

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292902 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2012.05.17

(51) Int. Cl. C07K 16/10 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
G01N 33/577 (2006.01)

(54) НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/486,960

(32) 2011.05.17

(33) US

(62) 201990685; 2012.05.17

(71) Заявитель:
ДЗЕ РОКФЕЛЛЕР ЮНИВЕРСИТИ;
КЭЛИФОРНИЯ ИНСТИТУТ ОФ
ТЕКНОЛОДЖИ (US)

(72) Изобретатель:
Шейд Йоханнес, Нуссенцвейг
Мишель, Бьеркман Памела Дж.,
Дискин Рон (US)

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

(57) Изобретение относится к нейтрализующим антителам широкого спектра, направленным на эпитопы вируса иммунодефицита человека, или ВИЧ. Изобретение дополнительно относится к композициям, содержащим антитела против ВИЧ, используемые для профилактики, и способам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции.

202292902

A2

A2

202292902

НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки США № 61/486960, которая подана 17 мая 2011 г. Ее раскрытие включено в настоящее описание в полном объеме.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ, ФИНАНСИРУЕМОМ ГОСУДАРСТВОМ

Исследование, которое привело к созданию настоящего изобретения, отчасти поддержано грантом National Institutes of Health № P01 AI08677-01. Соответственно, правительство США имеет определенные права на это изобретение.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антителам, направленным на эпитопы вируса иммунодефицита человека («ВИЧ»). Настоящее изобретение, кроме того, относится к получению и применению нейтрализующих антител широкого спектра, направленных на оболочечный белок gp120 ВИЧ для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ВИЧ вызывает синдром приобретенного иммунодефицита («СПИД»). Иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию у nonпрогрессоров показывает, что специфический вирусный иммунитет может ограничивать инфекцию и симптомы заболевания. У некоторых ВИЧ-инфицированных индивидуумов были обнаружены нейтрализующие IgG антитела широкого спектра в сыворотке; относительно специфичности и активности этих антител известно мало, несмотря на их возможную важность при разработке эффективных вакцин, и не установлена корреляция ни одной характеристики с защитным иммунитетом. На моделях на животных пассивный перенос нейтрализующих антител может вносить вклад в защиту от заражения вирусом. У ВИЧ-инфицированных индивидуумов также могут развиваться нейтрализующие гуморальные ответы, но детальный состав серологического ответа до сих пор не известен в полной мере.

Для СПИДа описано множество иммунологических патологий. К ним относятся, но ими не ограничиваются, патологии функции В-клеток, патологический гуморальный ответ, нарушенная клеточная функция моноцитов, ослабленное образование цитокинов, подавленная функция естественных киллеров и пониженная цитотоксическая функция клеток, нарушенная способность лимфоцитов распознавать и отвечать на растворимые антигены и истощение популяции лимфоцитов Т4 хелперов/индукторов.

Известны аминокислотные и РНК последовательности, кодирующие env ВИЧ, из множества штаммов ВИЧ (Modrow, S. et al., J. Virology 61(2): 570 (1987)). Вирион ВИЧ покрыт мембраной или оболочкой, полученной из наружной мембраны клеток-хозяев. Эта мембрана содержит популяцию оболочечных гликопротеинов (gp160), заякоренных в бислой мембраны карбокси-концевой областью. Каждый гликопротеин содержит два сегмента: N-концевой сегмент и С-концевой сегмент. N-концевой сегмент, называемый gp120 благодаря его относительной молекулярной массе, равной приблизительно 120 кДа, выступает в водную среду, окружающую вирион. С-концевой сегмент, называемый gp41, пронизывает мембрану. N-концевой gp120 и С-концевой gp41 ковалентно связаны посредством пептидной связи, которая, в частности, восприимчива к протеолитическому расщеплению. См. публикацию европейской патентной заявки № 0335635, McCune et al, и цитируемые в ней ссылки, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Предложено несколько подходов для создания вакцины против СПИДа, включая в качестве неограничивающих примеров, инактивированные и аттенуированные противовирусные вакцины, субъединичные вакцины из инфицированных вирусом клеток, вирусные антигены, полученные рекомбинантными способами, вакцины на основе синтетических пептидов, антиидиотипические вакцины и вакцины на основе носителя-вируса. Дополнительный подход к терапевтическому и профилактическому лечению ВИЧ включает получение высокоэффективных нейтрализующих моноклональных антител широкого спектра. Во многих исследованиях сообщалось о клонировании и получении моноклональных антител различными

