхода с одним циклом, дополнительно необязательно с 3-минутным периодом введения и 20-минутным периодом диссоциации;
 - (2) антитело или антигенсвязывающий фрагмент захватывают на поверхности;
- (3) RBD присутствует в концентрации, составляющей 0,8 нМ, 3,1 нМ, 12,5 нМ, 50 нМ или 200 нМ;
- (4) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с гликозилированым RBD с KD, составляющей около 0,6 нM, около 0,5 нM, около 0,4 нM или около 0,3 нM, или с KD, составляющей 0,3 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,4 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,45 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,5 \pm 0,05 нM, или с KD, составляющей 0,6 \pm 0,05 нM; и/или
- (5) антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с дегликозилированным RBD с KD, составляющей около 1,6 нM, около 1,5 нM, около 1,4 нM, около 1,3 нM, около 1,2 нM, около 1,1 нM, около 1,0.
- 113. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-112, способное нейтрализовать инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в клетке легкого человека, где, необязательно, клетка легкого человека включает клетку Calu-3, где, дополнительно, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеет IC50 нейтрализации, составляющую около 97 нг/мл.

- 114. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-113, способное связываться с компонентом комплемента С1q человека, где необязательно связывание с С1q определяют с помощью биослойной интерферометрии (BLI), такой как с использованием прибора Octet.
- 115. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-114, способное ингибировать слияние клеток, опосредованное поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2.
- 116. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-115, которое не вызывает опосредованного антителом усиления репликации SARS-CoV-2 в мононуклеарной клетке периферической крови (РВМС) или дендритной клетке, полученной от донора человека.
- 117. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-116, способное ингибировать взаимодействие между:
 - (i) SARS-CoV-2 и человеческой DC-SIGN;
 - (ii) SARS-CoV-2 и человеческой L-SIGN;
 - (iii) SARS-CoV-2 и человеческим SIGLEC-1; или
 - (iv) любой комбинации (i)-(iii).
- 118. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-117, способное связываться с поверхностным гликопротеином:
 - (i) SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO:165);
 - (ii) SARS-CoV-2 B.1.1.7;
 - (iii) SARS-CoV-2 B.1.351;
- (iv) SARS-CoV-2, содержащего любую одну или более из следующих мутаций по типу замены относительно SEQ ID NO:165: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; Y453F; A520S; K417N; K417V; S494P; N501T; S477R; V367F; P384L; A522S; A522V; V382L; P330S; T478I; S477I; P479S; или
 - (v) любой комбинации (i)-(iv).
- 119. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-118, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 со значением IC50 3,0 нМ, 3,1 нМ, 3,2 нМ, 3,3 нМ, 3,4 нМ, 3,5 нМ, 3,6 нМ, 3,7 нМ, 3,8 нМ, 3,9 нМ или 4,0 нМ.
- 120. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-119, содержащее:
- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) CH1-CH3,

содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEO ID NO:173; и

- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.
- 121. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-120, содержащее:
- (i) тяжелую цепь, содержащую (i)(1) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:113, и (i)(2) СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:175; и
- (ii) легкую цепь, содержащую (ii)(1) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 168, и (ii)(2) CL, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:174.
- 122. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 94-121, содержащее СН1-СН3, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:265 или 266.
- 123. Выделенный полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-122 или кодирующий VH, тяжелую цепь, VL и/или легкую цепь антитела или антигенсвязывающего фрагмента.
- 124. Выделенный полинуклеотид по п. 123, где полинуклеотид содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или рибонуклеиновую кислоту (РНК), где РНК необязательно включает матричную РНК (мРНК).
- 125. Выделенный полинуклеотид по п. 123 или 124, который является кодоноптимизированным для экспрессии в клетке-хозяине.
- 126. Выделенный полинуклеотид по любому из пп. 123-125, содержащий полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50% идентичности с полинуклеотидной последовательностью, представленной в любой одной или более из SEQ ID NO:186-189, 191-192, 238, 247, 248-255 и 257-262.
- 127. Выделенный полинуклеотид по любому из пп. 123-126, содержащий полинуклеотидную последовательность, представленную в любой одной или более из SEQ ID NO:249, 250 и 257-262.
 - 128. Рекомбинантный вектор, содержащий полинуклеотид по любому из пп. 123-

127.

- 129. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 123-127 и/или вектор по п. 128, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к клетке-хозяину.
- 130. В-клетка человека, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 123-129, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к В-клетке человека, и/или где В-клетка человека является иммортализованной.
 - 131. Композиция, содержащая:
 - (i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-122;
 - (ii) полинуклеотид по любому из пп. 123-127;
 - (ііі) рекомбинантный вектор по п. 128;
 - (iv) клетку-хозяина по п. 129 и/или
 - (v) В-клетку человека по п. 130
- и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
- 132. Композиция по п. 131, содержащая два или более антитела или антигенсвязывающих фрагментов по любому из пп. 1-122.
 - 133. Композиция по п. 132, содержащая:
- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:79, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:83; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.
 - 134. Композиция по п. 132, содержащая:
- (i) антигенсвязывающий фрагмент, антитело или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1. CDRH2 CDRH3 содержат или состоят ИЗ аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:80-82 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:84-86 соответственно, и
 - (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:106-108 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:169-171 соответственно.

- 135. Композиция по п. 132, содержащая:
- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:178, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:182 или SEQ ID NO:190; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:105, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:168.
 - 136. Композиция по п. 135, содержащая:
- антигенсвязывающий (i) антитело или фрагмент, первое содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 CDRH3 содержат или состоят ИЗ аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:179-181 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:183-185 соответственно; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 И CDRH3 содержат из или состоят аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:106-108, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:169-171, соответственно.
 - 137. Композиция по п. 132, содержащая:
- (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:178, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:182 или SEQ ID NO:190; и

- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:63, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:67, любой из SEQ ID NO:71-71 или любой из SEQ ID NO:75-76.
 - 138. Композиция по п. 132, содержащая:
- (i) антигенсвязывающий фрагмент, антитело или содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH2 CDRH3 аминокислотных CDRH1, И содержат или состоят из последовательностей, представленных в SEQ ID NO:179-181 соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:183-185 соответственно; и
- (ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 CDRH3 содержат И или состоят ИЗ аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:64-66 соответственно, CDRL1 содержит или состоит из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:73 или SEQ ID NO:74, CDRL2 содержит или состоит из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:69, и CDRL3 содержит или состоит из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:77 или SEQ ID NO:78.
- 139. Композиция, содержащая (i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 8 или 9 и (ii) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 10 или 11, где композиция способна нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 со значением IC50 от около 0,07 до около 0,08 мкг/мл.
- 140. Композиция, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 123-127, инкапсулированный в молекулу-носитель, где молекула-носитель необязательно включает липид, носитель, полученный из липида, такой как липосома, твердая липидная наночастица, маслянистая суспензия, субмикронная липидная эмульсия, липидный микропузырь, обратная липидная мицелла, кохлеарная липосома, липидная микротрубочка, липидный микроцилиндр, липидная наночастица (LNP) или наноразмерная платформа.
 - 141. Способ лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, включающий введение

указанному субъекту эффективного количества:

- (i) антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-122;
- (ii) полинуклеотида по любому из пп. 123-127;
- (ііі) рекомбинантного вектора по п. 128;
- (iv) клетки-хозяина по п. 129;
- (v) В-клетки человека по п. 130, и/или
- (vi) композиции по любому из пп. 131-140.
- 142. Способ ингибирования инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества:
 - (i) антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-122;
 - (ii) полинуклеотида по любому из пп. 123-127;
 - (iii) рекомбинантного вектора по п. 128;
 - (iv) клетки-хозяина по п. 129;
 - (v) В-клетки человека по п. 130, и/или
 - (vi) композиции по любому из пп. 131-140.
- 143. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-122, полинуклеотид по любому из пп. 123-127, рекомбинантный вектор по п. 128, клетка-хозяин по п. 129, В-клетка человека по п. 130 и/или композиция по любому из пп. 131-140 для применения в способе лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.
- 144. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-122, полинуклеотид по любому из пп. 123-127, рекомбинантный вектор по п. 128, клетка-хозяин по п. 129, В-клетка человека по п. 130 и/или композиция по любому из пп. 131-140 для применения в способе ингибирования инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.
- 145. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-122, полинуклеотид по любому из пп. 123-127, рекомбинантный вектор по п. 128, клетка-хозяин по п. 129, В-клетка человека по п. 130 и/или композиция по любому из пп. 131-140 для применения в получении лекарственного средства для лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.
 - 146. Способ диагностики инфекции SARS-CoV-2 in vitro, включающий:
- (i) приведение в контакт образца, полученного от субъекта, с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-122 и
- (ii) обнаружение комплекса, содержащего антиген и антитело или содержащего антиген и антигенсвязывающий фрагмент.
 - 147. Способ по п. 146, где образец содержит кровь, выделенную из субъекта.
 - 148. Комбинация или композиция, содержащая:

- (i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее
- (i)(a) аминокислотную последовательность CDRH1 GYPFTSYG, аминокислотную последовательность CDRH2 ISTYNGNT или ISTYQGNT, аминокислотную последовательность CDRH3 ARDYTRGAWFGESLIGGFDN; аминокислотную последовательность CDRL1 или QTVSSTS, аминокислотную последовательность CDRL2 GAS и аминокислотную последовательность CDRL3 QHDTSLT; или
- (i)(b) аминокислотную последовательность VH, содержащую или состоящую из QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGN TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGF DNWGQGTLVTVSS

или содержащую или состоящую из QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYQGN TNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRGAWFGESLIGGF DNWGQGTLVTVSS,

и аминокислотную последовательность VL, содержащую или состоящую из EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK;

И

- (ii) антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее
- (ii)(a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:79 и 83 соответственно;
- (ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:80-82 и 84-86 соответственно;
- (ii)(c) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:178, или 194, или 196, или 198, или 200, или 202 и 182 или 190 соответственно; или
- (ii)(d) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:179 или 195, 180, или 197, или 199, 181, 201 или 203 и 183-185 соответственно.
- 149. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту комбинации или композиции по п. 148, где, необязательно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент (i) и антитело или антигенсвязывающий фрагмент (ii) вводят параллельно, одновременно или последовательно.
- 150. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело

или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:79 и 83 соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:80-82 и 84-86 соответственно;

и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108 соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108 соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171 соответственно.
- 151. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:
- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108 соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108 соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171 соответственно;

и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:79 и 83 соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:80-82 и 84-86 соответственно.
- 152. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:
- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:178, или 194, или 196, или 198, или 200, или 202 и 182 или 190, соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:179 или 195, 180, или 197, или 199, 181,

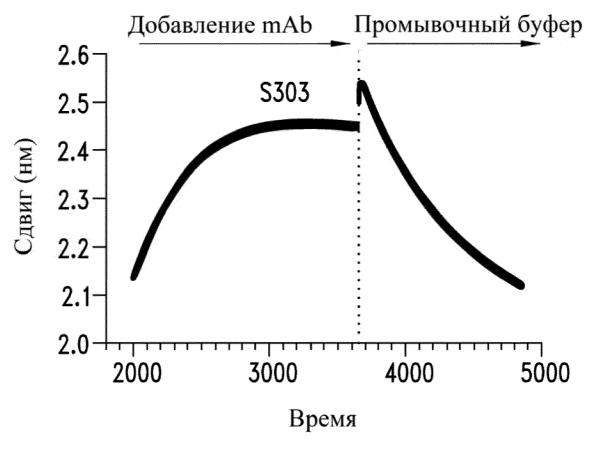
201 или 203 и 183-185, соответственно.

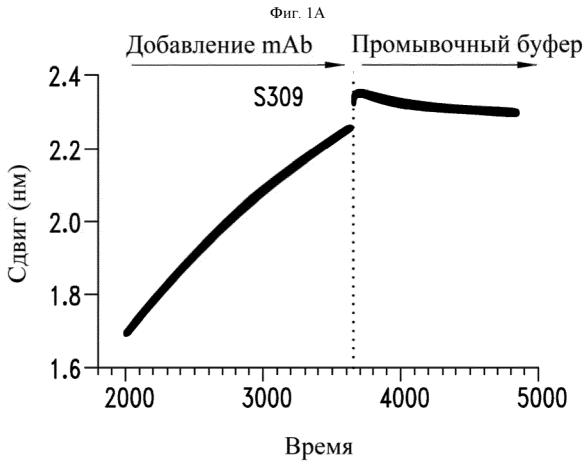
и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108 соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108 соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171 соответственно.
- 153. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:
- (a) аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:105 или 113, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 168; или
- (b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 106-108, соответственно, или SEQ ID NO:106, 121 и 108 соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:169-171 соответственно;

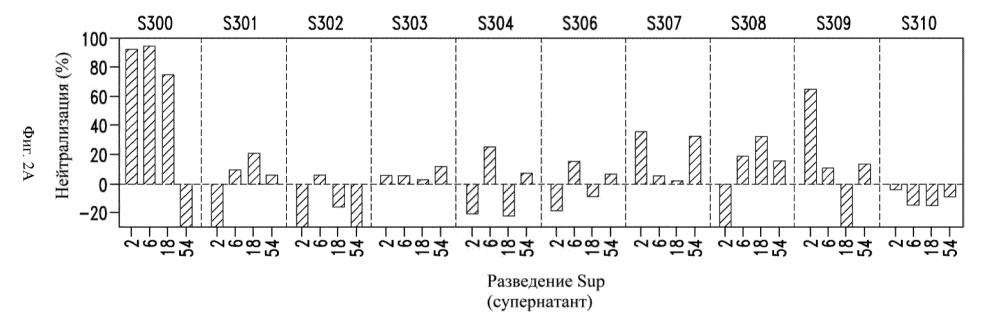
и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

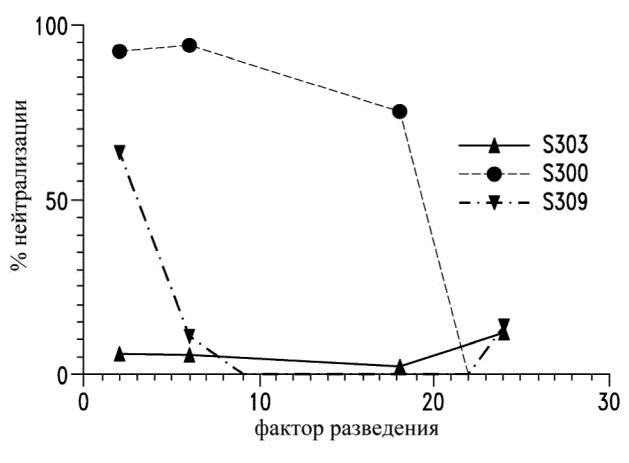
- (a) аминокислотные последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO:178, или 194, или 196, или 198, или 200, или 202 и 182 или 190, соответственно; или
- (b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO:179 или 195, 180, или 197, или 199, 181, 201 или 203 и 183-185, соответственно.





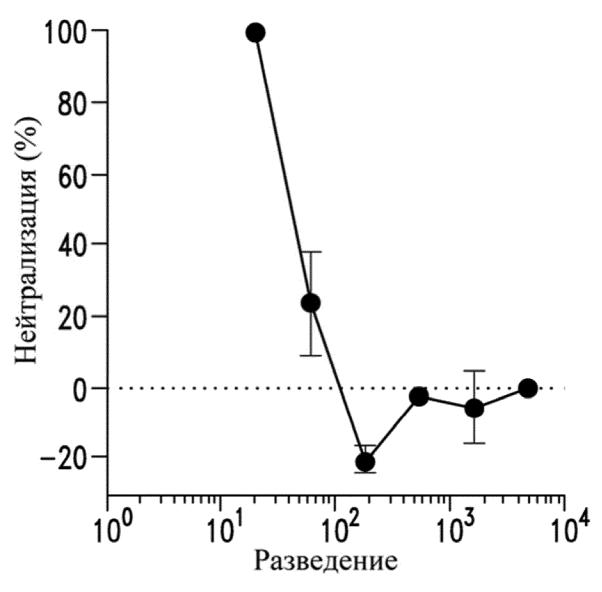
Фиг. 1В





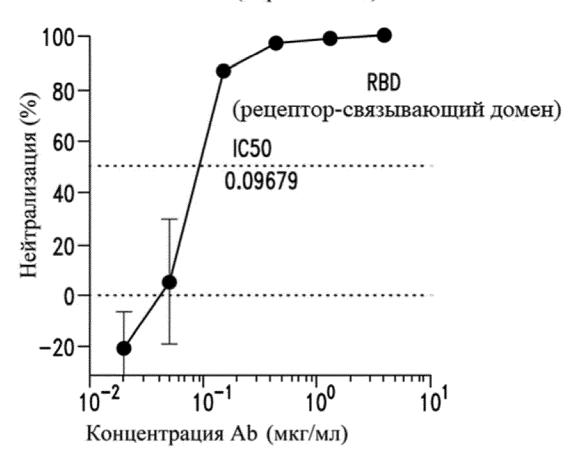
Фиг. 2В

Донор SARS (плазма)



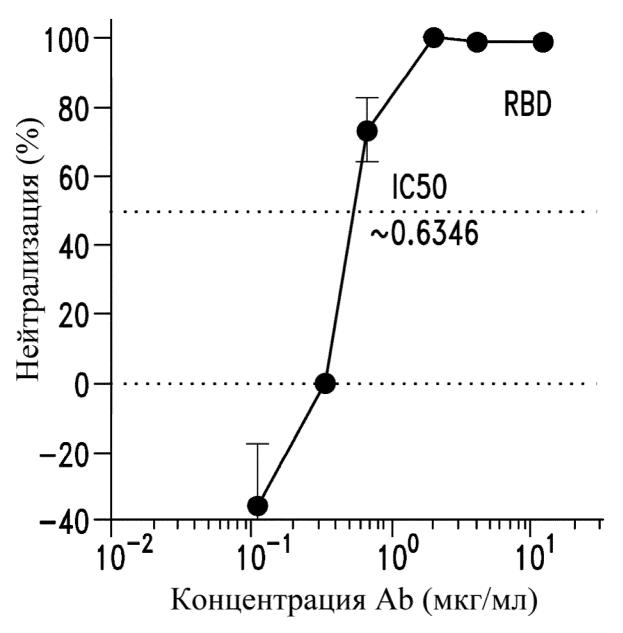
Фиг. 3А

\$309 (Sup В-клеток)



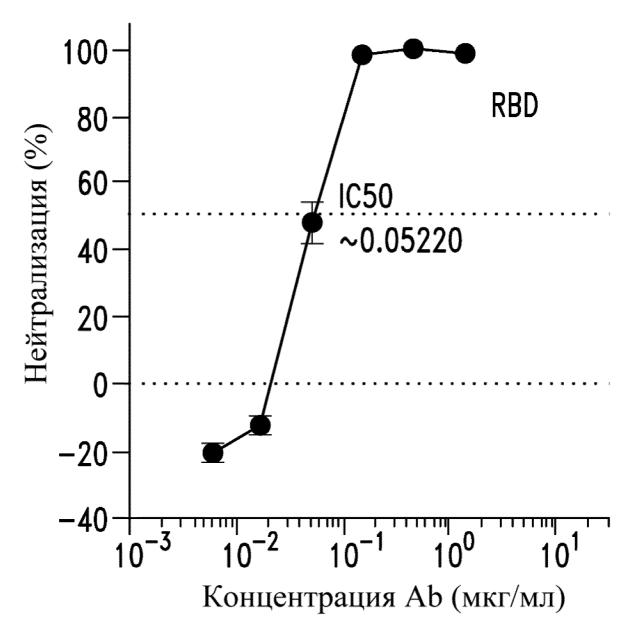
Фиг. 3В

\$311 (Sup В-клеток)



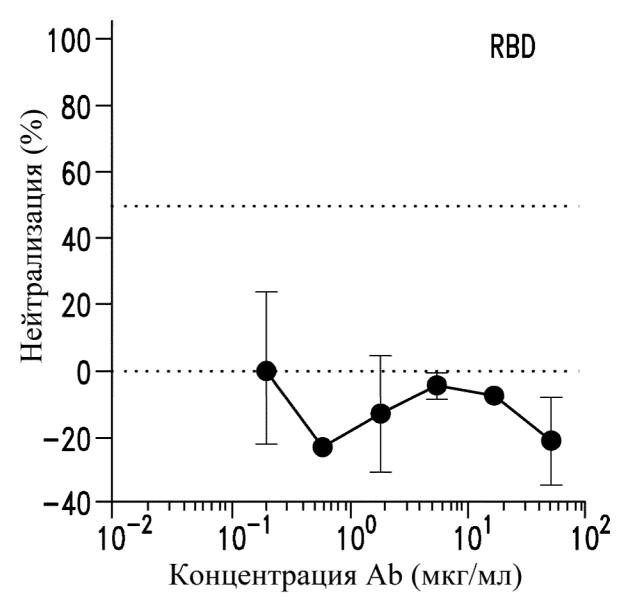
Фиг. 3С

S312 (Sup В-клеток)



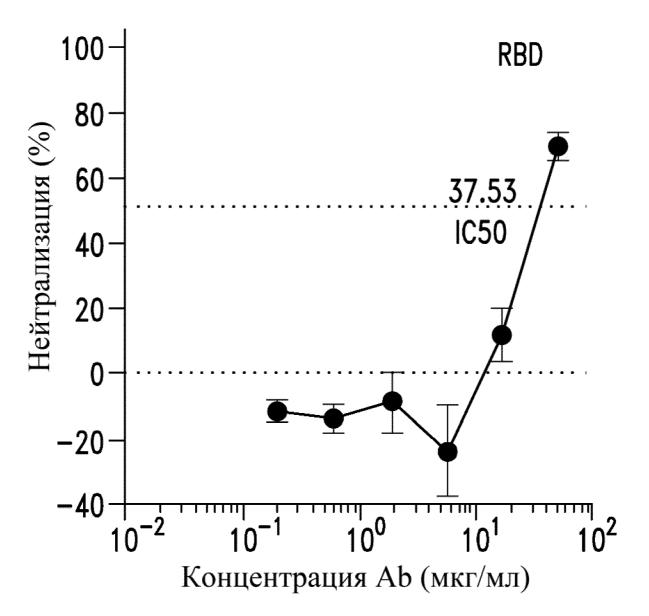
Фиг. 3D

\$303 (рекомбинант rIgG1)