способами для нацеливания на сайт связывания CD4, а также на другие части шипа вириона, и для нейтрализации ВИЧ. В целом, эти способы включают способы самостоятельного слияния или фагового дисплея. Как правило, при получении нейтрализующих антител против ВИЧ с помощью способов фагового дисплея, комбинируют случайные комбинации тяжелых и легких цепей и выбирают случайную пару. В исследованиях сообщалось об ограниченном числе моноклональных антител, таких как, например, антитело b12 фагового дисплея, которые являются высокоэффективными с широким спектром и нейтрализующими (обозначает антитела, которые могут нейтрализовать множество штаммов ВИЧ в сыворотках) против ВИЧ. Моноклональное антитело b12 представляет собой нейтрализующее антитело широкого спектра, о котором сообщалось, что оно предотвращает ВИЧ-инфекцию у макак. Другое нейтрализующее антитело широкого спектра включает 2G12, которое имеет нехарактерную структуру, которая до сих пор не была обнаружена в каком-либо другом антителе, с тремя антиген-связывающими участками.

VRC01 представляет собой недавно обнаруженное нейтрализующее антитело широкого спектра, которое нацелено на сайт связывания CD4 (CD4bs) на шипе ВИЧ. VRC01 был выделен путем очистки отдельных В-клеток, которые связываются с растворимым меченным биотином стабилизированным коровым фрагментом gp120 с измененной поверхностью ВИЧ (X. Wu et al., Science 329, 856 (Aug 13, 2010)). Несмотря на успех, выделение было неэффективным, было получено только 3 близкородственных связывающих ВИЧ антитела из 25 миллионов моноклональных клеток периферической крови одного индивидуума. Подобно другим антителам против ВИЧ, получаемых способом захвата отдельных клеток антигеном, антитело VRC01-3 показало очень высокий уровень соматических мутаций, которые необходимы для эффективности и широты спектра. Эта высокая частота мутаций является вероятной помехой клонирования антитела, поскольку мутировавшие последовательности могут прекратить быть комплементарными праймерам, используемыми для клонирования.

В некоторых исследованиях сообщалось о том, что у

определенных пациентов происходит продукция антитела против ВИЧ, которые являются нейтрализующими и имеют широкий спектр. В исследованиях сообщалось о том, что антитела могут защищать от начальной ВИЧ-инфекции в экспериментах по пассивному переносу у приматов, не являющихся человеком, и могут модулировать вирусную нагрузку во время инфекции. См., например, Mascola, 2000; Shibata, 1999; Veazey, 2003; Parren, 2001; Mascola, 1999; Trkola, 2005; Wei, 2003; Frost, 2005; Burton, 2004; Mascola, 2007; Karlsson Hedestam, 2008; McMichael, 2006; Zolla-Pazner, 2004.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к нейтрализующим антителам широкого спектра против ВИЧ. В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит консенсусную аминокислотную последовательность:

QXXLXQSGGXVKKPGXSVXVSCXASGYXXFXXYXIHWXRQAPGXGXXWVGXIXPRXGXXXXAXX
FQGRSLSLTRDXXXXXXXXTXXXFMDLXGLRXDDTAVYFCARXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (SEQ
ID NO:1), где X обозначает любую аминокислоту или отсутствие аминокислоты.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему легкую цепь, которая содержит консенсусную аминокислотную последовательность:

EIXLTQSPXSLSXSXGEXXTISCXXXQXXXXXXXXLXWYQQRXGXARPLLIXXSXXXXGVPXRF
SGXXXGXXYXLXISXLXXDDXAXYFCXXYEXXXXXXXX (SEQ ID NO:2), где X
обозначает любую аминокислоту или отсутствие аминокислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную последовательность. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения выделенного антитела против ВИЧ, содержащего тяжелую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную

последовательность, и легкую цепь, содержащую высоко консервативную консенсусную последовательность.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему консенсусную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:2. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему одну или обе консенсусных последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны им, при условии, что антитело не имеет аминокислотную последовательность VRC01.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему одну или обе консенсусных последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2, и где антитело нейтрализует вирус ВИЧ ZM53M.PB12 в концентрации IC_{50} меньше чем 1,0 мкг/мл, или вирус ВИЧ R1166.c1 в концентрации IC_{50} меньше чем 1,0 мкг/мл или DU172.17 в концентрации IC_{50} меньше чем 30 мкг/мл. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему одну или обе консенсусные последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2, где антитело нейтрализует вирус ВИЧ, устойчивый к VRC01, в концентрации IC_{50} меньше чем 30 мкг/мл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, выбранному из группы, состоящей из 3BNC117, 3BNC60, 12A12, 12A21, NIH45-46, 8ANC131, 8ANC134, IB2530, INC9 и 8ANC196.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему области CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и области CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих областей антитела против ВИЧ, выбранного из