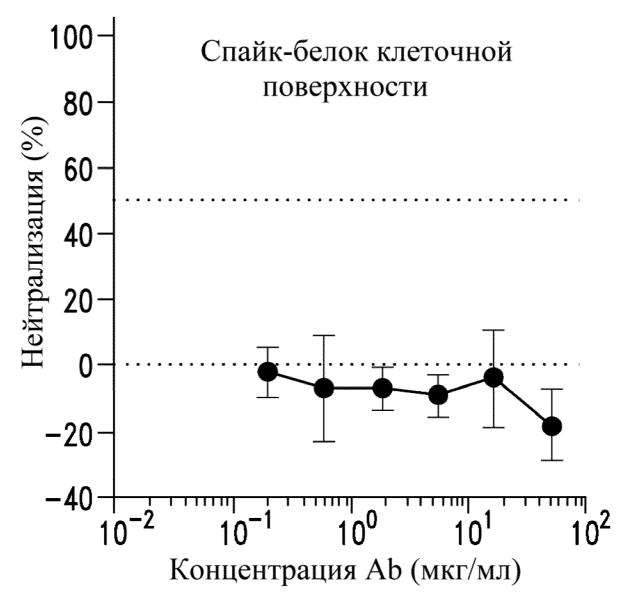
Фиг. 3Е

\$304 (рекомбинант rIgG1)



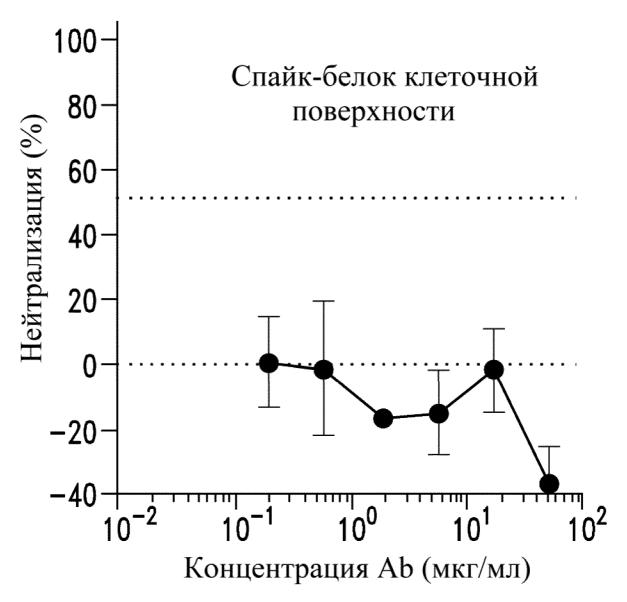
Фиг. 3F

S306 (рекомбинант rIgG1)



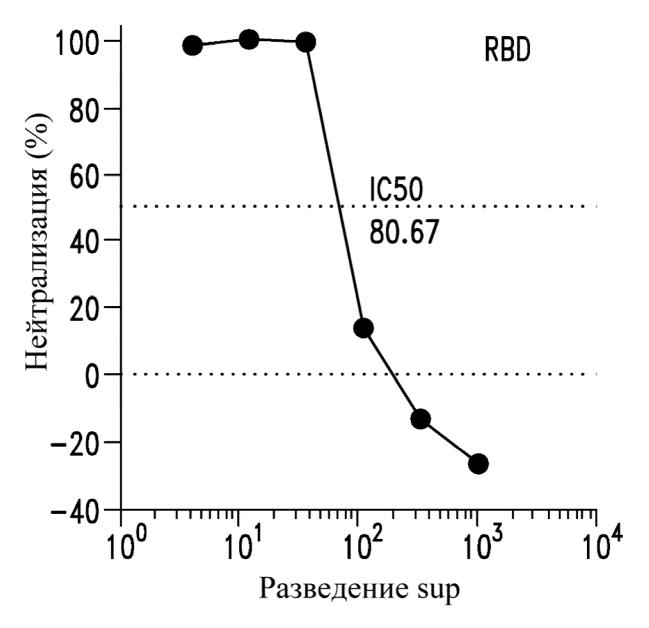
Фиг. 3G

\$310 (рекомбинант rIgG1)

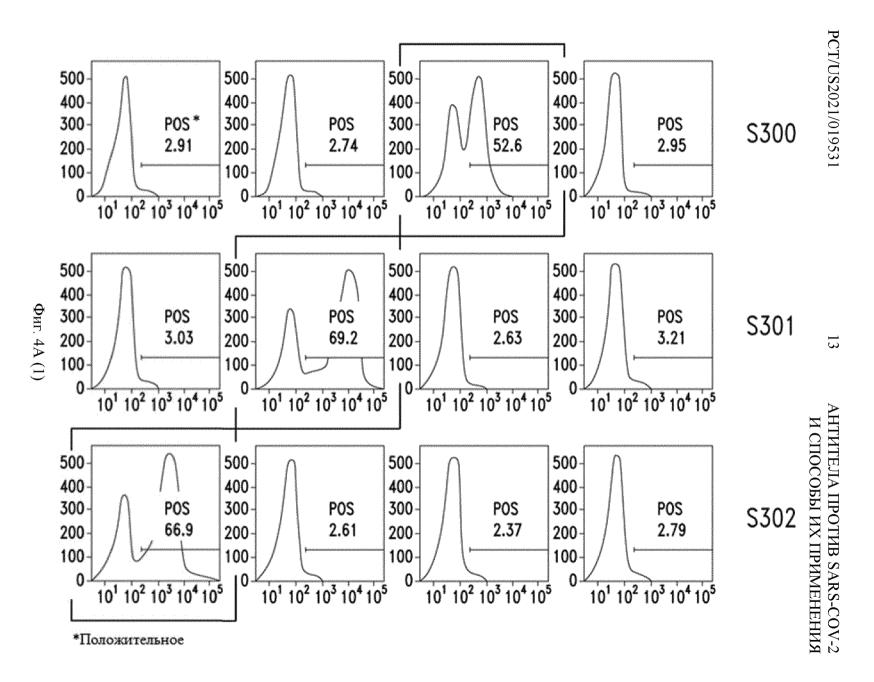


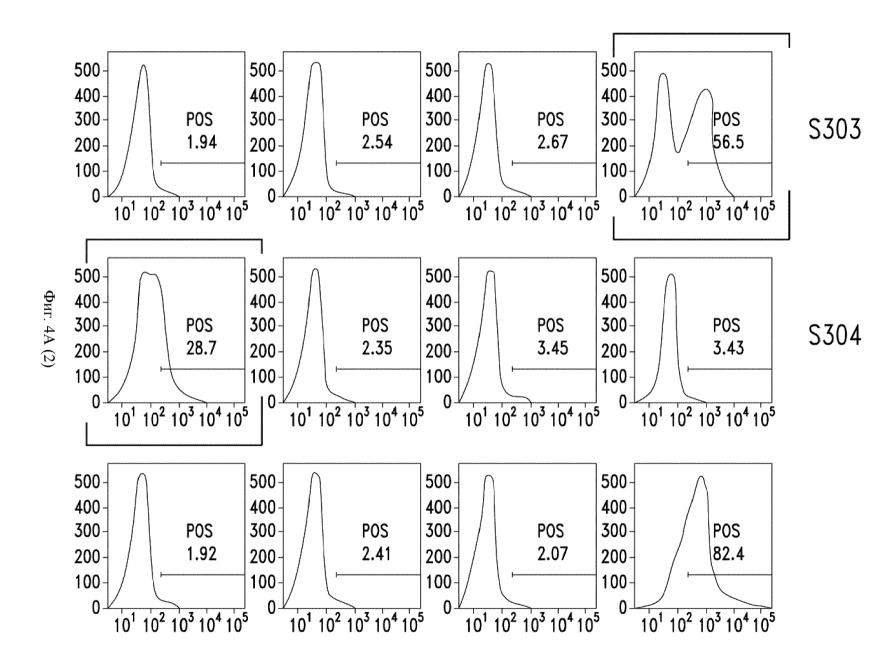
Фиг. 3Н

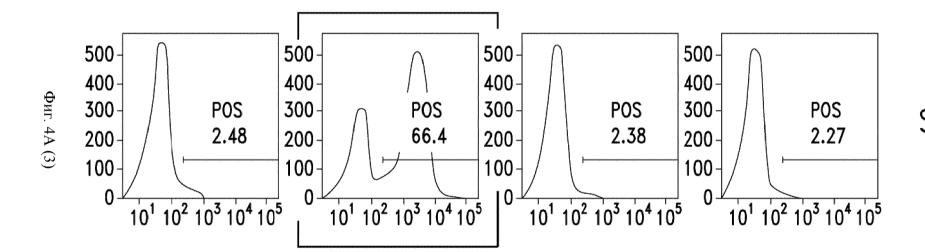
\$315 (Sup В-клеток)



Фиг. 3I

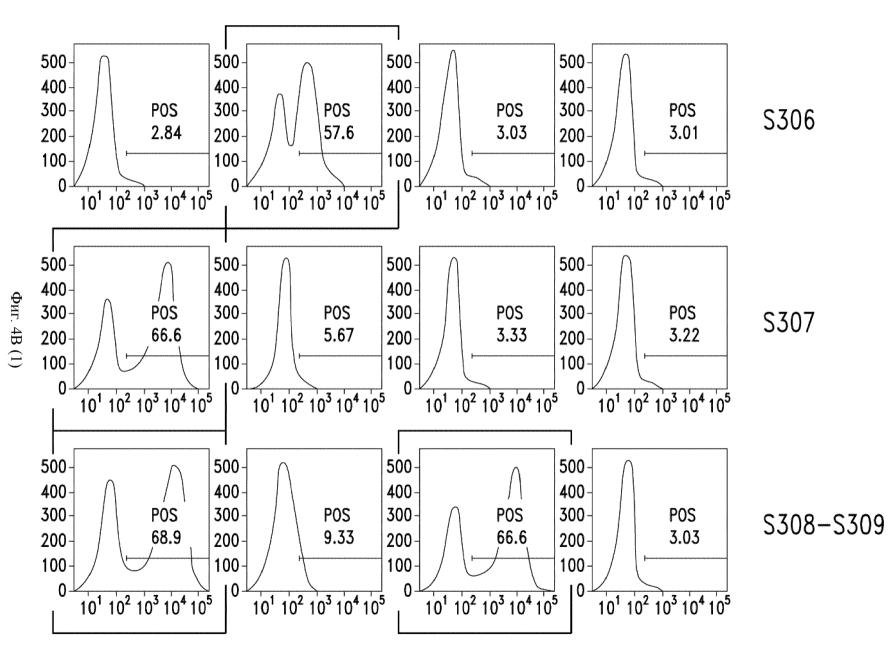


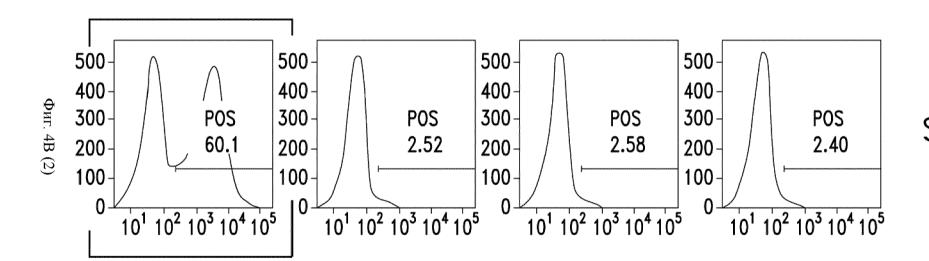




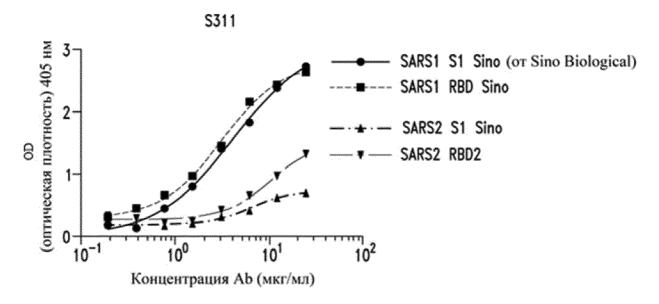
S305



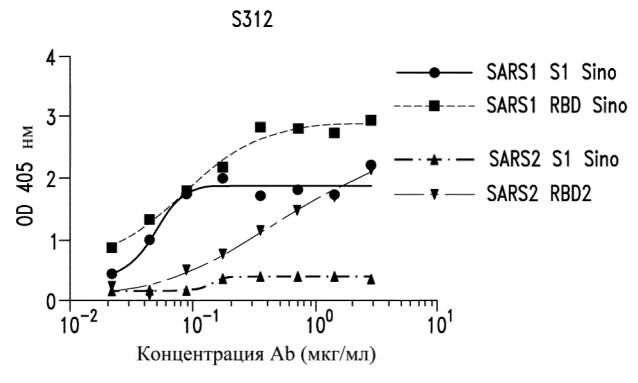




S310

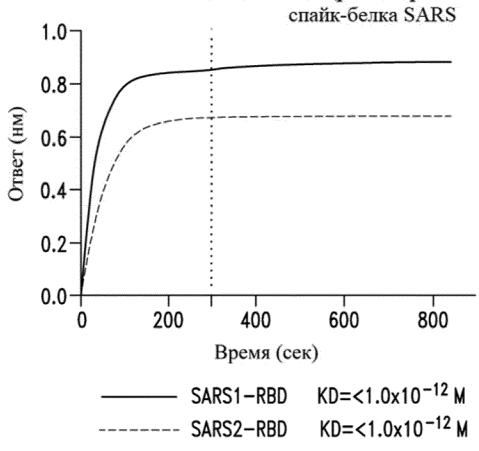


Фиг. 5А



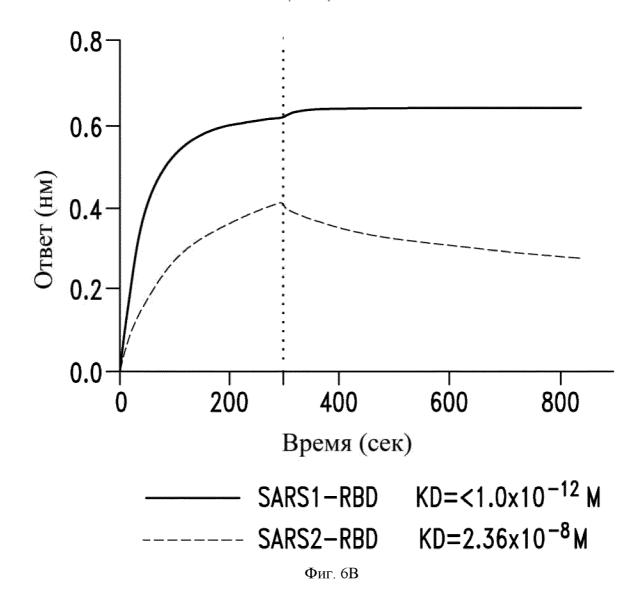
Фиг. 5В

\$309: ассоциация RBD (рецептор-связывающий домен)

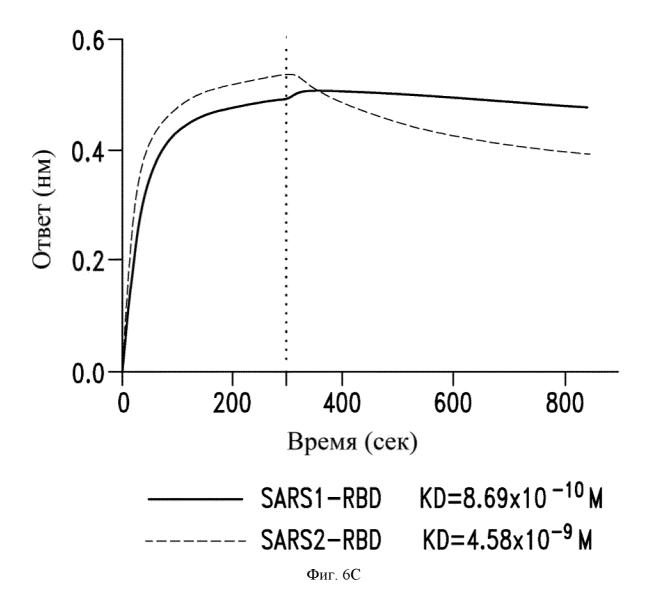


Фиг. 6А

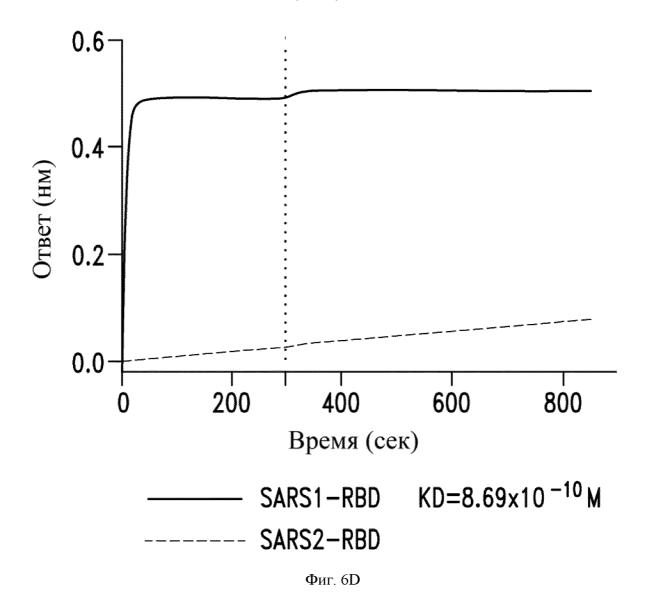
\$303: ассоциация RBD спайк-белка SARS



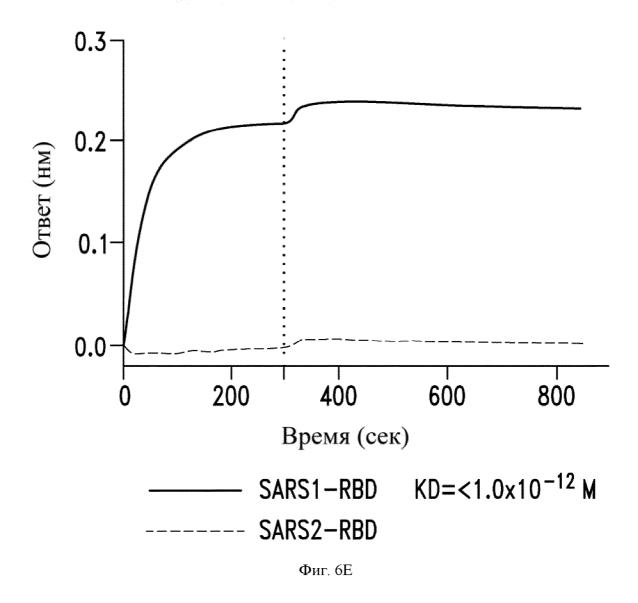
\$304: ассоциация RBD спайк-белка SARS

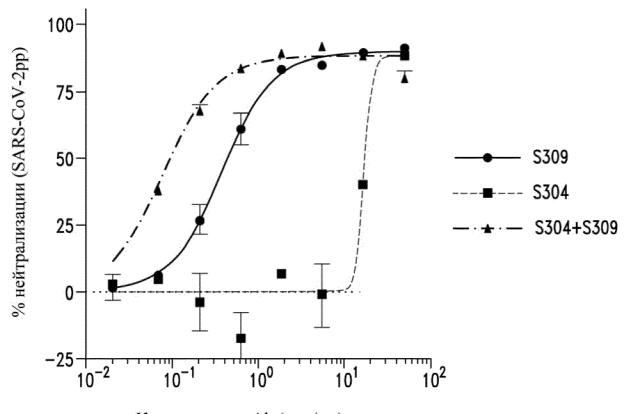


\$303: ассоциация RBD спайк-белка SARS



\$109: ассоциация RBD спайк-белка SARS

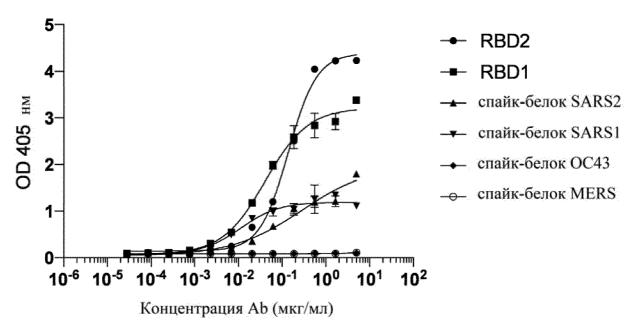




Концентрация Аb (мкг/мл)

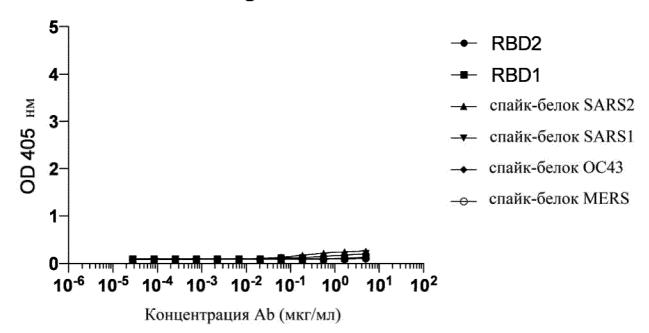
Фиг. 7

S309-rlgG1-LS



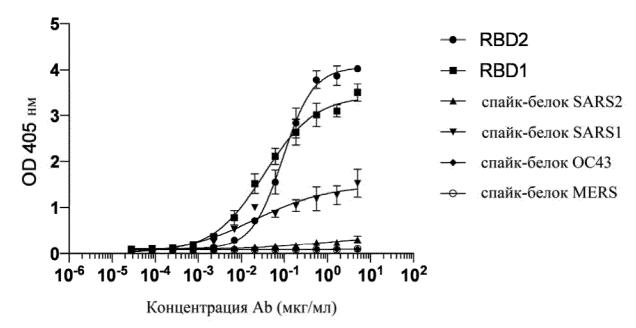
Фиг. 8А

S306-rlgG1-LS



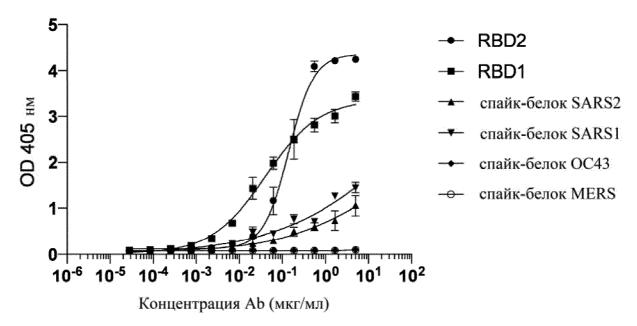
Фиг. 8В

S303-rlgG1-LS



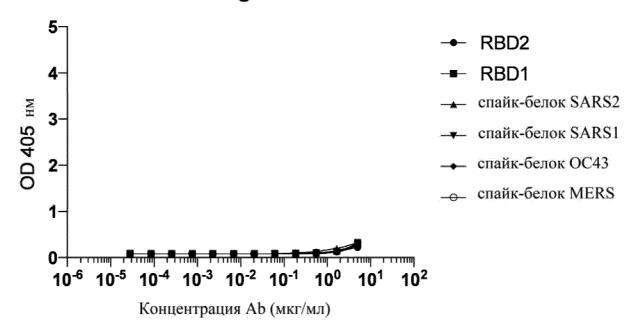
Фиг. 8С

S304-rlgG1-LS



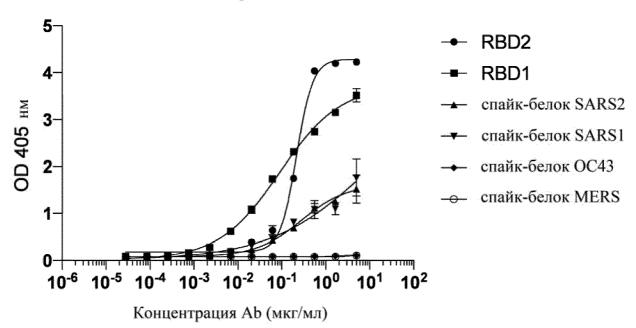
Фиг. 8D

S310-rlgG1-LS

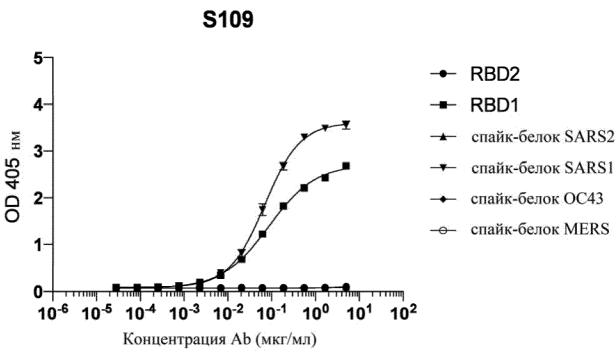


Фиг. 8Е

S315-rlgG1-LS

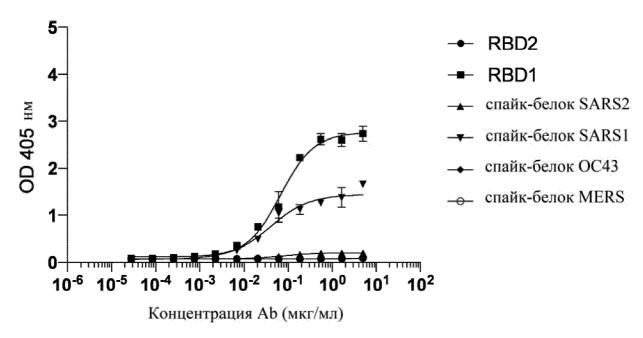


Фиг. 8F



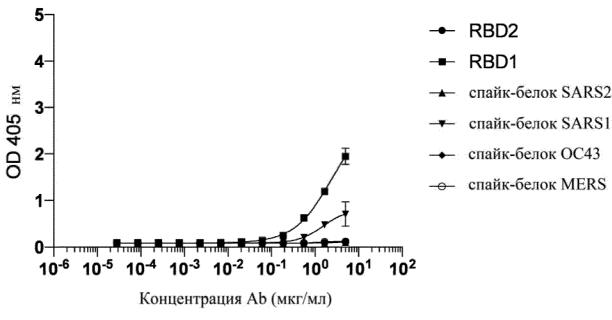
Фиг. 8G





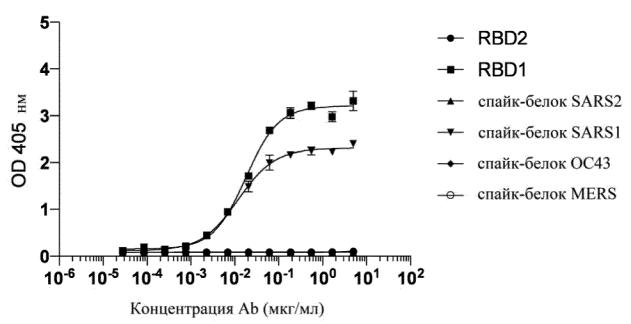
Фиг. 8Н

S124-rlgG1



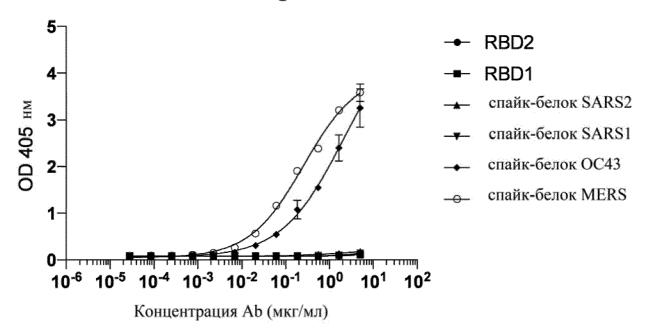
Фиг. 8I

S230-rlgG1

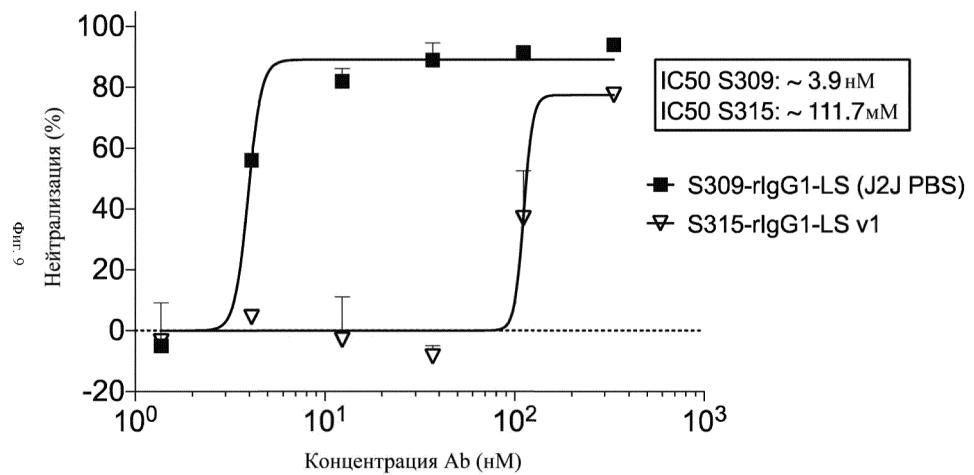


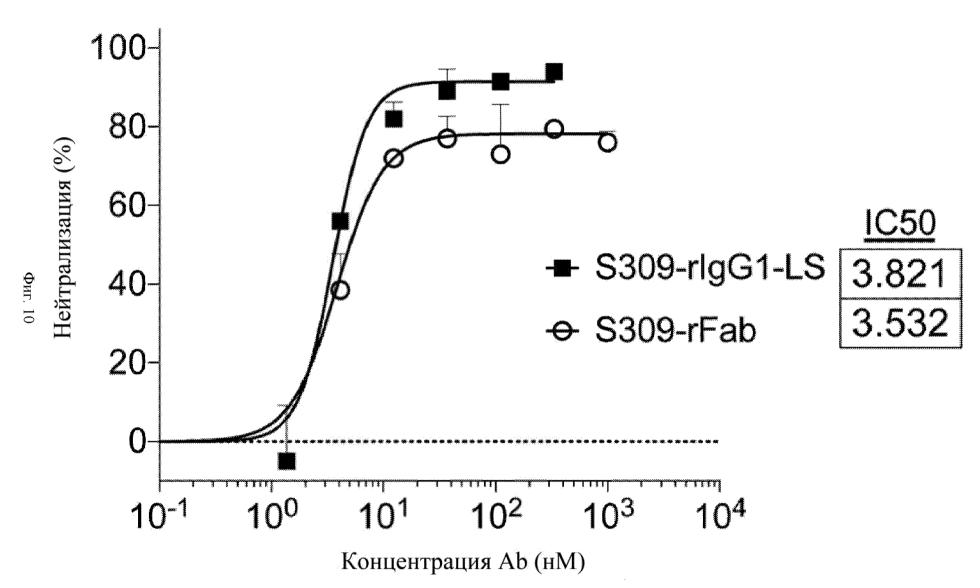
Фиг. 8Ј

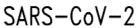
MCRB17-rlgG1

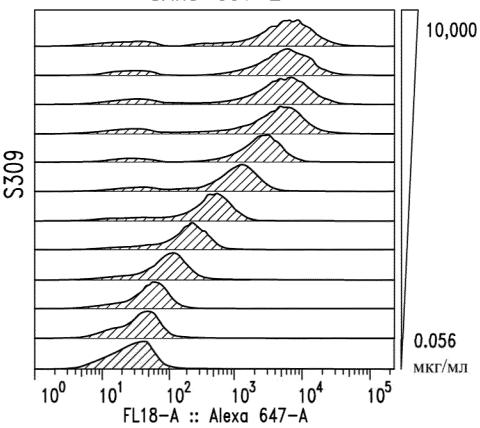


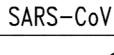
Фиг. 8К

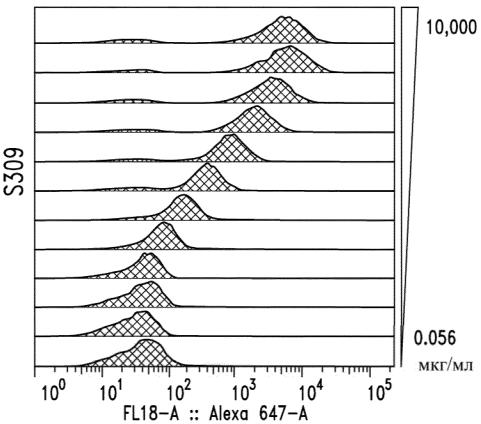




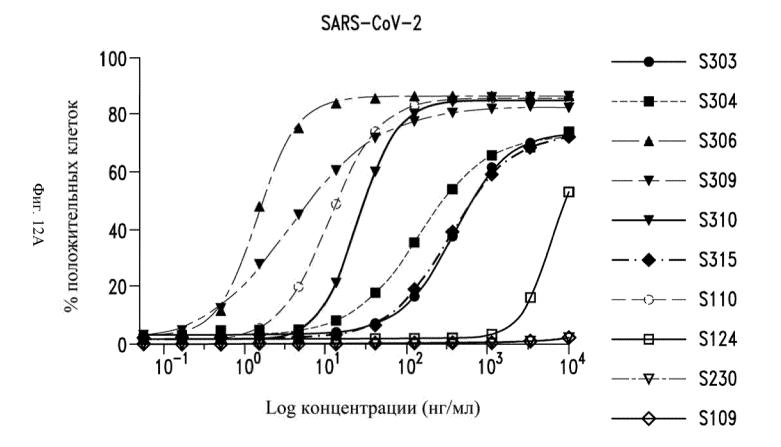




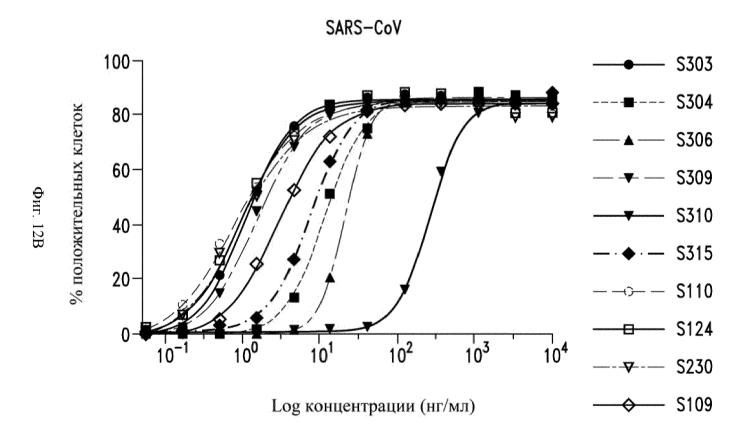




Фиг. 11

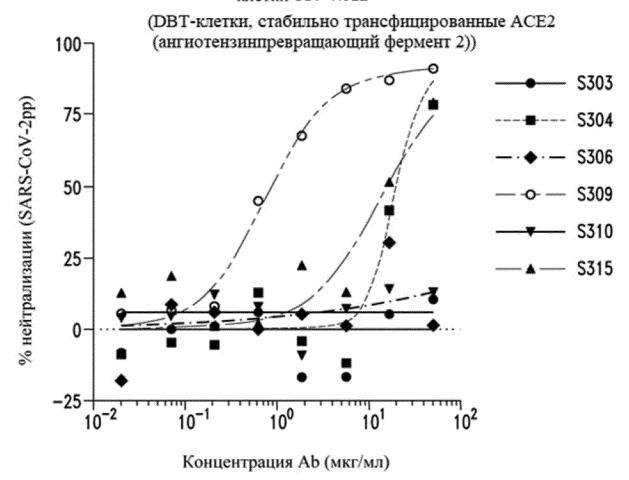


	EC50
S303	383.3
S304	142.5
S306	1.422
S309	3.691
S310	25.62
S315	343.0
S110	11.38
S124	6072
S230	Н/Д
S109	Н/Д

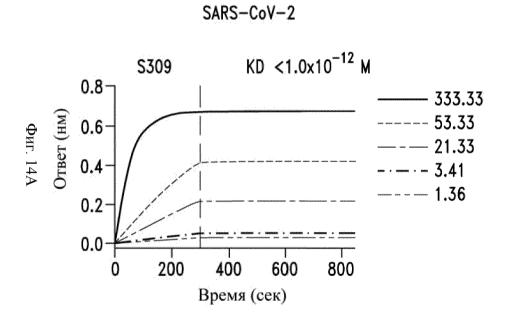


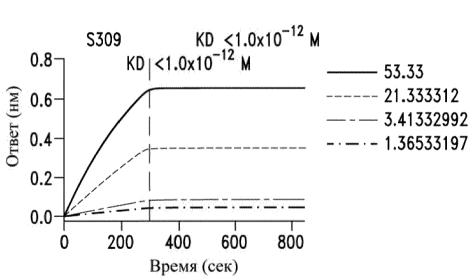
	EC50
S303	1.056
S304	11.38
S306	20.83
S309	1.439
S310	254.3
S315	7.589
S110	0.7819
S124	0.9518
S230	0.8861
S109	2.899

SARS-CoV-2PP клетки DBT-ACE2

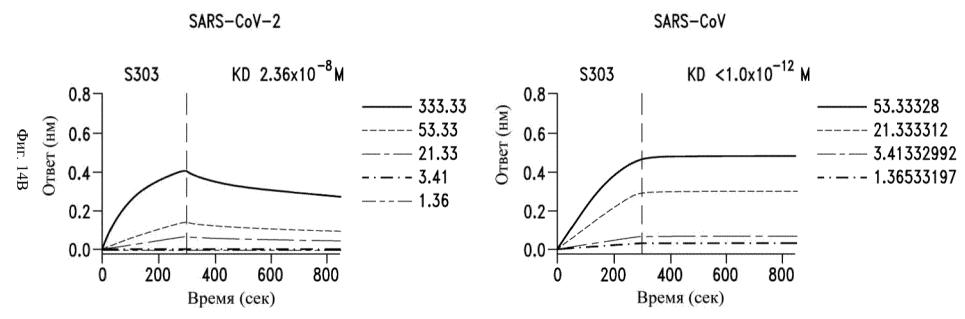


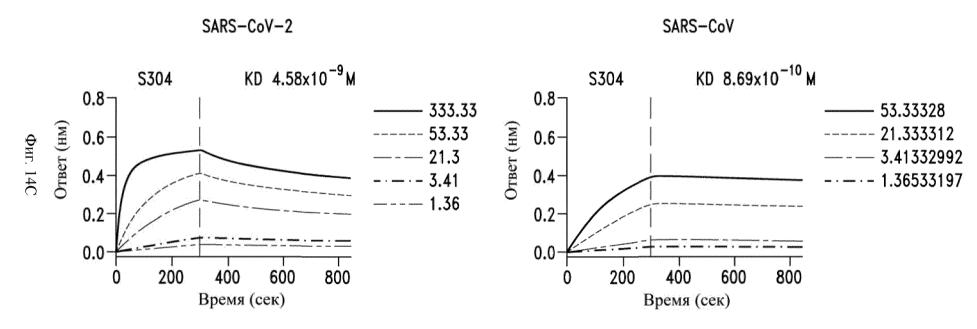
Фиг. 13

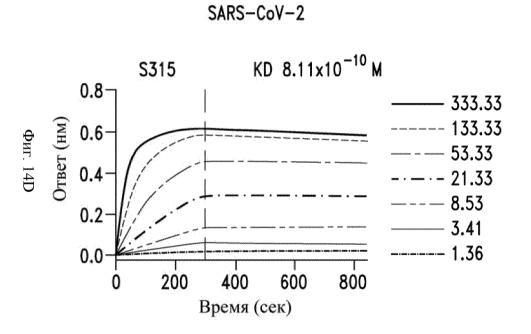


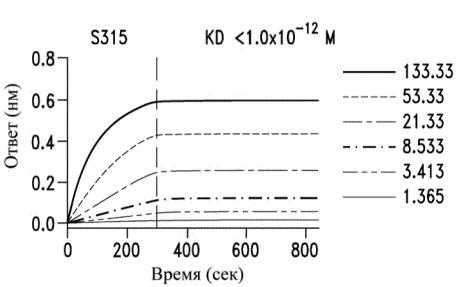


SARS-CoV



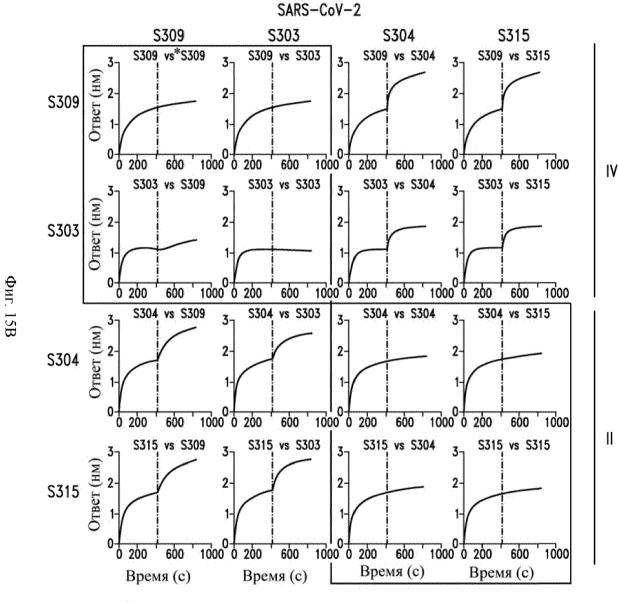




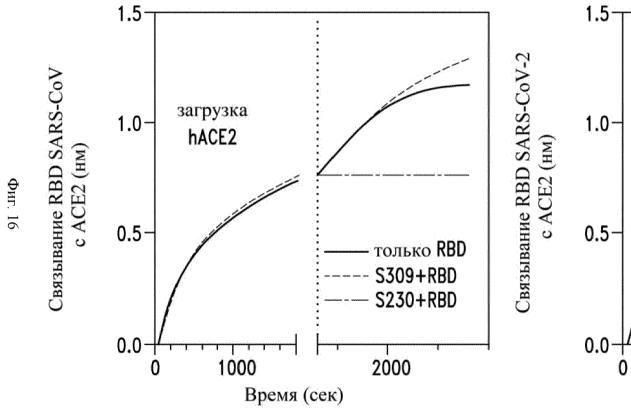


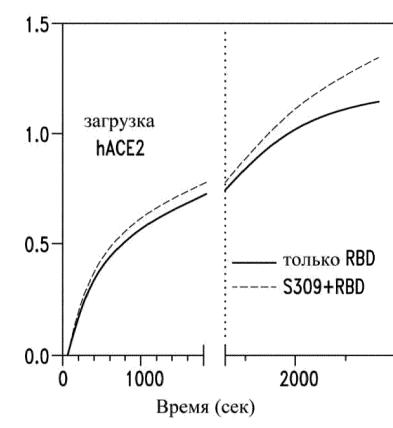
SARS-CoV

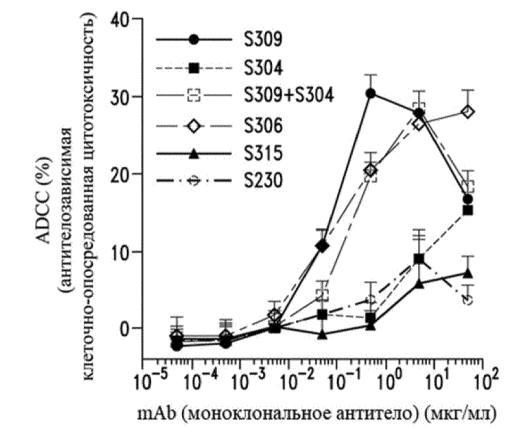


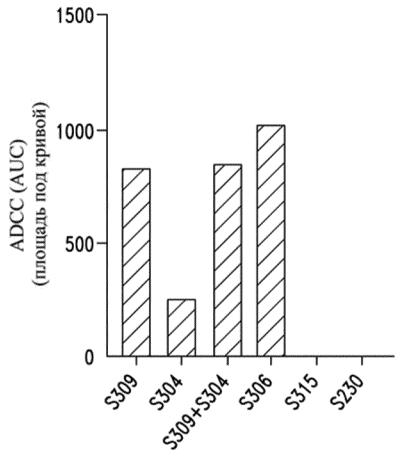


* vs - в сравнении

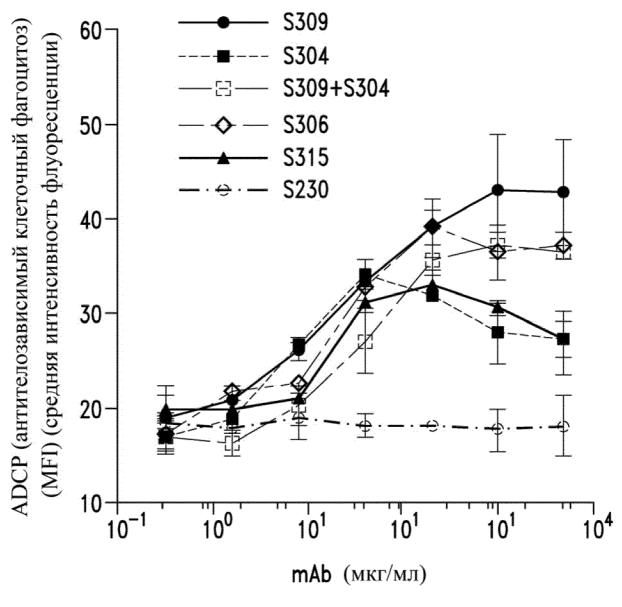






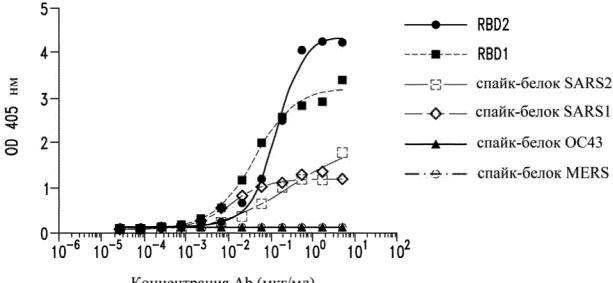


Фиг. 17А



Фиг. 17В

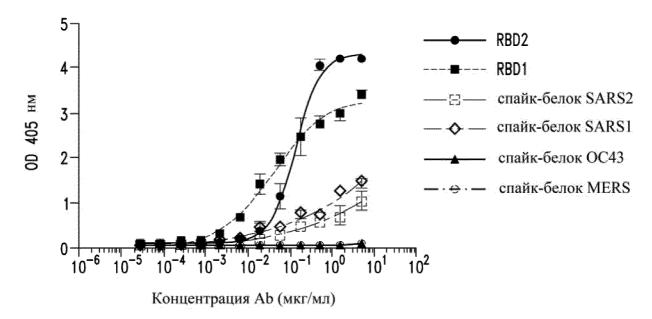
S309-rlgG1-LS



Концентрация Аb (мкг/мл)