группы, состоящей из 3BNC117, 3BNC60, 12A12, 12A21, N1H45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9 и 8ANC196.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:5-438.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему легкую цепь, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:439-583.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь и легкую цепь, которые содержат аминокислотную последовательность, изложенную в таблице А или таблице В.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему последовательность вставки, содержащую аминокислотную последовательность: ASWDFDF (SEQ ID NO:3).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему последовательность вставки, содержащую аминокислотную последовательность: TARDY (SEQ ID NO:4).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему последовательности вставки SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу повышения эффективности и области нейтрализации ВИЧ выделенного антитела против ВИЧ, включающему встраивание по меньшей мере одной последовательности вставки SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим выделенное антитело против ВИЧ по изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим антитело по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим выделенное антитело против ВИЧ по изобретению.

Согласно другим вариантам осуществления настоящее изобретение относится к векторам, содержащим молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующим выделенное антитело против ВИЧ по изобретению, и клеткам, содержащим такие векторы.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения ВИЧ-инфекции или заболевания, связанного с ВИЧ, включающему стадии: идентификации млекопитающего, нуждающегося в такой профилактике или лечении, и введения указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного антитела против ВИЧ по изобретению.

Согласно другому варианту осуществления способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства. Согласно другому варианту осуществления, второе терапевтическое средство представляет собой противовирусное средство.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу снижения репликации вируса или распространения инфекции на дополнительные клетки-хозяева или ткани, который включает приведение клетки млекопитающего в контакт по меньшей мере с одним антителом по изобретению. Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, инфицированного ВИЧ, способ включает введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело по изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения и введения препарата антитела против ВИЧ, который подходит для введения млекопитающему, который имеет ВИЧ-инфекцию или имеет риск возникновения ВИЧ-инфекции, в количестве и в соответствии со схемой, достаточными для того, чтобы индуцировать защитный иммунный ответ против ВИЧ или снижение вируса ВИЧ у

млекопитающего. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу обнаружения антитела против ВИЧ, содержащего тяжелую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную последовательность, в биологическом образце.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенным антителам по изобретению для применения в лечении ВИЧ.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтически приемлемую стандартную дозу фармацевтически эффективного количества выделенного антитела против ВИЧ по изобретению и фармацевтически приемлемую стандартную дозу фармацевтически эффективного количества средства против ВИЧ, выбранного из группы, состоящей из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора входа или слияния и ингибиторов интегразы, где две фармацевтически приемлемые стандартные дозы необязательно могут быть в форме общей фармацевтически приемлемой стандартной дозы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору для диагностики, прогнозирования или контроля за лечением ВИЧ у индивида, который содержит один или несколько реактивов для обнаружения, которые специфически связываются с нейтрализующими антителами против ВИЧ в биологическом образце индивида. В другом аспекте изобретения в наборе дополнительно предусмотрены реактивы для осуществления ПЦР или масс-спектрометрии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

На фиг. 1A-D показана нейтрализующая активность антитела против ВИЧ при IC_{50} . (A) Ограниченная панель. Верхняя линия обозначает номер донора, затем клон или антитело (таблица 4); вирусы представлены слева. Цвета обозначают концентрации при IC_{50} : красный $\leq 0,1$ мкг/мл; оранжевый 0,1-1 мкг/мл; желтый 1-10 мкг/мл; зеленый ≥ 10 мкг/мл; белый - отсутствие нейтрализации при

любой тестируемой концентрации. (B) Расширенная панель. (C) Объединенный график сравнения нейтрализации для VRC01, NIH45-46, 3BNC117. Длина линий и размер кругов обратно пропорциональны IC_{50} . Цвета обозначают вирусные клады: красный A; синий B; зеленый C; фуксия D; черный AE; золотой AG. (D) Последовательность тяжелых цепей 3BNC60, 1B2530 и 8ANC134 с покрытием пептидами, найденными с помощью масс-спектрометрии, светло-серым. Красные точки обозначают отличия от соответствующих зародышевых последовательностей.