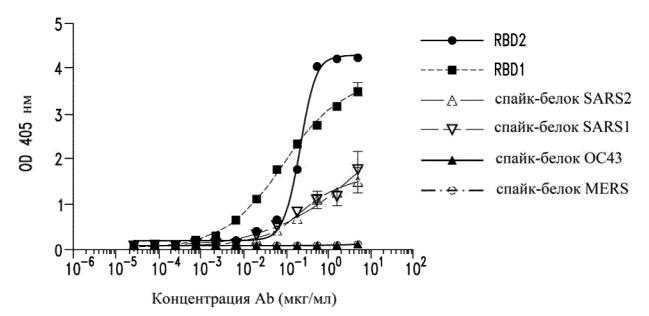
Фиг. 18А

S304-rlgG1-LS



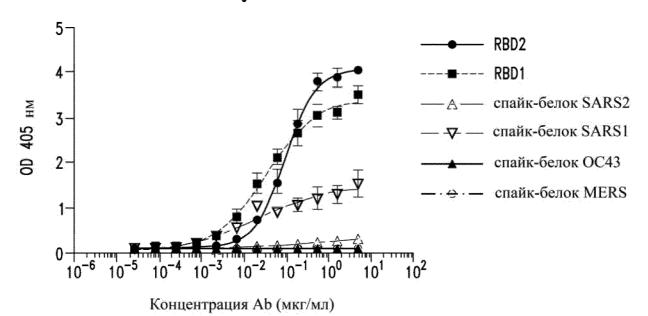
Фиг. 18В

S315-rlgG1-LS



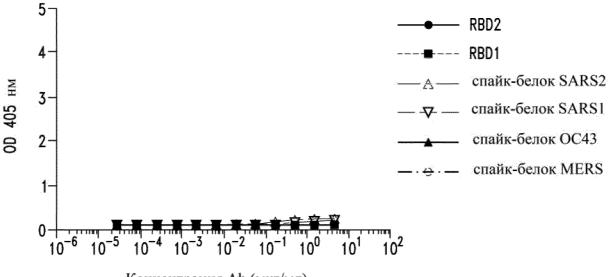
Фиг. 18С

S303-rlgG1-LS



Фиг. 18D

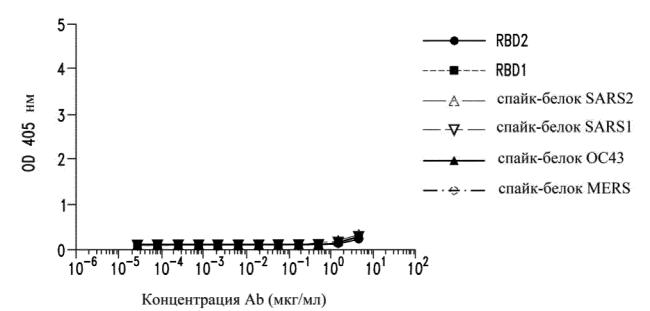
S306-rlgG1-LS



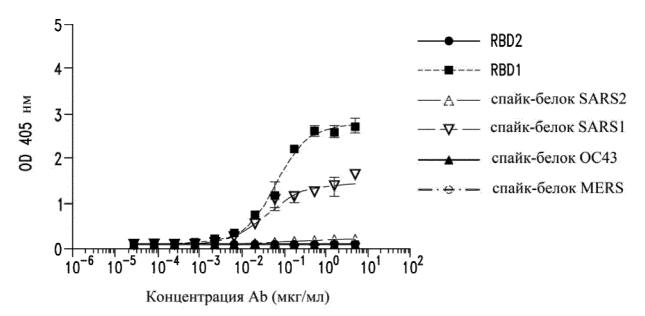
Концентрация Аb (мкг/мл)

Фиг. 18Е

S310-rlgG1-LS

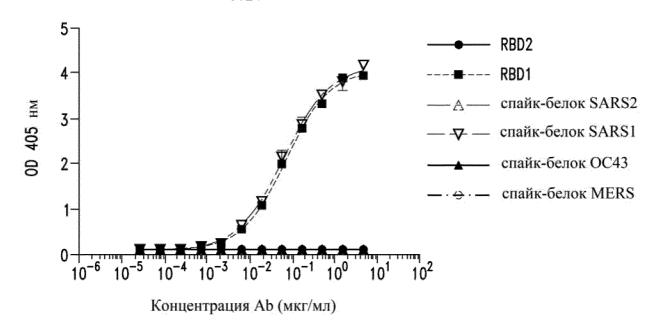


Фиг. 18F



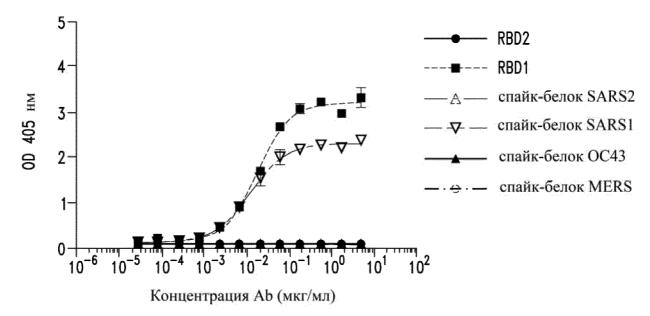
Фиг. 18G

S124

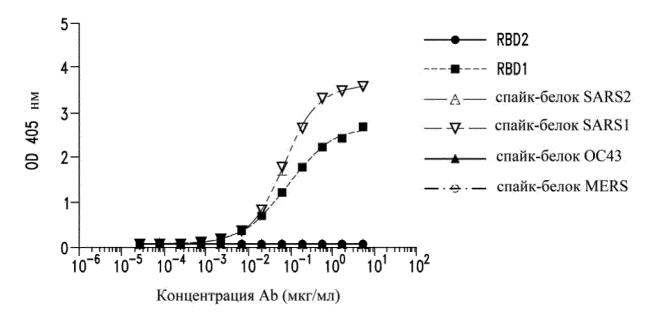


Фиг. 18Н

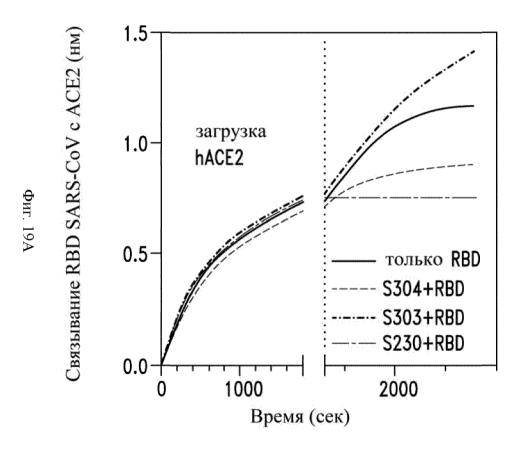
S230-rlgG1

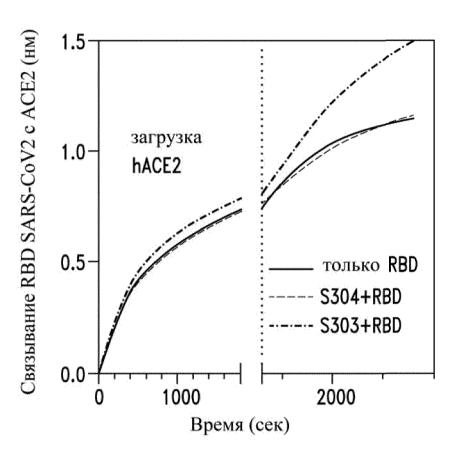


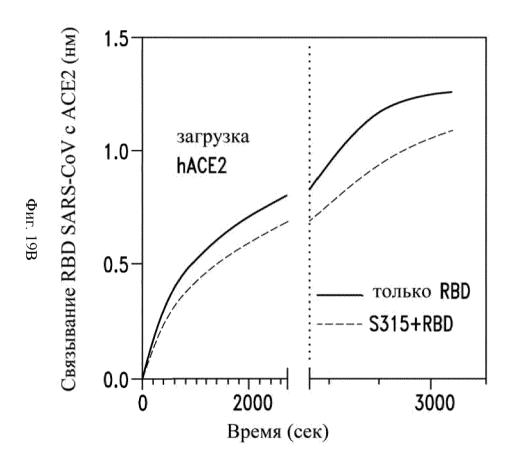
Фиг. 18І

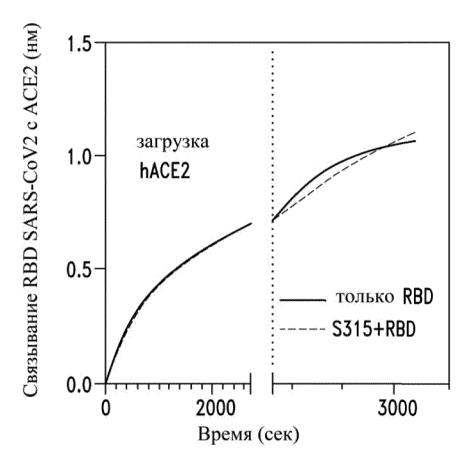


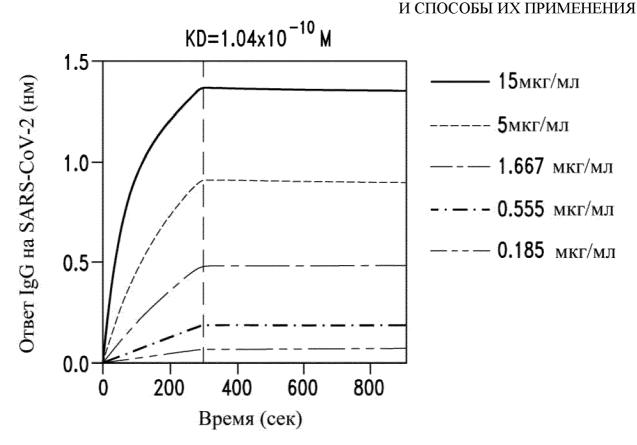
Фиг. 18Ј

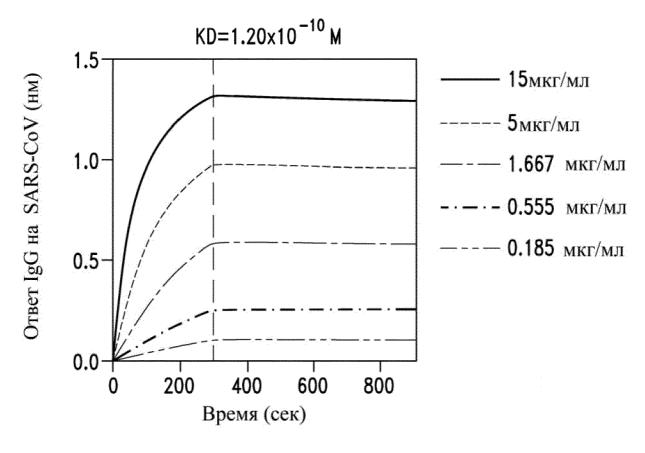




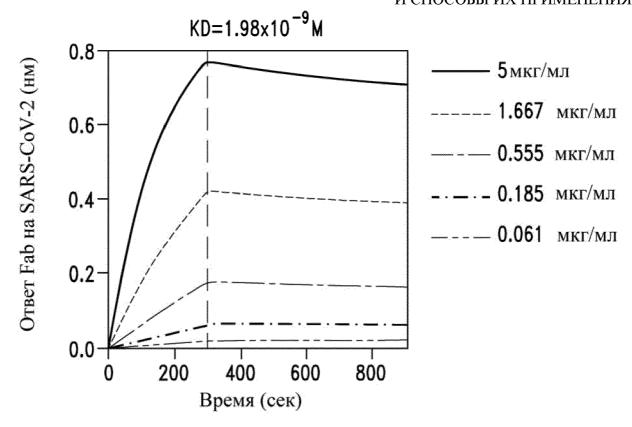


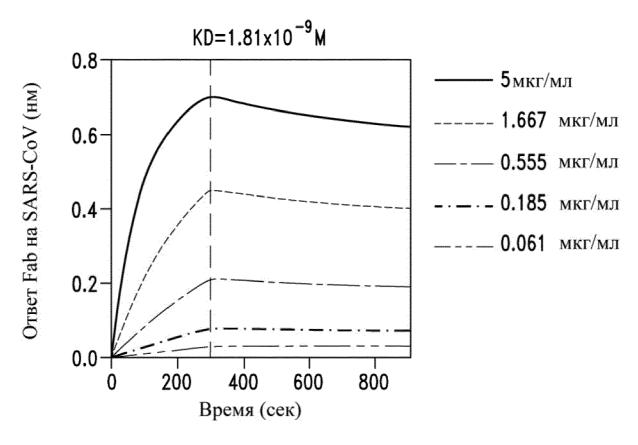




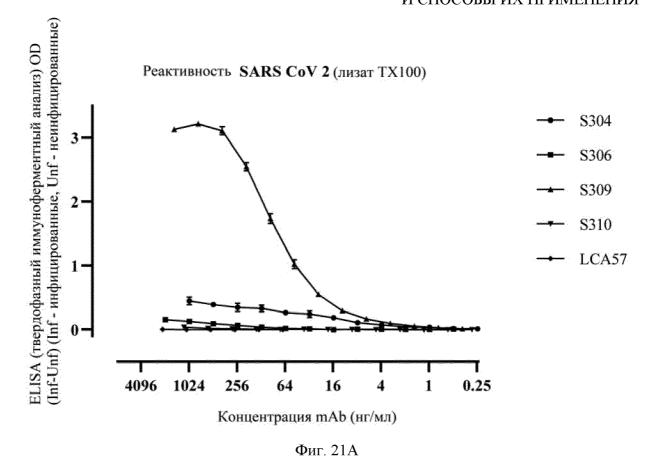


Фиг. 20А

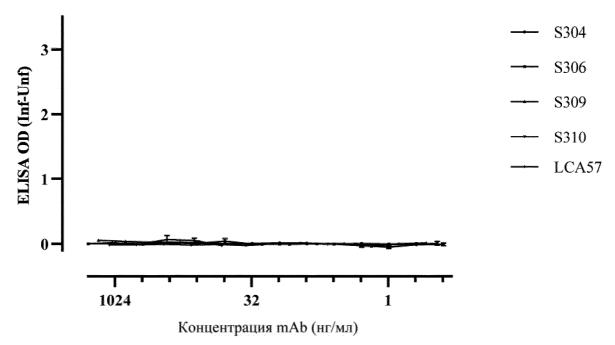




Фиг. 20В

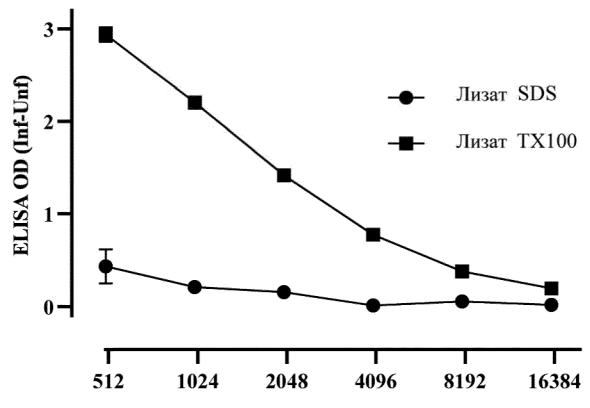


Реактивность SARS CoV2 (лизат SDS)

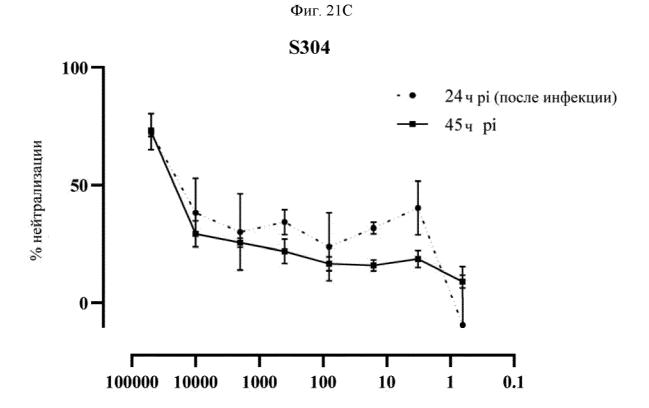


Фиг. 21В

Контрольная сыворотка выздоравливающего человека от SARS CoV 1

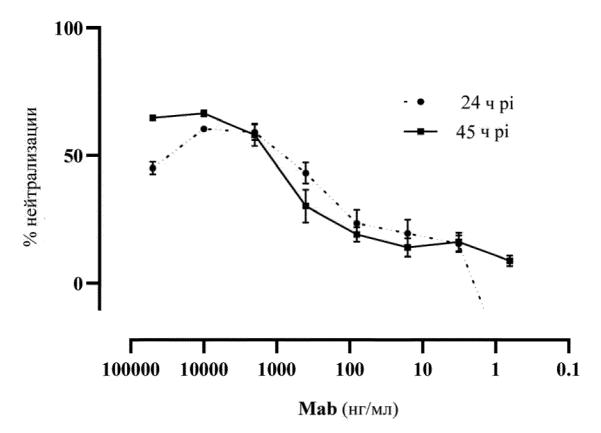


Разведение положительных Ав



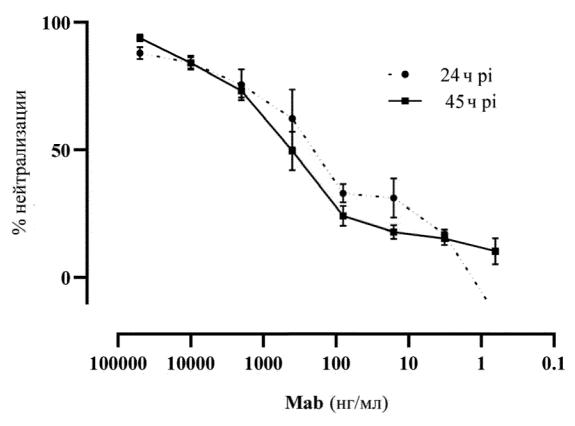
Фиг. 22А

Mab (нг/мл)



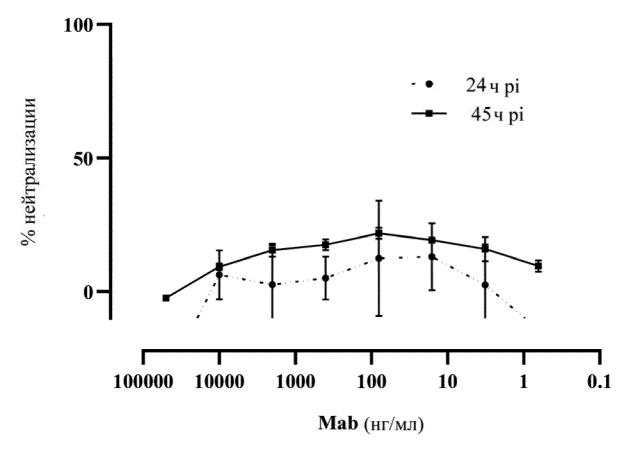
Фиг. 22В

S304 & S309

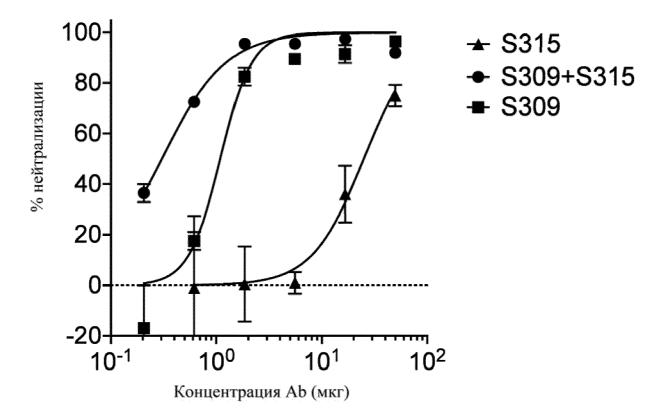


Фиг. 22С

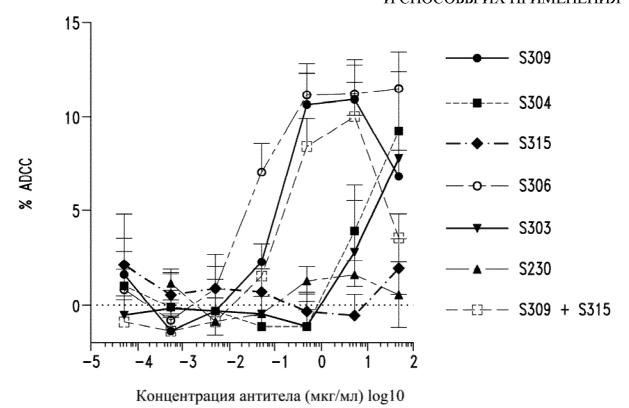
57



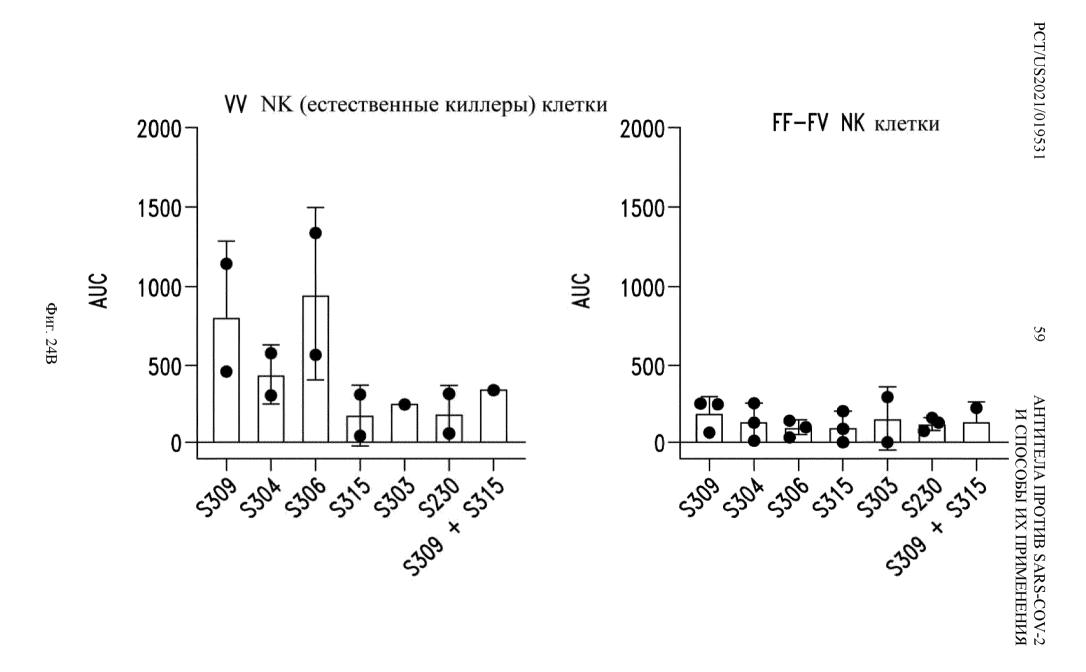
Фиг. 22D

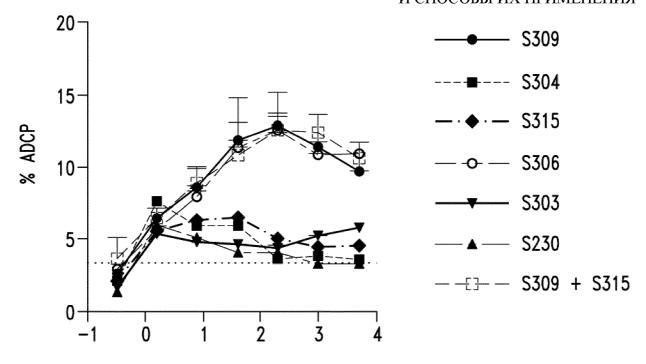


Фиг. 23



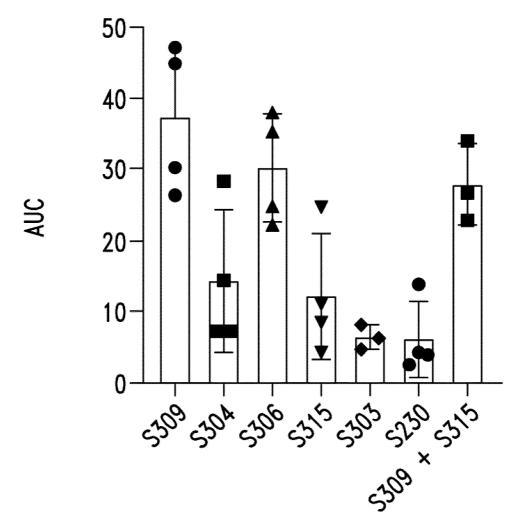
Фиг. 24А



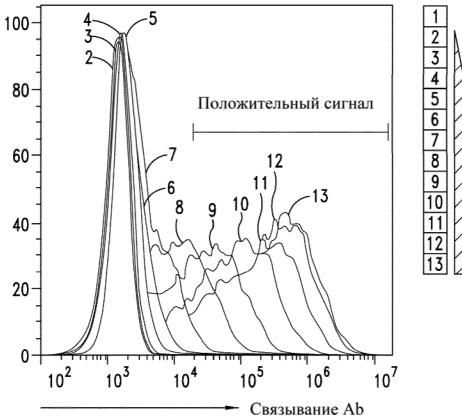


Концентрация антитела (нг/мл) log10

Фиг. 25А

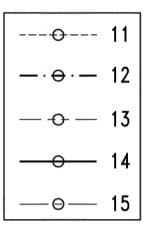


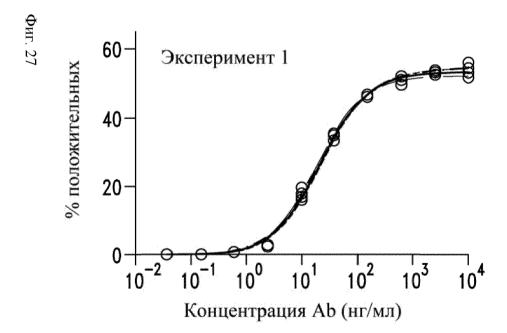
Фиг. 25В

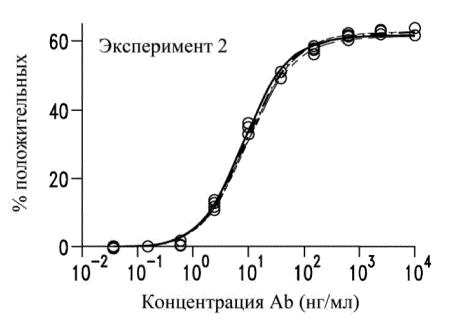


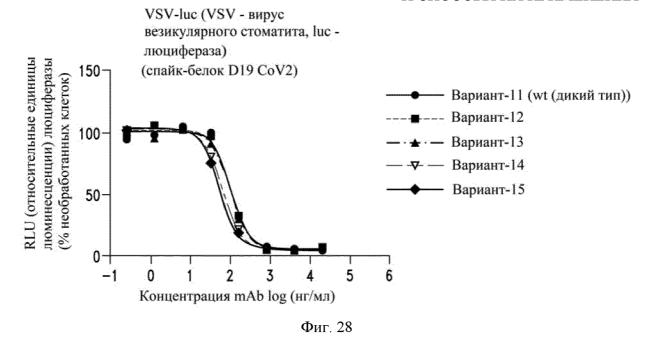


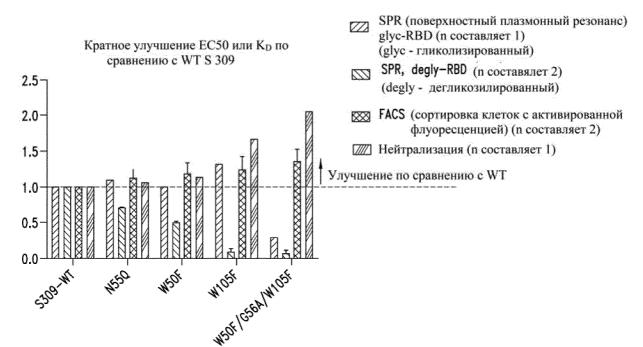
Фиг. 26



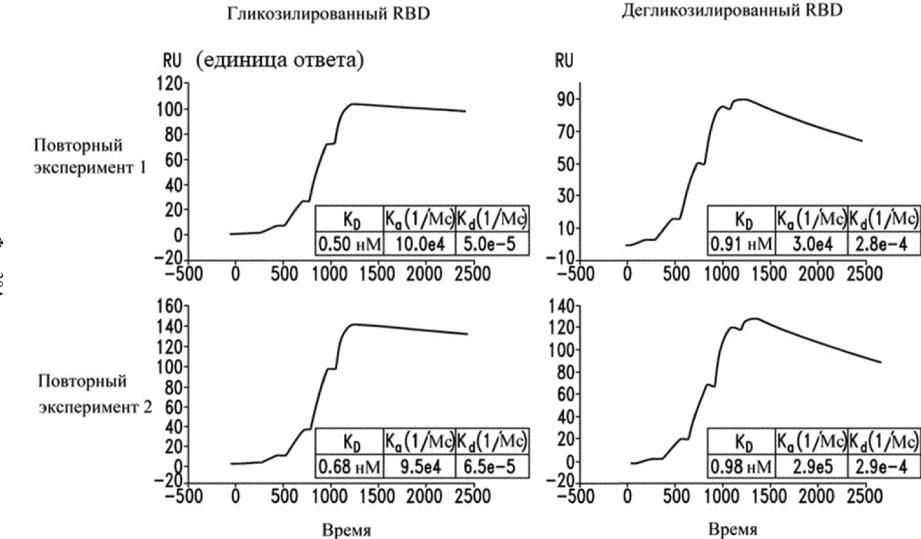




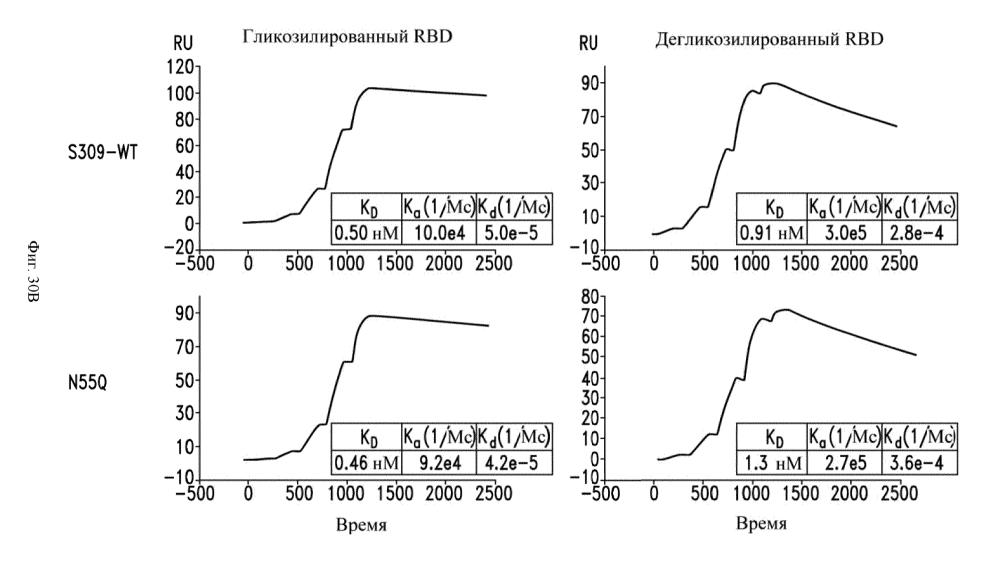


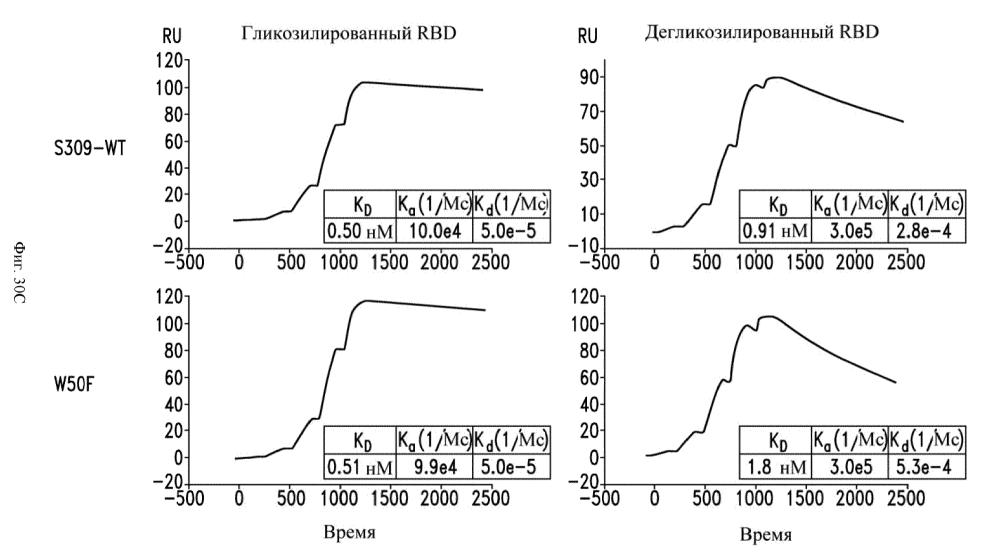


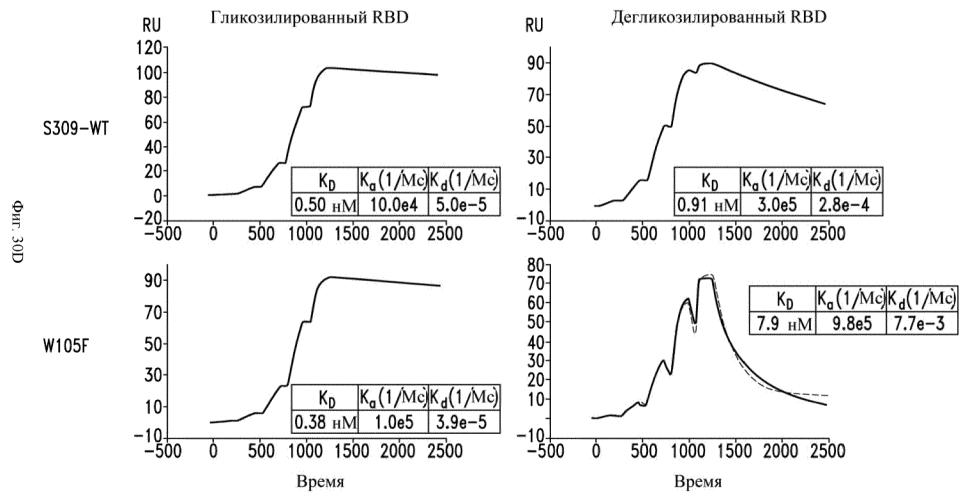
Фиг. 29

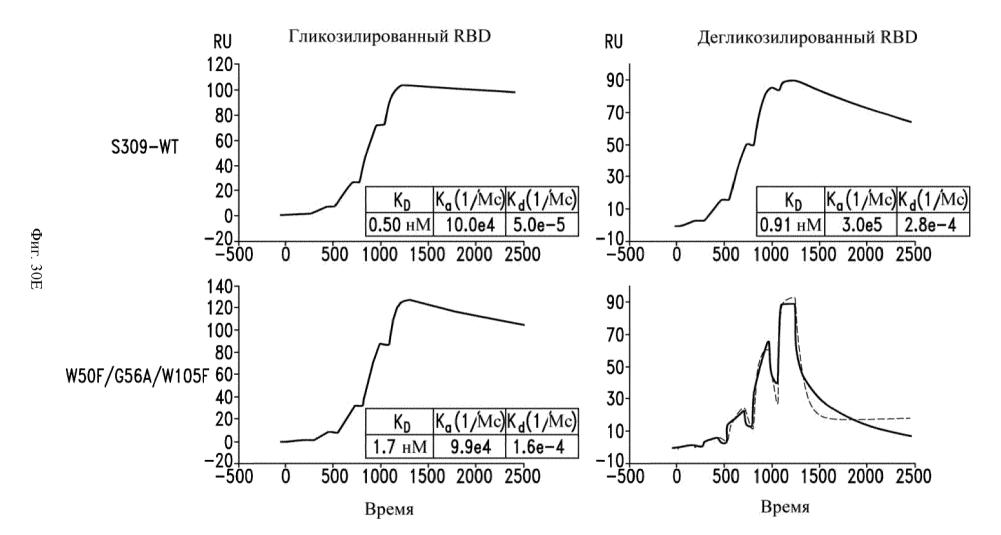


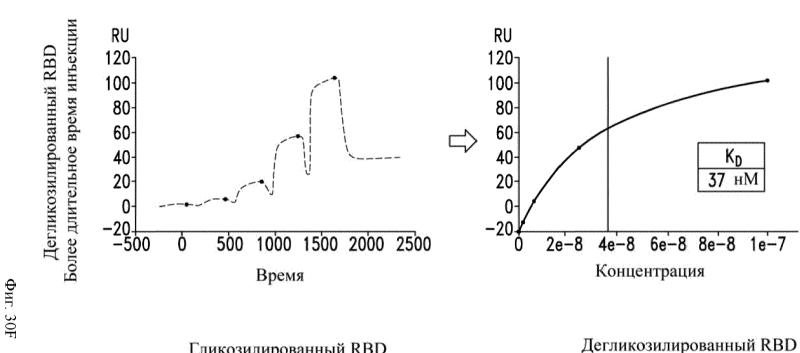
Фиг. 30А



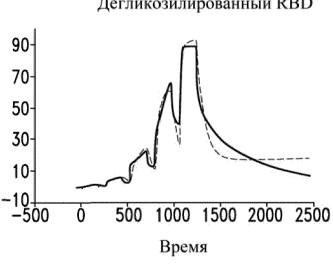


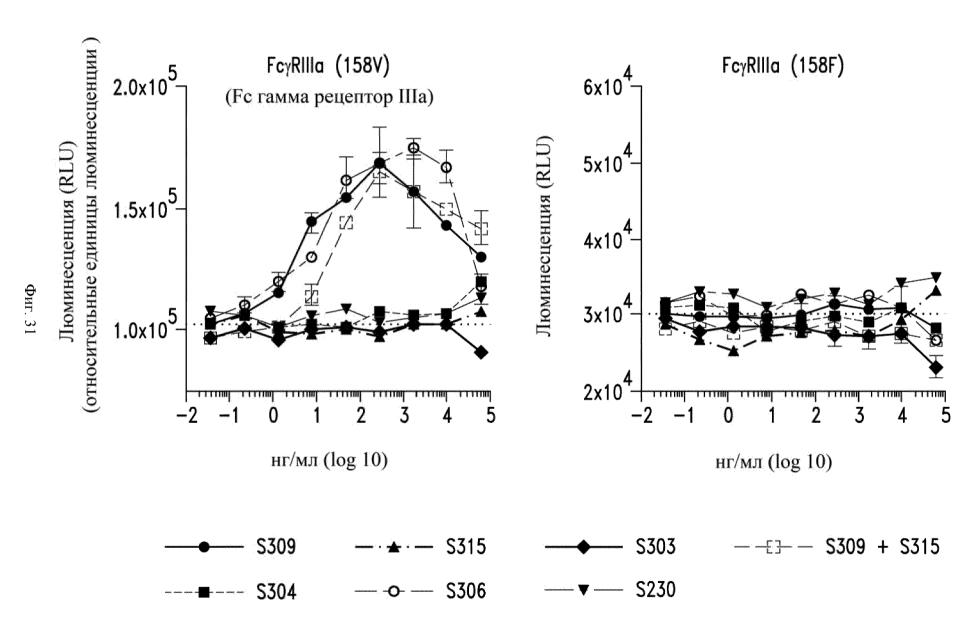


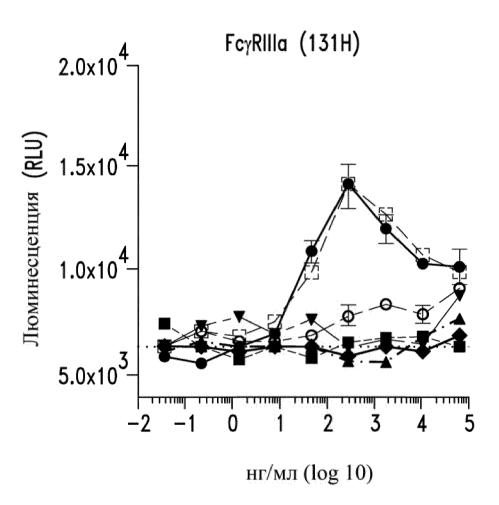




Гликозилированный RBD 1407 W50F/G56A/W105F 120-100-80 60-40-20 K_{D} 0-1.7 HM 1.6e-4 -20↓ -500 2000 2500 1000 1500 500 Время