На фиг. 2A-C показаны связывающие свойства антител против ВИЧ. (A) Репрезентативные сенсограммы SPR для связывания YU2-grp140 и 2CC-core ревертированными к зародышевой линии антителами 12A12, 12A21 и 12A (GL). (B) График показывает K_A для репрезентативных антител. (C) График показывает среднюю интенсивность флуоресценции связывания антитела против CD4i с экспрессирующими Bal.26 клетками 293T после инкубации с обозначенными антителами. В таблице указано, индуцирует антитело доступность сайта CD4i или нет.

На фиг. 3A и B показана консенсусная последовательность антитела против ВИЧ, и аминокислотные последовательности антител против ВИЧ. (A) Выравнивание аминокислот относительно каркасной (FR) и CDR областей для консенсуса, зародышевых генов, 10 выбранных антител и 8ANC195. Остатки пронумерованы согласно структуре 3BNC60. (B) Как на (A), для легких цепей. (C, D и E) Кристаллическая структура Fab 3BNC60.

На фиг. 4A и B показан выход сильно мутировавших тяжелых цепей иммуноглобулинов с использованием конкретных праймеров. (A) Совместное сравнение нового и старого набора праймеров. Красные ячейки обозначают успешную амплификацию генов IgV_H . (B) Антитела против ВИЧ, которые связываются с 2CC-core из Pt 8. Клональные семейства представлены по-разному развернутыми секторами. Два клона с высоким уровнем мутаций, которые не амплифицировались с использованием старого набора праймеров, показаны на заштрихованных секторах круговой диаграммы.

На фиг. 5 показаны последовательности тяжелой (A) и легкой цепи (B) $Ig V$ новых клональных членов VRC01.

На фиг. 6 показана нейтрализующая активность сыворотки пациента. (А) В таблице суммирована нейтрализующая активность очищенных IgG сыворотки против панели вирусов Tier 2 в анализе Tzm-bl. Темно-красные ячейки показывают значения IC_{50} ниже 10 мкг/мл, оранжевые между 10 и 100 мкг/мл и желтые выше 100 мкг/мл. (В) На точечной диаграмме суммированы значения IC_{50} , представленные на А, для еще 4 всесторонне протестированных пациентов.

На фиг. 7 продемонстрировано обнаружение антител посредством масс-спектрометрии. MS/MS спектр активированной столкновениями диссоциации, зарегистрированной на двухзарядных пептидах HSDYCDFDVWGSGSQVIVSSASTK из 3BNC153HC (А) и DGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTVIVTSASTK из 8ANC134HC. (В) Наблюдаемые фрагментарные ионы b-типа (содержащие N-конец) и фрагментарные ионы y-типа (содержащие C-конец) помечены на спектре. Потеря воды из фрагментарных ионов обозначена с помощью *. Ионы, соответствующие потере воды из родительского иона, помечены в спектре. Наблюдаемые расщепления остова обозначены в последовательности $\lceil$ для ионов b-типа и $\lfloor$ для ионов y-типа.

На фиг. 8А и В продемонстрирована аффинность антител против ВИЧ. (А) Антитело, связывающееся с gp140 и 2CC-core, которое измеряли посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Сенсограммы SPR для антитела, связывающего выбранные клоны антитела 3BNC, показаны в зависимости от времени. (В) На столбиковой диаграмме представлена аффинность связывания (K_A) для антигенов gp140 и 2CC-core для выбранных антител IgG, представленных на А. RU, единицы ответа.

На фиг. 9А-С проиллюстрирован анализ соматических гипермутаций выбранных антител против ВИЧ для последовательностей (А) гена тяжелой цепи иммуноглобулина, (В) гена к легкой цепи и (С) гена λ легкой цепи. Последовательности выровнены с соответствующими им зародышевыми нуклеотидными последовательностями. Соматические мутации показаны красными буквами, дополнительно серые прямоугольники обозначают заместительные мутации. Зародышевые аминокислотные

последовательности с *, обозначающей консенсусные остатки, представлены над выравниванием нуклеотидов.

На фиг. 10 А-С представлены последовательности антител из одного размноженного нейтрализующего клона у каждого пациента (А) (Pt)1, (В) Pt3 и (С) Pt8. Пептиды, идентифицированные посредством масс-спектрометрии, обозначены цветом. Варианты, отмеченные звездочкой, являются уникально идентифицируемыми с помощью одного или нескольких масс-спектрометрически наблюдаемых пептидов (показано светло-серым). Остальные масс-спектрометрически наблюдаемые пептиды картируются неуникально во множестве вариантов, как показано темно-серым. Подчеркнутые аминокислоты обозначают нетрипсинолитические сайты расщепления в представленных вариантах. Предполагают, что расщепление происходит через химотрипсинолитическое расщепление или дополнительные мутации (не наблюдаемые среди клонированных вариантов), которые помещают остаток лизина или аргинина в эти сайты.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитела, нейтрализующие ВИЧ

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к нейтрализующим антителам широкого спектра против ВИЧ. В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит консенсусную аминокислотную последовательность:

QXXLXQSGGXVKKPGXSVXVSCXASGYXXFXXYXIHWXRQAPGXGXXWVGXIXPRXGXXXXAXX
FQGRLSLTRDXXXXXXXTXXXFMDLXGLRXDDTAVYFCARXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (SEQ
ID NO:1), где X обозначает любую аминокислоту или отсутствие аминокислоты.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему легкую цепь, которая содержит консенсусную аминокислотную последовательность:

EIXLTQSPXSLSXSXGEXXTISCXXXQXXXXXXXXLXWYQQRXGXARPLLIXXSXXXXGVPXRF
SGXXXGXXYXLXISLXXDDXAXYFCXXYEXXXXXXX (SEQ ID NO:2), где X

обозначает любую аминокислоту или отсутствие аминокислоты.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:2. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему одну или обе последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2 или последовательностей, которые по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична с ними, при условии, что антитело не имеет аминокислотную последовательность VRC01. Процентную долю идентичности определяют, как описано далее в настоящем документе.

Настоящее изобретение в других вариантах осуществления относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит высоко консервативную аминокислотную последовательность тяжелой цепи, и легкую цепь, которая содержит высоко консервативную аминокислотную последовательность легкой цепи. Высоко консервативную аминокислотную последовательность тяжелой цепи определяют в настоящем документе как аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO:1. Высоко консервативную аминокислотную последовательность легкой цепи определяют в настоящем документе как аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO:2. Процентную долю идентичности определяют, как описано далее в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение

относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит высоко консервативную аминокислотную последовательность тяжелой цепи, и легкую цепь, которая содержит высоко консервативную аминокислотную последовательность легкой цепи, при условии, что антитело не имеет последовательность VRC01.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему одну или обе последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2 и где антитело нейтрализует вирус ВИЧ ZM53M.PB12 в концентрации IC_{50} меньше чем 1,0 мкг/мл, или вирус ВИЧ R1166.c1 в концентрации IC_{50} меньше чем 1,0 мкг/мл, или DU172.17 в концентрации IC_{50} меньше чем 30 мкг/мл. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему одну или обе последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2, где антитело нейтрализует вирус ВИЧ, устойчивый к VRC01, в концентрации IC_{50} меньше чем 30 мкг/мл. Вирус ВИЧ, устойчивый к VRC01, определяют в настоящем документе как вирус ВИЧ, который устойчив к нейтрализации с помощью VRC01 при значении IC_{50} 50 мкг/мл. Вирусы ВИЧ, устойчивые к VRC01, включают, например, H086.8, DU172.17, 250-4, 278-50 и 620345.c1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, выбранному из группы, состоящей из 3BNC117, 3BNC60, 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9 и 8ANC196.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему области CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и области CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих областей антитела против ВИЧ, выбранного из группы, состоящей из 3BNC117, 3BNC60, 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9 и 8ANC196.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь, которая содержит аминокислотную последовательность,

выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:5-438.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему легкую цепь, которая содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:439-583.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему тяжелую цепь и легкую цепь, которая содержит аминокислотную последовательность, изложенную в таблице А или таблице В.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему последовательность вставки, содержащую аминокислотную последовательность: ASWDFDF (SEQ ID NO:3). В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, где последовательностью вставки SEQ ID NO:3, которая соответствует области FR3 тяжелой цепи, начинающейся с аминокислоты 74 в 3BNC117 и 3BNC60, как показано на фиг. 5А, заменяют соответствующую область, определенную посредством выравнивания последовательностей, антитела против ВИЧ по изобретению. Например, SEQ ID NO:3 может быть вставлена после седьмой аминокислоты FR3 тяжелой цепи.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, содержащему последовательность вставки, содержащую аминокислотную последовательность: TARDY (SEQ ID NO:4). В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, где последовательностью вставки SEQ ID NO:4, которая соответствует области CDR3 тяжелой цепи, начинающейся с аминокислоты 103 в NIH45-46, как показано на фиг. 5А, заменяют соответствующую область, определенную посредством выравнивания последовательностей, антитела против ВИЧ по изобретению. Например, SEQ ID NO:4 может быть вставлена после четвертой аминокислоты в CDR3 тяжелой цепи.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному антителу против ВИЧ, где последовательностью вставки SEQ ID NO:3, которая соответствует