S303

S304

S306

S309

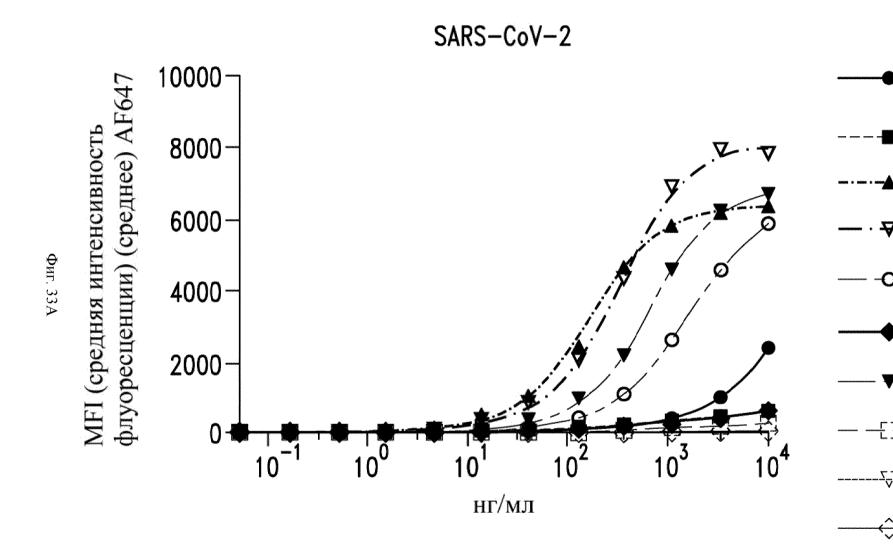
S310

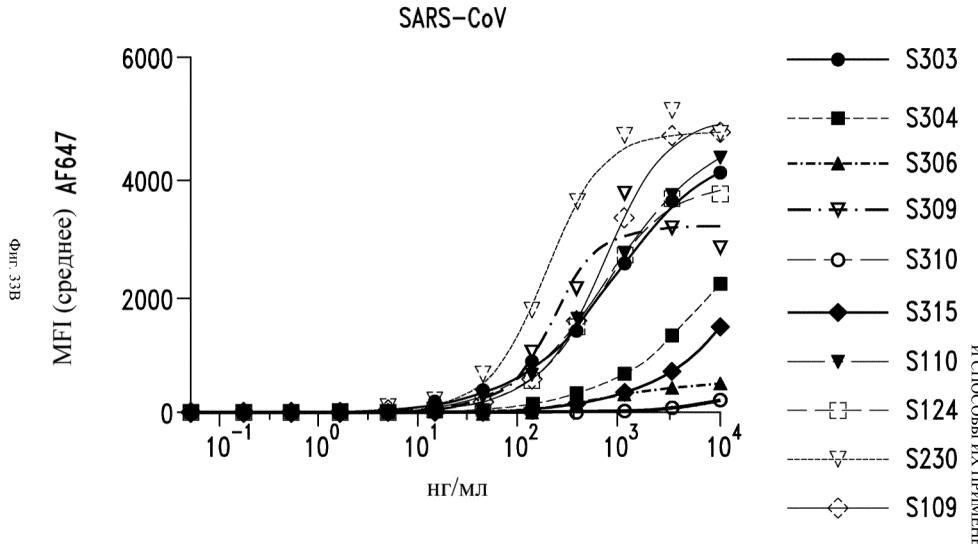
S315

S110

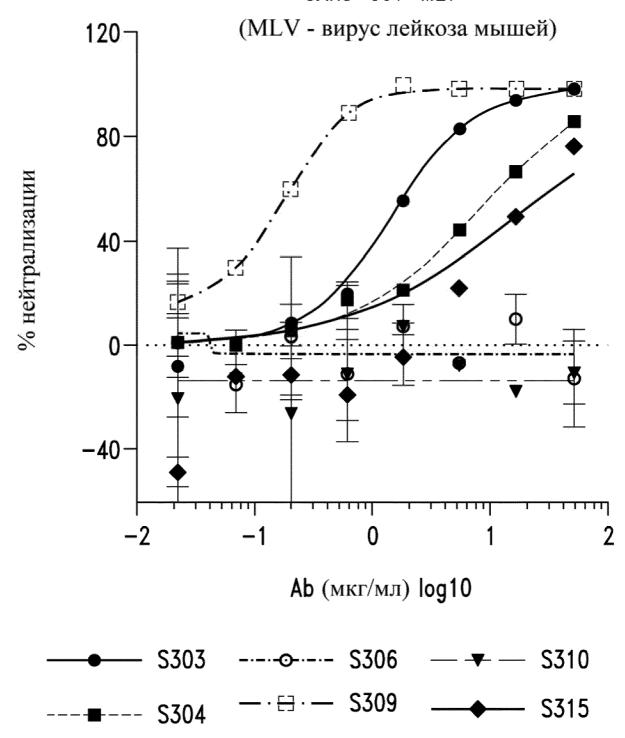
S124

S230

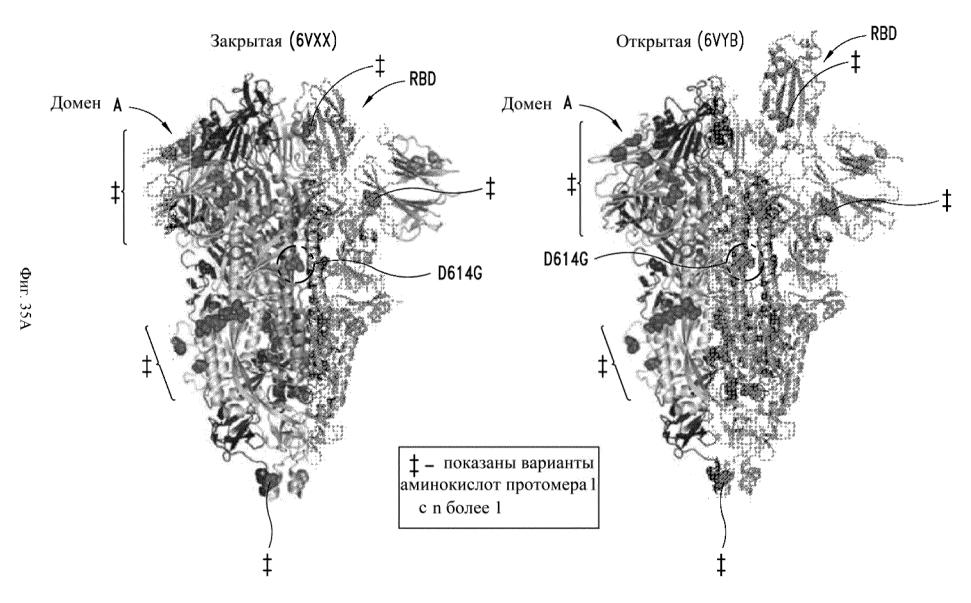




SARS-CoV-MLV

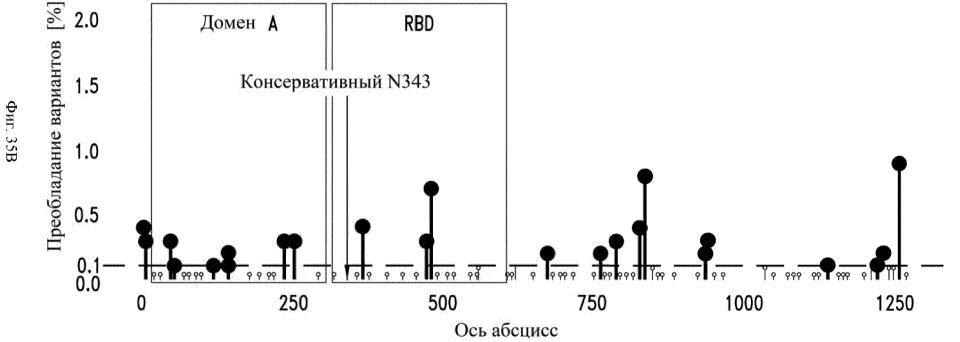


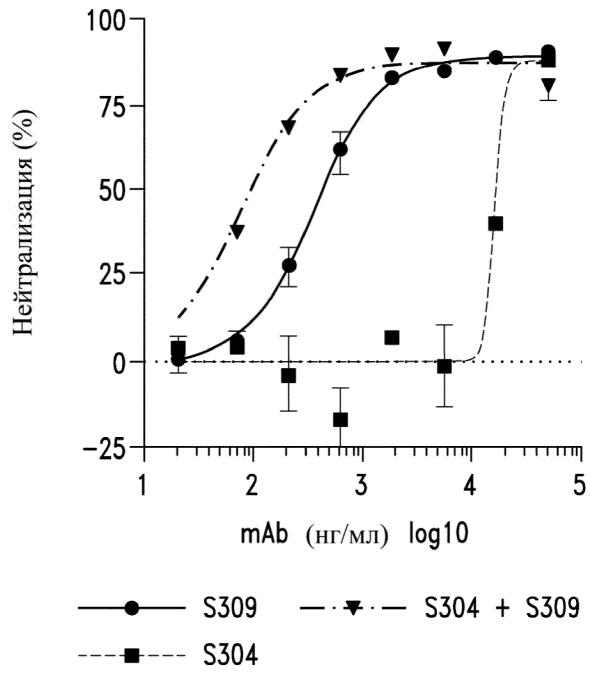
Фиг. 34



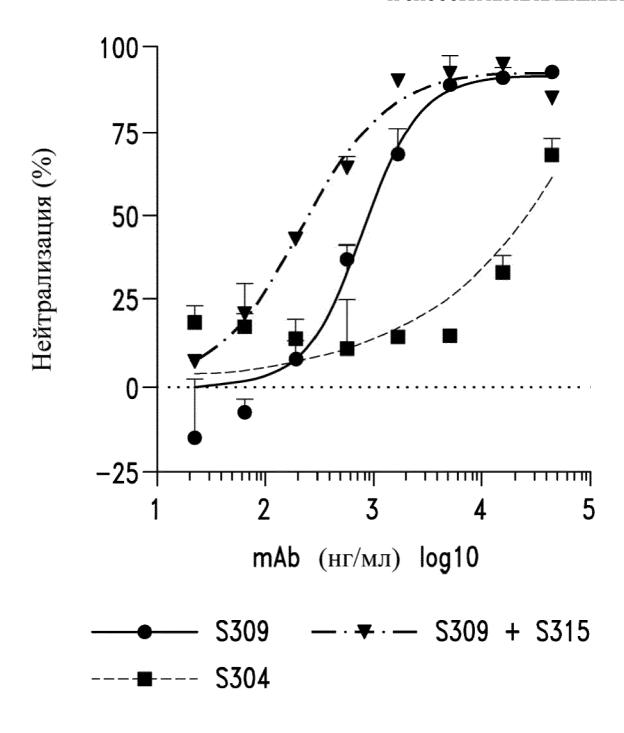
76

Спайк-белок SARS-CoV-2 GISaID 29 марта 2020 (п составляет 2229)

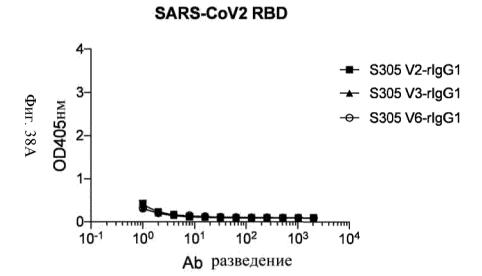


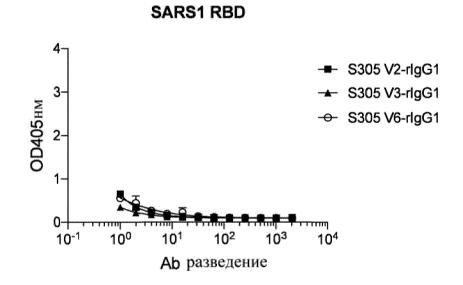


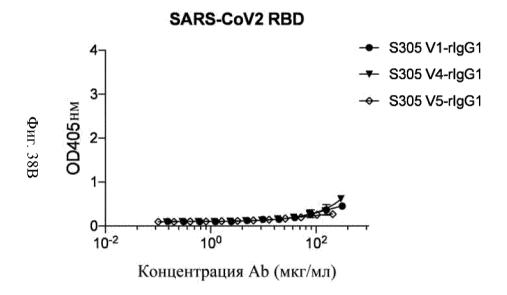
Фиг. 36

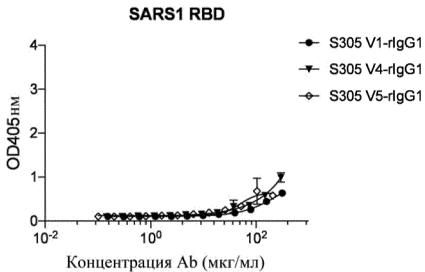


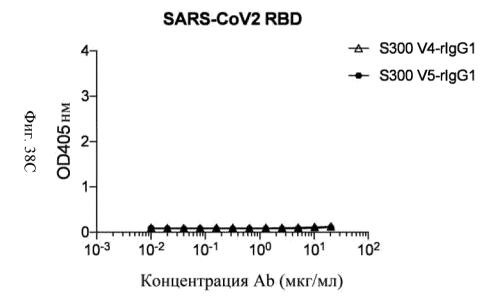
Фиг. 37

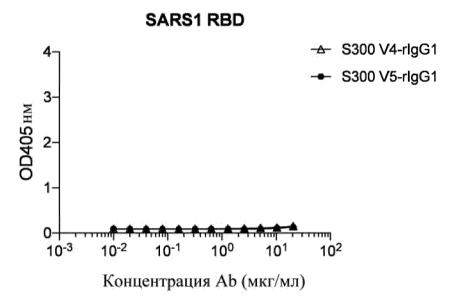






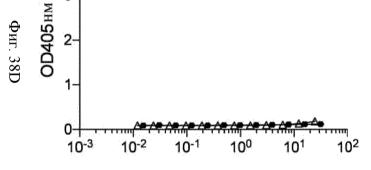






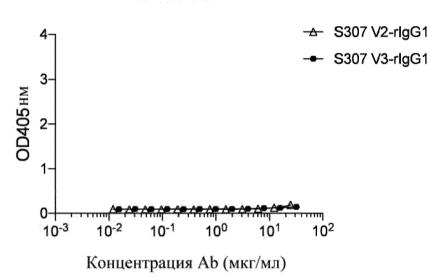
SARS-CoV2 RBD

4-S307 V2-rlgG1 → S307 V3-rlgG1

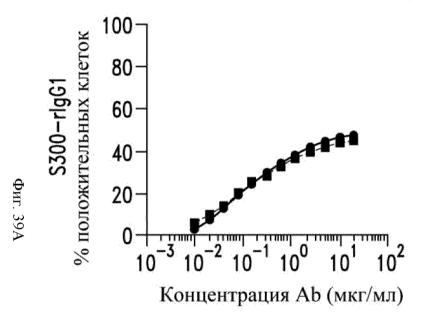


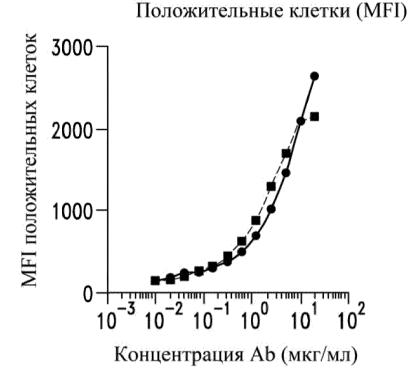
Концентрация Аb (мкг/мл)

SARS1 RBD



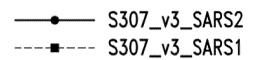


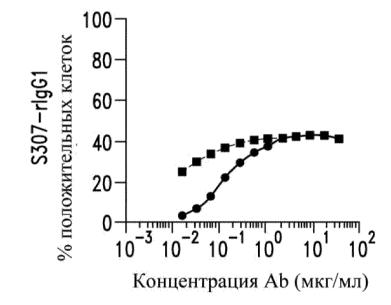




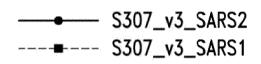
S300_v4_SARS2

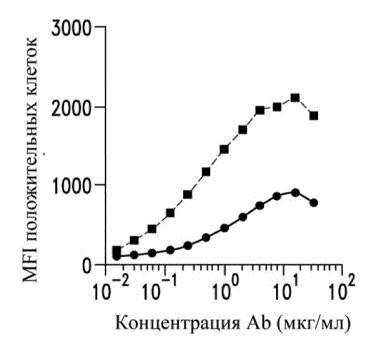
S300_v4_SARS1

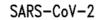


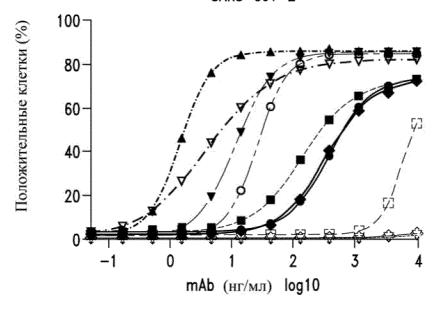


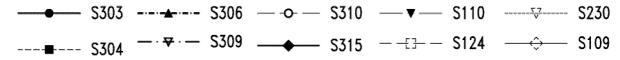
Фиг. 39В





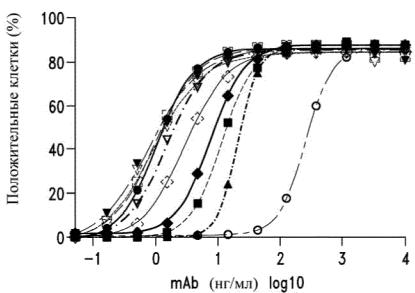


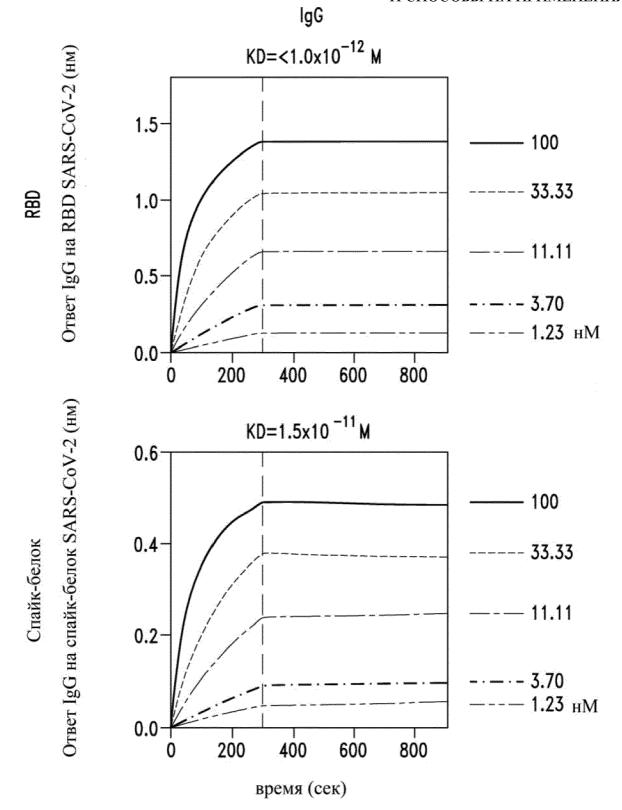




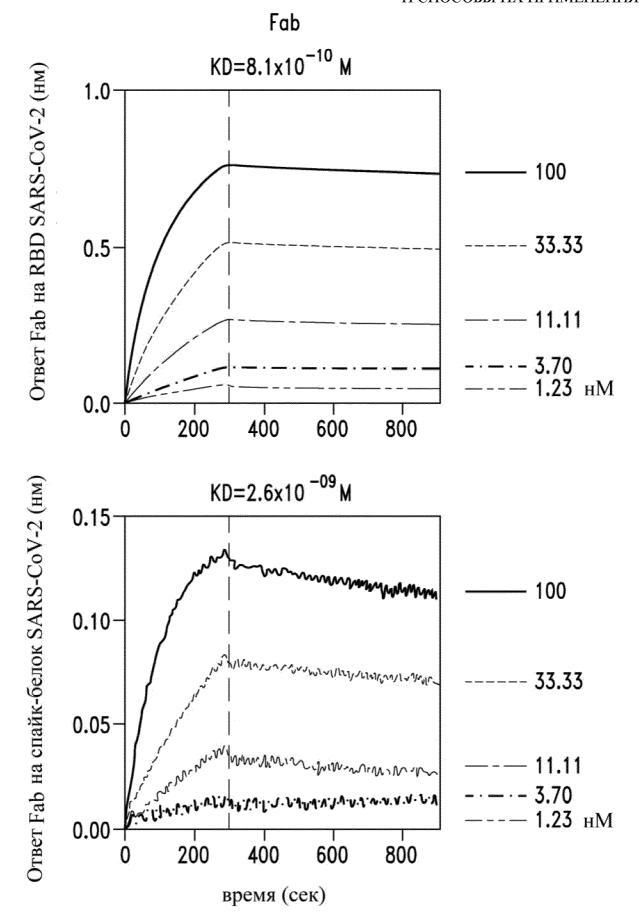
Фиг. 40А

SARS-CoV

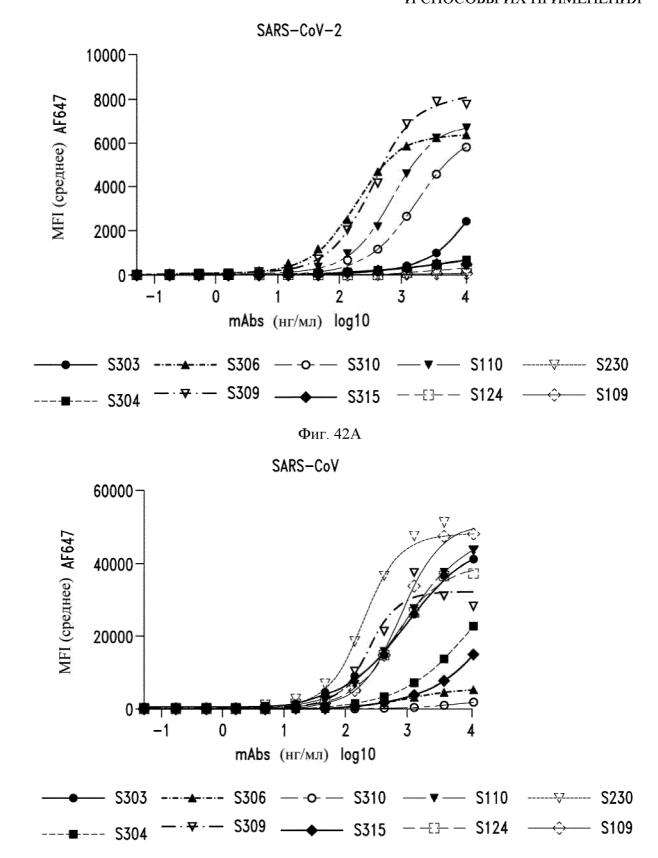




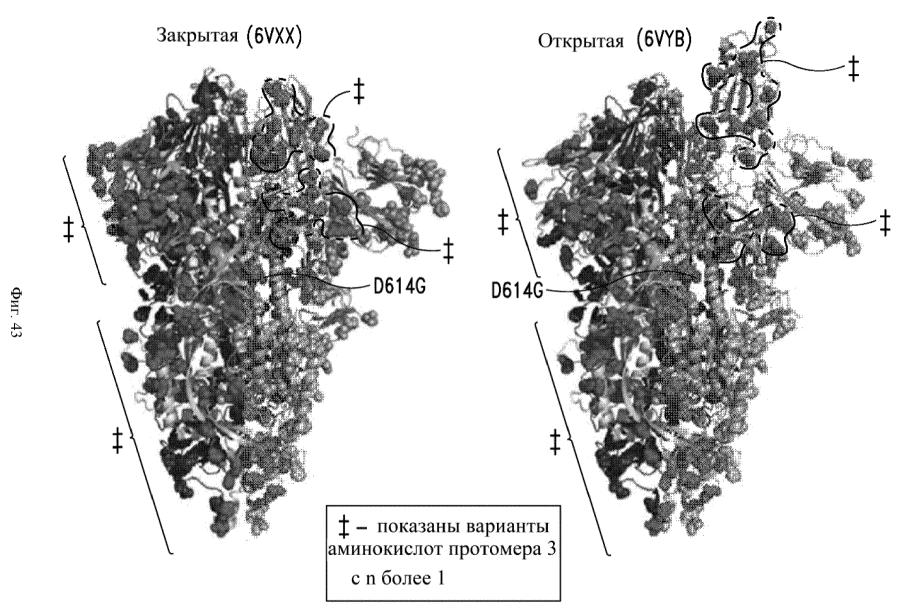
Фиг. 41А

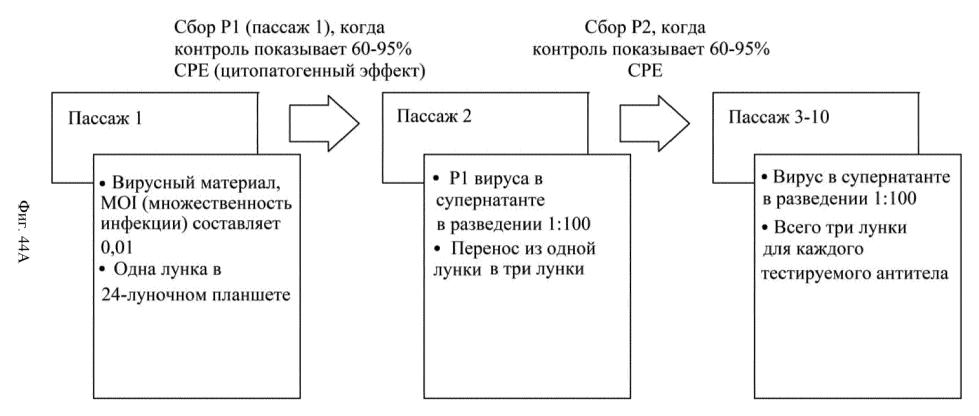


Фиг. 41В

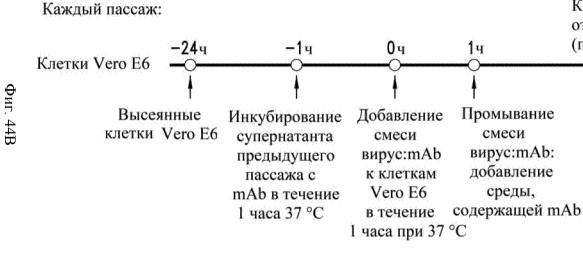


Фиг. 42В





Протестированы 10-, 20-, 50-, 100-кратные концентрации EC_{50} (1 мг/мл, 2 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл)