области FR3 тяжелой цепи, начинающейся с аминокислоты 74 в 3BNC117 и 3BNC60, как показано на фиг. 5А, заменяют соответствующую область, определенную посредством выравнивания последовательностей, антитела против ВИЧ по изобретению, и последовательностью вставки SEQ ID NO:4, которая соответствует области CDR3 тяжелой цепи, начинающейся с аминокислоты 103 в N1H45-46, как показано на фиг. 5А, заменяют соответствующую область, определенную посредством выравнивания последовательностей, антитела против ВИЧ по изобретению. Например, SEQ ID NO:3 может быть вставлена после седьмой аминокислоты FR3 тяжелой цепи и SEQ ID NO:4 может быть вставлена после четвертой аминокислоты CDR3 тяжелой цепи.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу повышения эффективности и ширины нейтрализации ВИЧ выделенного антитела против ВИЧ, включающему получение выделенного антитела против ВИЧ, где последовательностью вставки SEQ ID NO:3, которая соответствует области FR3 тяжелой цепи, начинающейся с аминокислоты 74 в 3BNC117 и 3BNC60, как показано на фиг. 5А, заменяют соответствующую область, определенную посредством выравнивания последовательностей, антитела против ВИЧ по изобретению и/или последовательностью вставки SEQ ID NO:4, которая соответствует области CDR3 тяжелой цепи, начинающейся с аминокислоты 103 в N1H45-46, как показано на фиг. 5А, заменяют соответствующую область, определенную посредством выравнивания последовательностей, антитела против ВИЧ по изобретению. Например, SEQ ID NO:3 может быть вставлена после седьмой аминокислоты FR3 тяжелой цепи и/или SEQ ID NO:4 может быть вставлена после четвертой аминокислоты CDR3 тяжелой цепи. Специалист в данной области может модифицировать аминокислотную последовательность антитела с использованием рекомбинантных способов и/или синтетических химических способов для получения полипептида или антитела. Также специалист в данной области может идентифицировать улучшенное антитело против ВИЧ с более высокими эффективностью и шириной нейтрализации посредством использования анализа на нейтрализацию ВИЧ, как описано ниже.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к улучшенному выделенному антителу против ВИЧ, содержащему по меньшей мере одну из последовательностей вставки SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4, где улучшенное выделенное антитело против ВИЧ имеет более высокие эффективность и ширину нейтрализации ВИЧ, чем указанное выделенное антитело против ВИЧ без последовательностей вставки SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:4. Специалист в данной области может идентифицировать улучшенное антитело против ВИЧ с более высокой эффективностью и шириной нейтрализации ВИЧ посредством использования анализа на нейтрализацию ВИЧ, как описано ниже.

Специалист в данной области может модифицировать аминокислотную последовательность антитела, используя рекомбинантные способы и/или синтетические химические способы для получения полипептида или антитела.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения выделенного антитела против ВИЧ, содержащего консенсусную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения выделенного антитела против ВИЧ, содержащего одну или обе из консенсусной последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2, или последовательности, которые по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны с ними, при условии, что антитело не имеет аминокислотной последовательности VRC01. Процент идентичности определяют, как описано далее в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу обнаружения выделенного антитела против ВИЧ, включающему получение содержащего иммуноглобулин биологического образца у млекопитающего, выделение антитела против ВИЧ из указанного образца, определение аминокислотной последовательности антитела против ВИЧ и идентификацию

присутствия последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора выделенного антитела против ВИЧ, включающему определение присутствия одной или обеих из консенсусной последовательности тяжелой цепи SEQ ID NO:1 и легкой цепи SEQ ID NO:2, или последовательностей, которые по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентичны с ними, при условии, что антитело не имеет аминокислотной последовательности VRC01. Процент идентичности определяют, как описано далее в настоящем документе. Биологический образец может представлять собой кровь, сыворотку, слюну, мочу, мокроту, образец соскоба клеток или биопсию ткани. Аминокислотные последовательности могут быть определены посредством известных в данной области способов, включая, например, ПЦР и масс-спектрометрию.