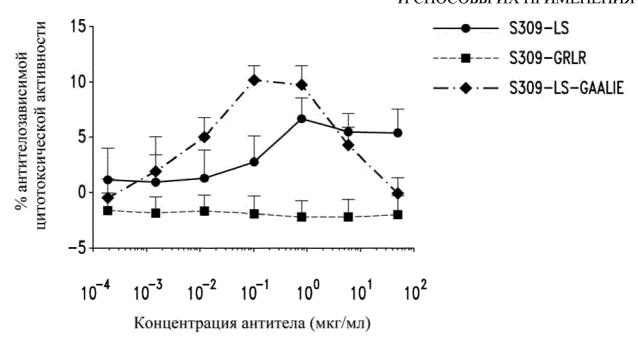


Контроль СРЕ 60-90% при отсутсвии mAb (приблизительно 3-4 дня)

- Перенос 1/100 каждого супернатанта на инфекцию (следующий пассаж)
- Титрование вируса посредством анализа на бляшкообразование
- Анализ нейтрализации (когда применимо)
- Экстракция РНК, синтез кДНК и ампликонное секвенирование (когда применимо)

Статическая доза (EC50)	Пассаж	FFU*/мл	% СРЕ на 72 ч рі
Нет Ав	1	6.44E+05	85-90
10-кратная	1	-	0
20-кратная	1		0
50-кратная	1		0
100-кратная	1	-	0
Нет Ab	2	4.70E+05	80
10-кратная	2	****	0
20-кратная	2		0
50-кратная	2		0
100-кратная	2		0
Heт Ab	3	9.60E+05	80
10-кратная	3		0
20-кратная	3		0
50-кратная	3		0
100-кратная	3		0
Нет Аь	4	1.00E+05	80
10-кратная	4		0
20-кратная	4		0
50-кратная	4		0
100-кратная	4		0
Нет Ав	10	1.53E+06	70-90
10-кратная	10		0
20-кратная	10		0
50-кратная	10	****	0
100-кратная	10		0

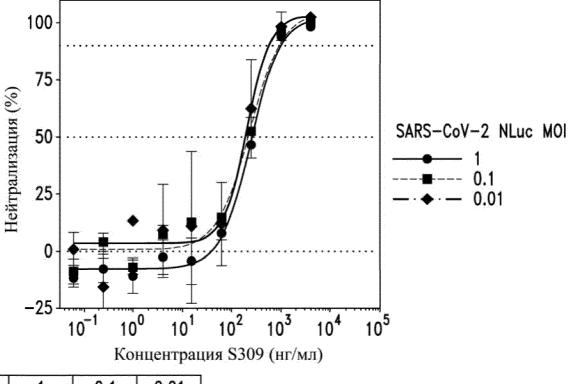
^{*}Бляшкообразующая единица



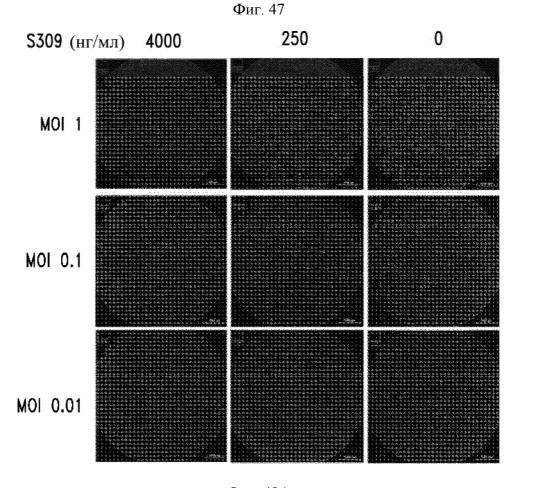
Фиг. 45 Клетки Calu-3 100 VeroE6 Нейтрализация (%) 75 50 25 0 -25 100 10⁵ 10⁻¹ 10¹ 10² 10³ 104 mAb (нг/мл)