Термин «антитело» (Ab), как используют в настоящем документе, включает моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела и полиреактивные антитела) и фрагменты антител. Таким образом, термин «антитело», как используют в каком-либо контексте в настоящем описании, включает, но этим не ограничивается, какой-либо специфический связывающий элемент, класс иммуноглобулинов и/или изотип (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgD, IgE и IgM); и биологически значимый фрагмент или его специфический связывающий элемент, включая в качестве неограничивающих примеров Fab, F(ab')₂, Fv и scFv (одноцепочечный или родственный объект). В данной области понимают, что антитело представляет собой гликопротеин, который содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, взаимно связанные посредством дисульфидных связей, или их антиген-связывающую часть. Тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (CH1, CH2 и CH3). Легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи (CL).

Вариабельные области как тяжелых, так и легких цепей содержат каркасные области (FWR) и определяющие комплементарность области (CDR). Четыре FWR области являются относительно консервативными, тогда как области CDR (CDR1, CDR2 и CDR3) представляют гипервариабельные области и расположены от NH₂-конца к COOH-концу следующим образом: FWR1, CDR1, FWR2, CDR2, FWR3, CDR3, FWR4. Вариабельные области тяжелых и легких цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном, в то время как, в зависимости от изотипа, константная область(и) может опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами организма-хозяина.

Также в определение «антитело», как используют в настоящем документе, включены химерные антитела, гуманизированные антитела и рекомбинантные антитела, антитела человека, создаваемые из трансгенного не относящегося к человеку животного, а также антитела, выбранные из библиотек с использованием методов обогащения, доступных среднему специалисту.

Термином "вариабельный" обозначают тот факт, что среди антител определенные сегменты в (V) доменов сильно различаются по последовательности. V-домен опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. Однако вариабельность неравномерно распределена по 110-аминокислотному отрезку вариабельных областей. Напротив, V-области состоят из относительно инвариантных фрагментов, называемых каркасными областями (FR) по 15-30 аминокислот, которые разделены более короткими областями предельной вариабельности, которые называют «гипервариабельными областями», каждая из которых составляет 9-12 аминокислот в длину. Вариабельные области нативных тяжелых и легких цепей содержат по четыре FR, главным образом принимающих конфигурацию бета-складчатого слоя, которые соединены посредством гипервариабельных областей, которые образуют петли, соединяющие структуру бета-складчатого слоя, и в некоторых случаях формирующие его часть. Гипервариабельные области в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости за счет FR и, вместе с гипервариабельными областями из другой цепи, вносят

вклад в формирование антиген-связывающего участка антитела (см., например, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Термин «гипервариабельная область», как используют в настоящем документе, относится к аминокислотным остаткам антитела, которые отвечают за связывание антигена. Гипервариабельная область в целом содержит аминокислотные остатки из «определяющей комплементарности области» («CDR»).

Термин «моноклональное антитело», как используют в настоящем документе, относится к антителу, получаемому из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, содержащиеся в популяции, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Термин «поликлональное антитело» относится к препаратам, которые содержат различные антитела, направленные на различные детерминанты («эпитопы»).

Моноклональные антитела в настоящем документе включают «химерные» антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, получаемых от конкретных видов, или относится к конкретному классу или подклассу антител, где остальная часть цепи(ей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, получаемых от других видов, или относится к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител, при условии, что они проявляют желательную биологическую активность (см., например, патент США № 4816567; и Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). Настоящее изобретение относится к антиген-связывающим последовательностям вариабельной области, получаемым из антител человека. Соответственно, химерные антитела, представляющие главный интерес, в настоящем документе включают антитела, которые имеют одну или несколько антиген-связывающих последовательностей человека (например, CDR) и содержат одну или несколько последовательностей, получаемых из антитела, которое

не является антителом человека, например, последовательность области FR или C. Кроме того, химерные антитела, включенные в настоящий документ, представляют собой те, которые содержат антиген-связывающую последовательность вариабельной области человека одного класса или подкласса антител и другую последовательность, например, последовательность области FR или C, получаемую из другого класса или подкласса антител.

«Гуманизированным антителом» в целом считают антитело человека, которое имеет один или несколько аминокислотных остатков, введенных в него из источника, который не относится к человеку. Эти не относящиеся к человеку аминокислотные остатки часто обозначают как «импортные» остатки, которые типично берут из «импортной» вариабельной области. Гуманизацию можно осуществлять согласно способу Winter и коллег (см., например, Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeven et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988)), посредством замены последовательностями импортной гипервариабельной области соответствующих последовательностей антитела человека. Соответственно, такие «гуманизированные» антитела представляют собой химерные антитела (см., например, патент США № 4816567), где значительно меньше чем интактная вариабельная область человека заменена на соответствующую последовательность от не являющихся человеком видов.