	Клетки Calu-3	VeroE6
IC50	97.70	158.5

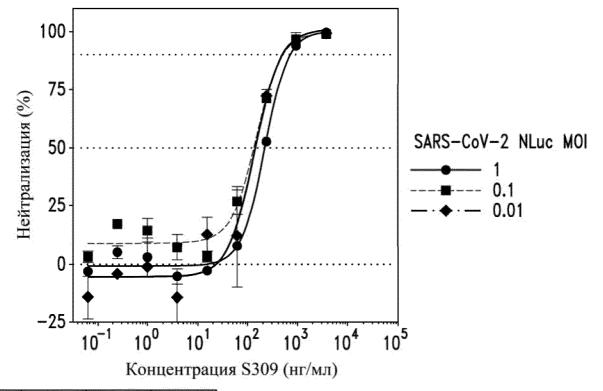
Фиг. 46



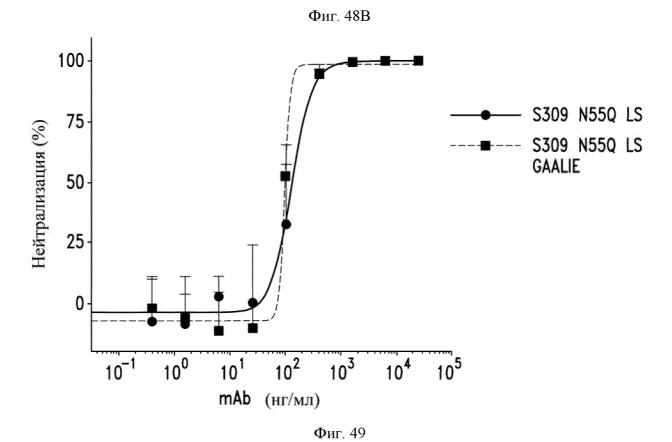
	1	0.1	0.01
IC50	240.6	235.3	206.6

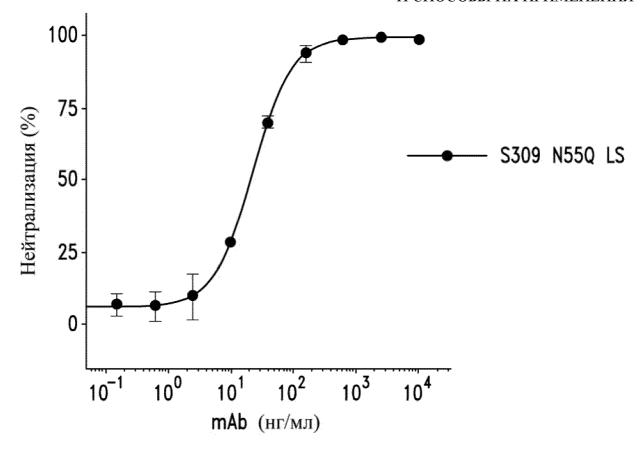


Фиг. 48А

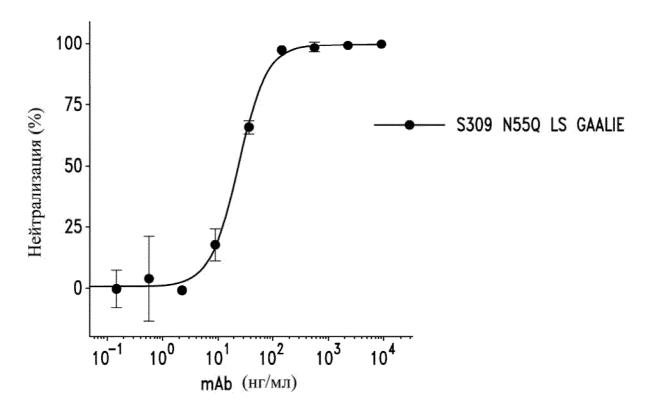


200000000000000000000000000000000000000		1	0.1	0.01
***************************************	IC50	233.0	156.5	142.8

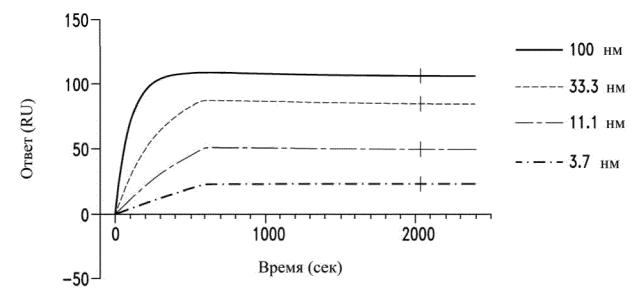




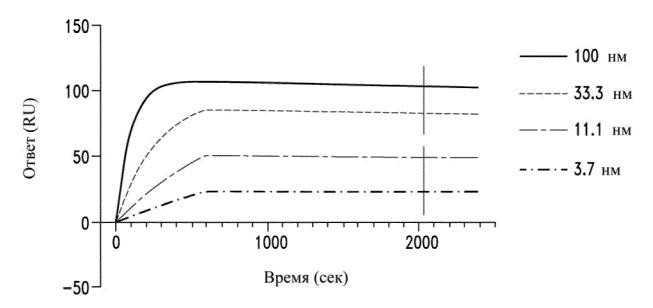
Фиг. 50А



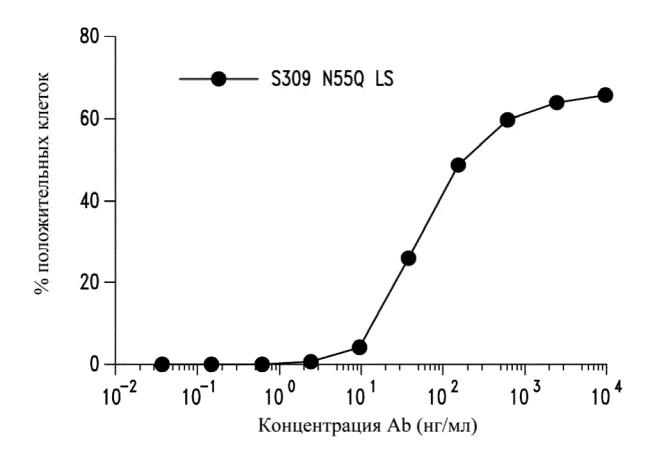
Фиг. 50В



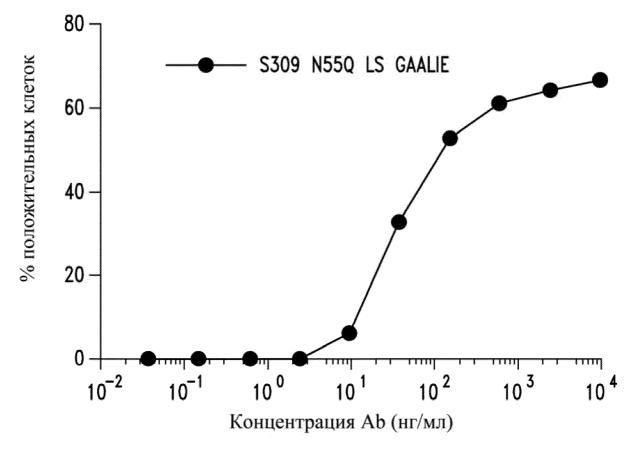
Фиг. 51А



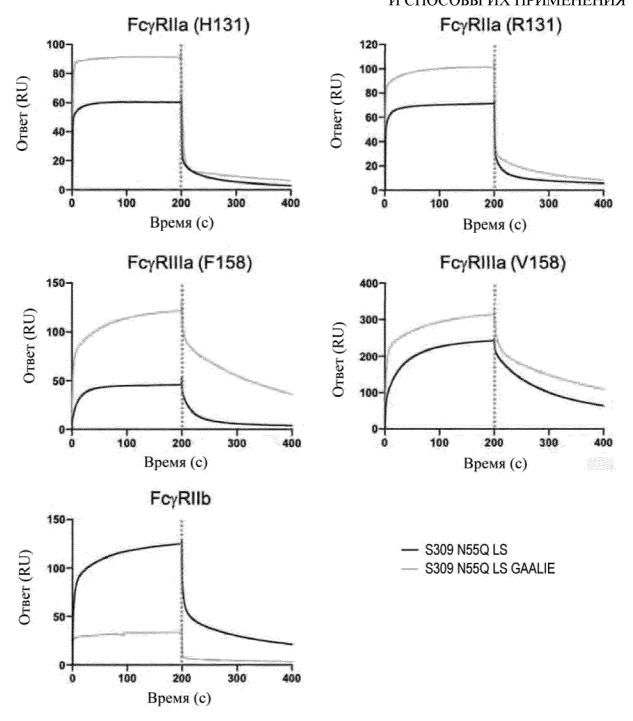
Фиг. 51В



Фиг. 52А

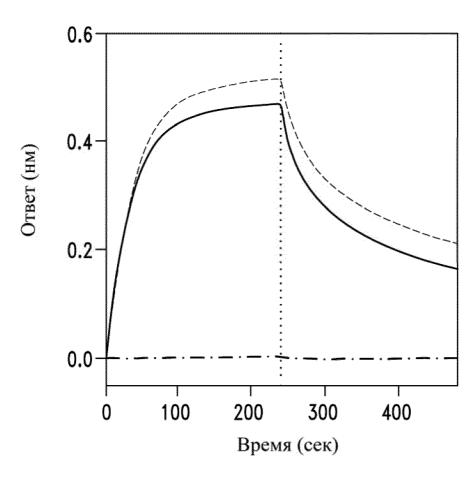


Фиг. 52В

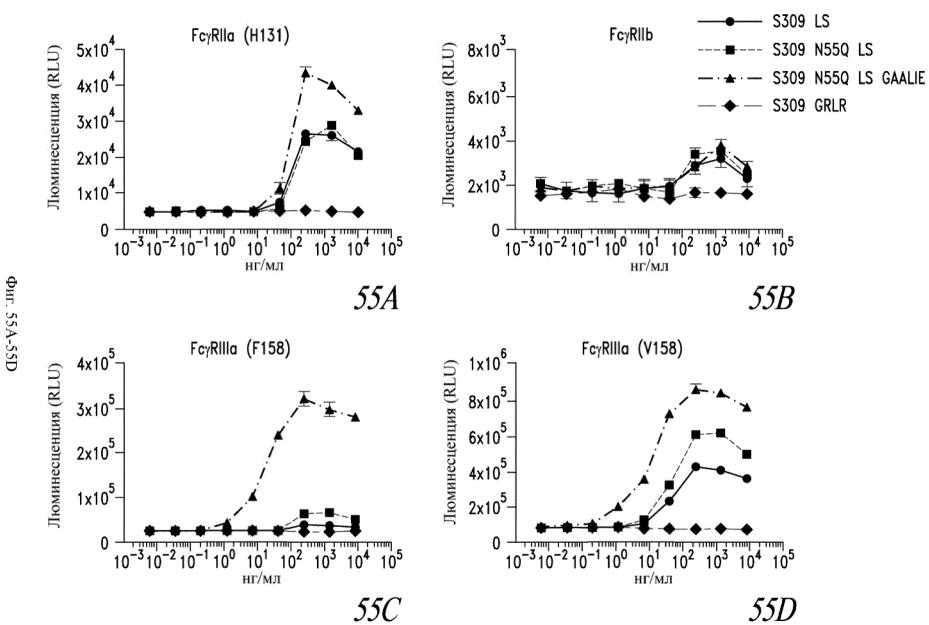


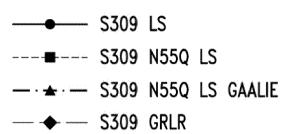
Фиг. 53

----- S309 LS
----- S309 N55Q LS
---- S309 N55Q LS GAALIE

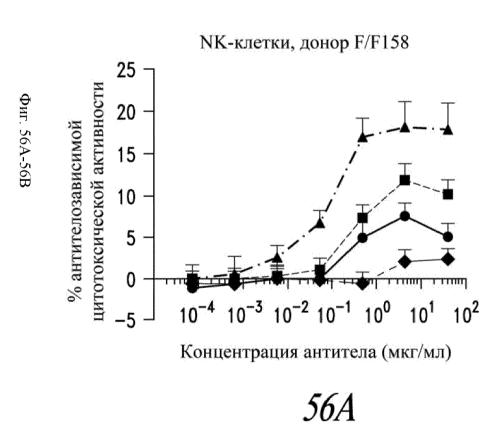


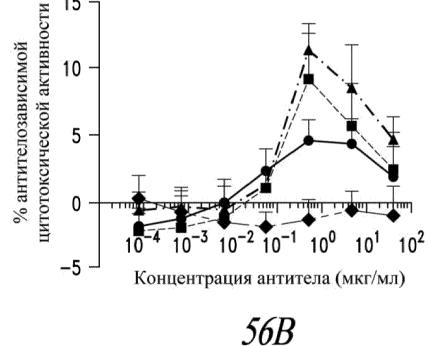
Фиг. 54



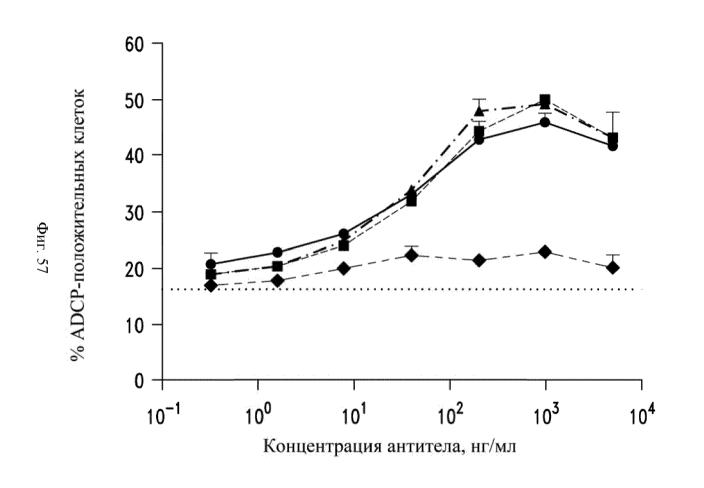


15



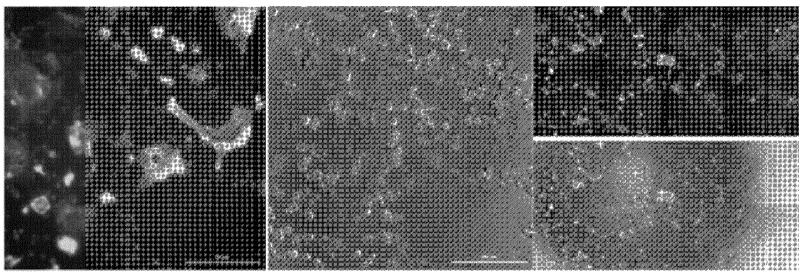


NK-клетки, донор V/V158



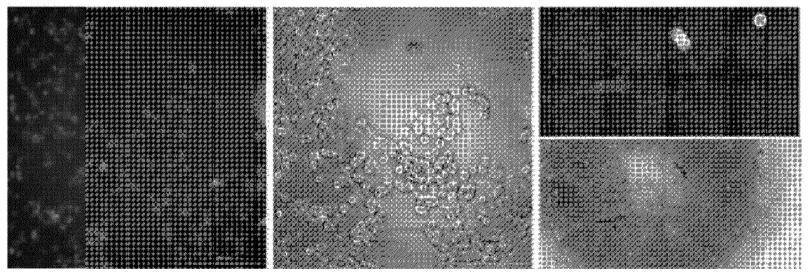
S309 N55Q LS

S309 LS

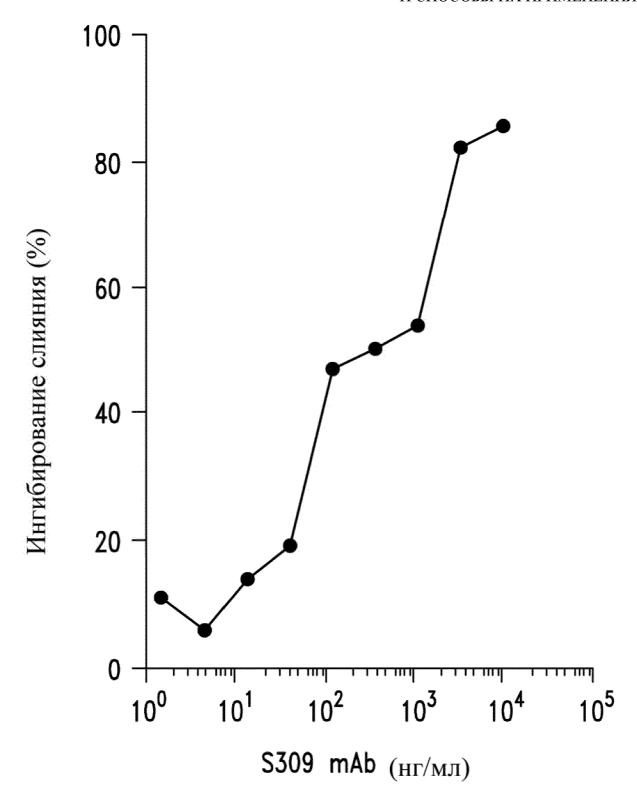


Контроль

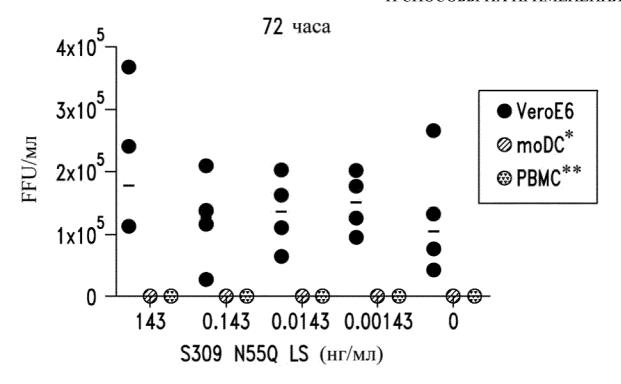
Фиг. 58А

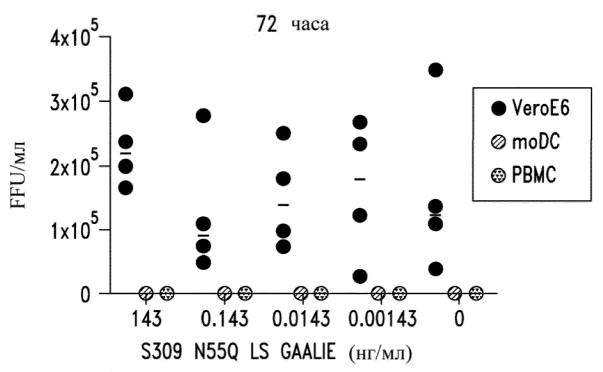


S309



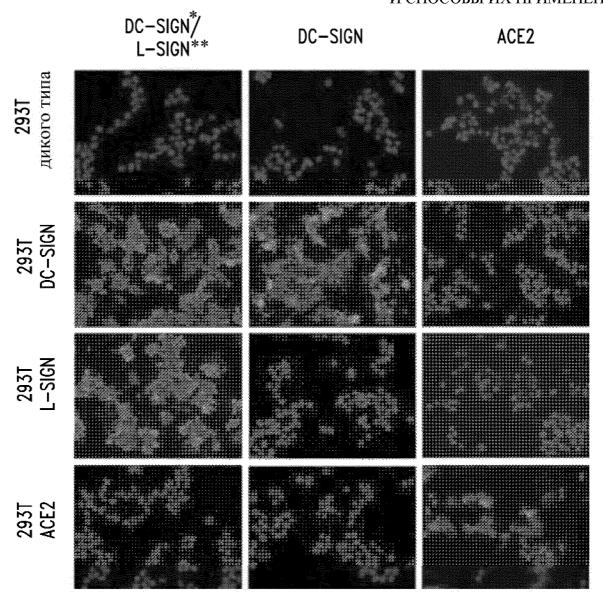
Фиг. 58В





*Дендритные клетки, полученные из моноцитов

^{**}Мононуклеарные клетки периферической крови

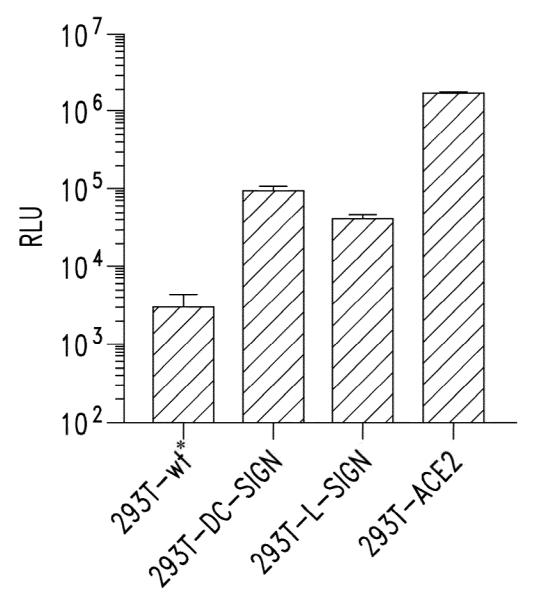


^{*}молекулы межклеточной адгезии дендритных клеток 3-захватывающего неинтегрина

Фиг. 60

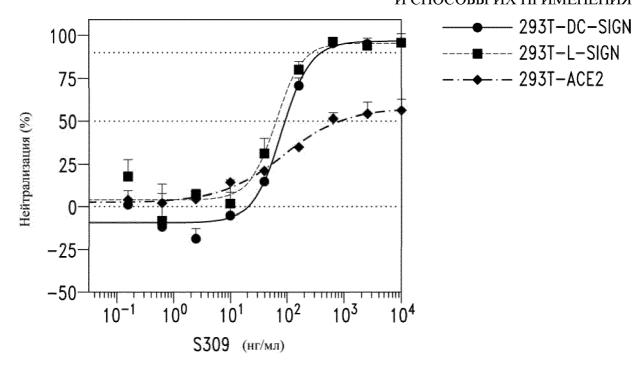
^{**}молекула межклеточной адгезии клеток печени/лимфатического узла 3-захватывающего неинтегрина

Инфекция VSV-luc(спайк-белок SARS-CoV-2)



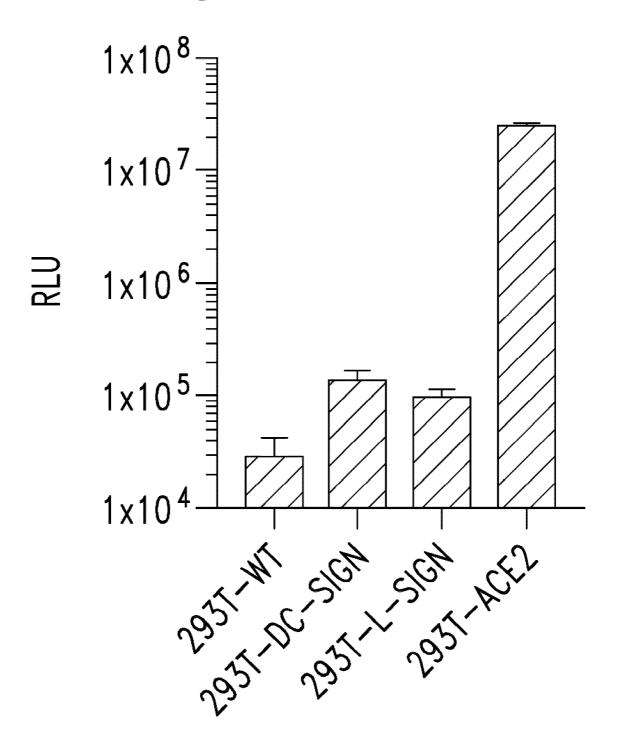
*дикий тип

Фиг. 61

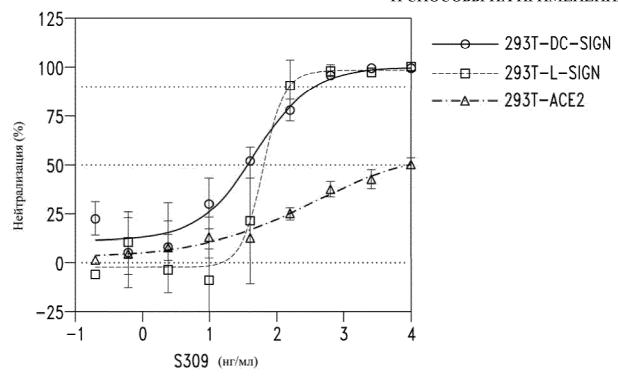


Фиг. 62

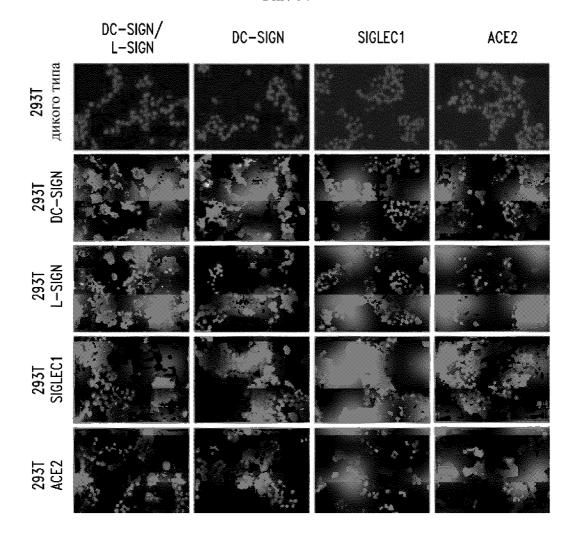
Инфекция SARS-CoV-2-Nluc



Фиг. 63

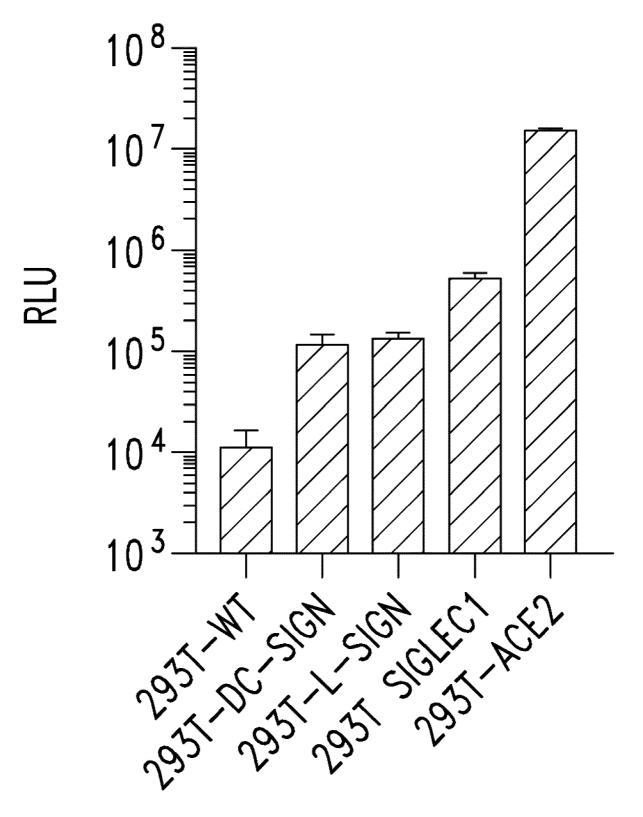


Фиг. 64

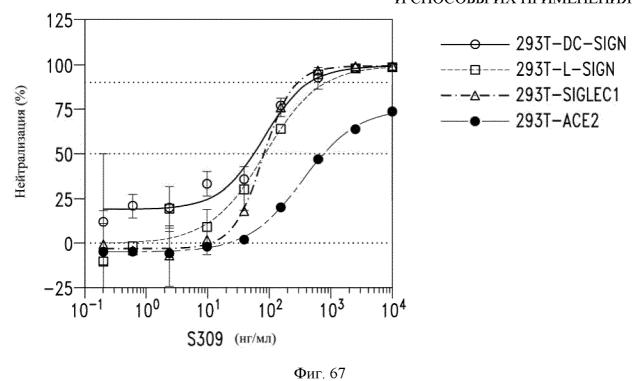


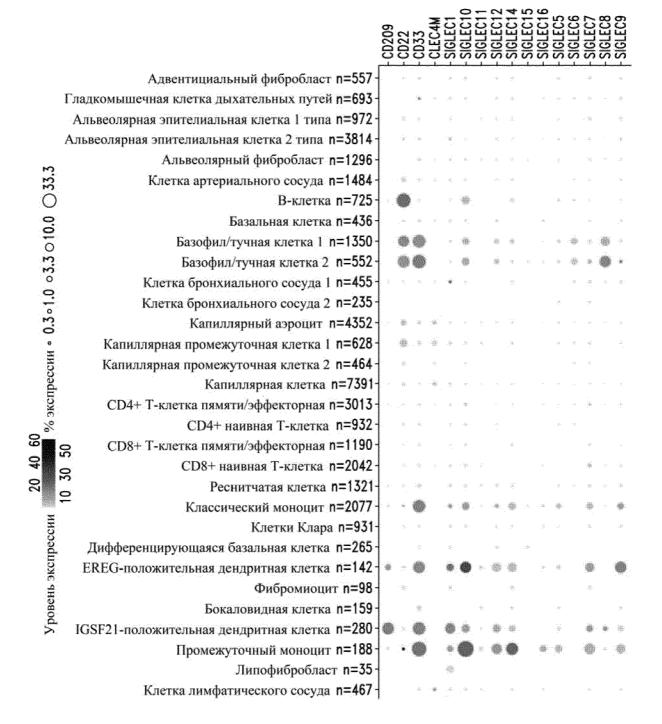
Фиг. 65

Инфекция SARS-CoV-2-Nluc

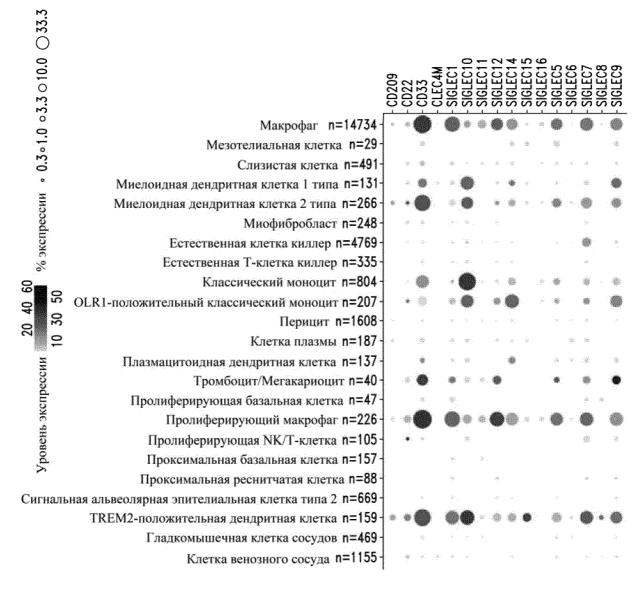


Фиг. 66

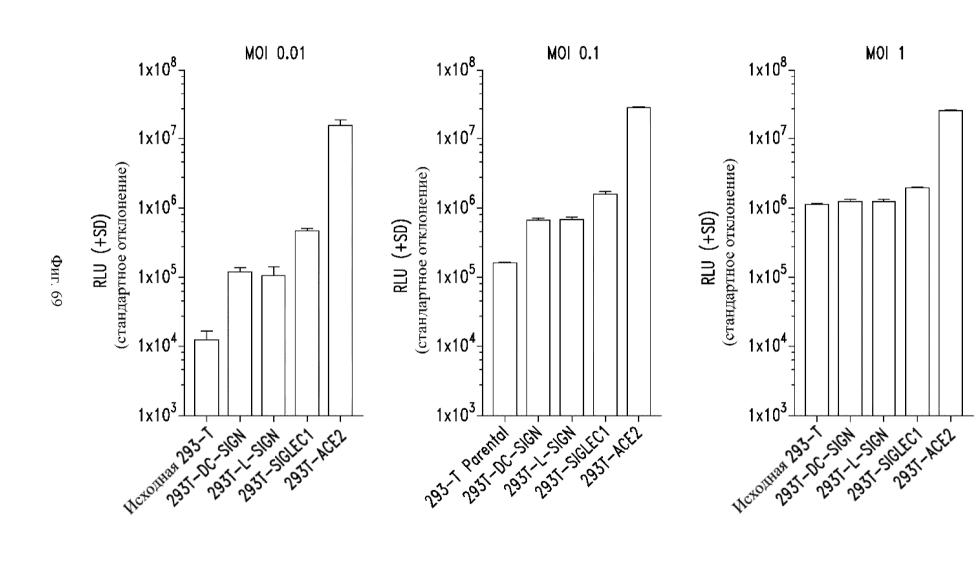


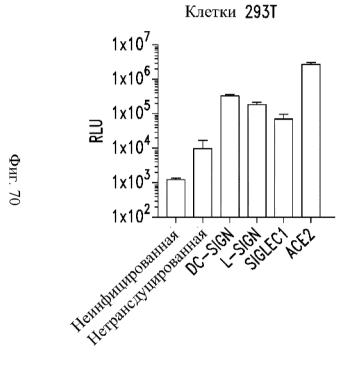


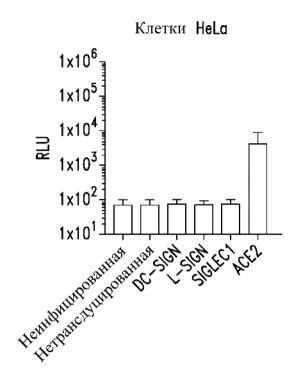
Фиг. 68А

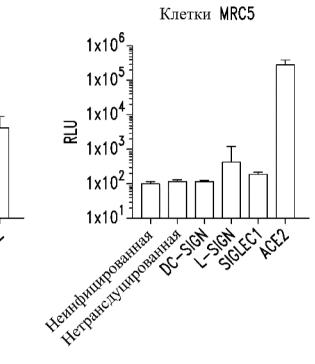


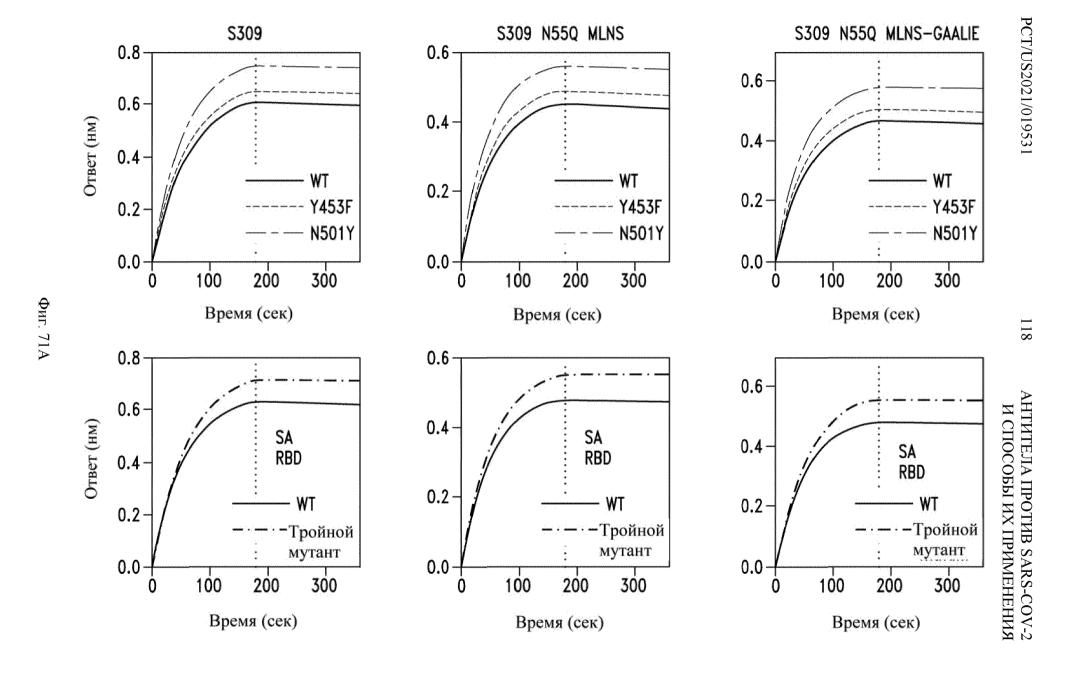
Фиг. 68В

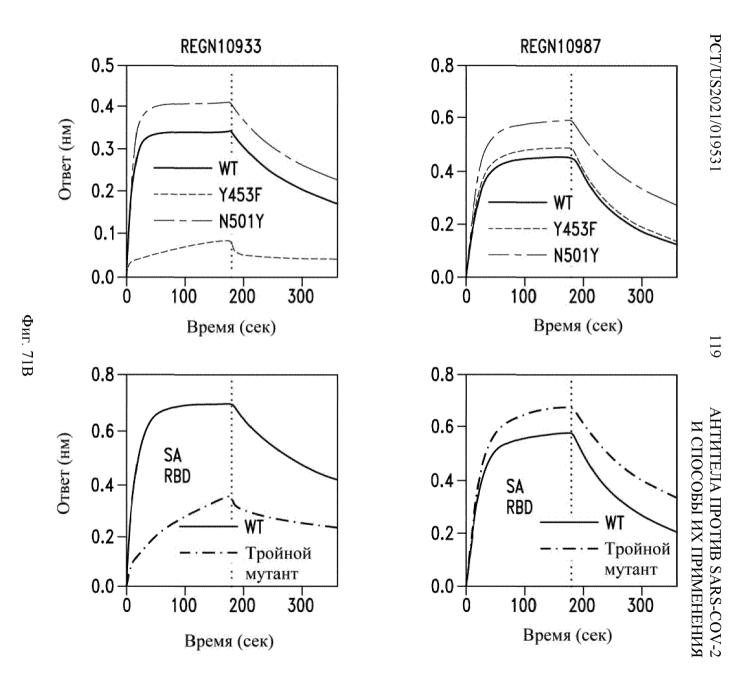


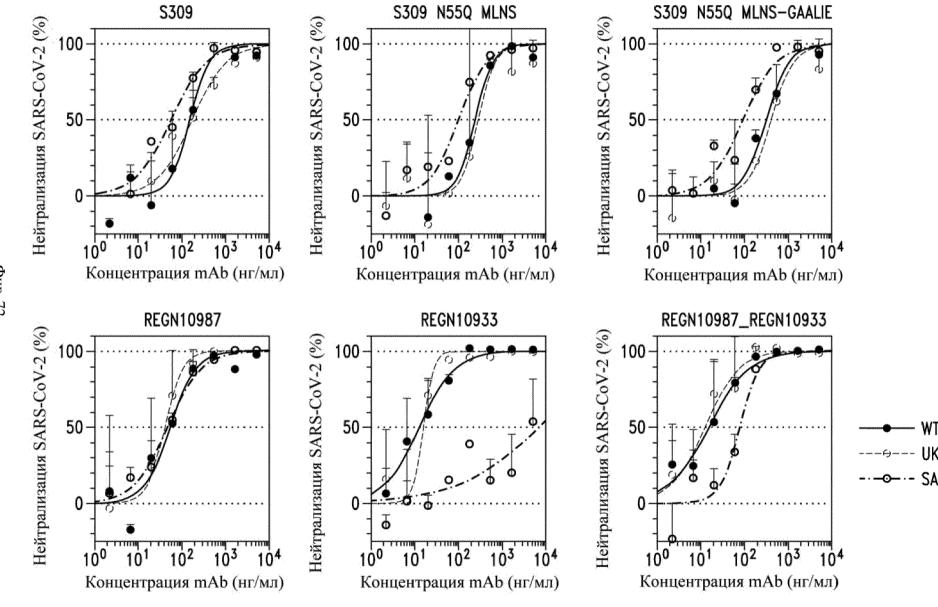












Фиг. 72