«Фрагмент антитела» содержит часть интактного антитела, такую как антиген-связывающая или вариабельная область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, но ими не ограничиваются, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела; линейные антитела (см., например, патент США № 5641870; Zapata et al., *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995]); молекулы одноцепочечных антител; и полиспецифические антитела, сформированные из фрагментов антител.

«Fv» представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный участок распознавания антигена и связывания антигена. Этот фрагмент содержит димер домена вариабельной области одной тяжелой и одной легкой цепи, которые имеют плотную нековалентную связь. Из укладки этих двух доменов

выступают шесть гипервариабельных петель (по три петли из каждой из Н и L цепи), которые предоставляют аминокислотные остатки для связывания антигена и придают антителу специфичность связывания антигена. Однако, даже одна вариабельная область (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичные для антигена), имеет способность распознавать и связывать антиген, несмотря на более низкую аффинность, чем целый сайт связывания.

«Одноцепочечные Fv» («sFv» или «scFv») представляют собой фрагменты антител, которые содержат домены VH и VL антитела, соединенные в одну полипептидную цепь. Полипептид sFv дополнительно может содержать полипептидный линкер между доменами VH и VL, который позволяет sFv формировать желаемую структуру для связывания антигена. Обзор о sFv см., например, в Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); Borrebaeck 1995, ниже.

Термин «диатела» относится к маленьким фрагментам антител, получаемым посредством конструирования фрагментов sFv с короткими линкерами (приблизительно 5-10 остатков) между доменами VH и VL, так что достигают межцепного, но не внутрицепного спаривания V-доменов, что ведет к бивалентному фрагменту, т.е., фрагменту, который имеет два участка связывания антигена. Биспецифические диатела представляют собой гетеродимеры двух «кроссоверных» фрагментов sFv, в которых домены VH и VL двух антител присутствуют в различных полипептидных цепях. Диатела описаны более полно, например, в EP 404097; WO 93/11161; и Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993).

Доменные антитела (dAb), которые могут быть получены в полностью гуманизированной форме, представляют собой самые маленькие известные антиген-связывающие фрагменты антител, в диапазоне приблизительно от 11 кДа приблизительно до 15 кДа. dAb представляют собой функциональные вариабельные области тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов (VH и VL, соответственно). Они имеют высокий уровень экспрессии в микробной клеточной культуре, показывают благоприятные биофизические свойства, включая,

например, но не ограничиваясь этим, растворимость и температурную стабильность, и хорошо подходят для отбора и созревания аффинности посредством систем отбора *in vitro*, таких как, например, фаговый дисплей. dAb биологически активны в качестве мономеров и, вследствие их маленького размера и присущей стабильности, им можно придавать формат более крупных молекул для того, чтобы создавать лекарственные средства с пролонгированным временем полужизни в сыворотке или другими фармакологическими активностями. Примеры этой методики описаны, например, в WO9425591 для антител, получаемых из тяжелой цепи Ig *Camelidae*, а также в US20030130496, где описано выделение однодоменных полностью человеческих антител из фаговых библиотек.

Fv и sFv представляют собой только частицы с интактными антиген-связывающими участками, которые лишены константных областей. Таким образом, они подходят для ослабленного неспецифического связывания во время использования *in vivo*. sFv слитные белки можно сконструировать для того, чтобы добиваться слияния эффекторного белка на амино- или карбоксиконце sFv. См., например, *Antibody Engineering*, ed. Borrebaeck, выше. Фрагмент антитела также может представлять собой «линейное антитело», например, как описано, например, в патенте США № 5641870. Такие линейные фрагменты антител могут быть моноспецифическими или биспецифическими.

В определенных вариантах осуществления антитела по описанному изобретению являются биспецифическими или мультиспецифическими. Биспецифические антитела представляют собой антитела, которые обладают специфичностями связывания по меньшей мере с двумя различными эпитопами. Образцовые биспецифические антитела могут связывать два различных эпитопа на одном антигене. Другие такие антитела могут объединять первый антиген-связывающий участок с сайтом связывания для второго антигена. Альтернативно, анти-ВИЧ фрагмент можно комбинировать с фрагментом Fab, который связывается с триггерной молекулой на лейкоците, такой как молекула рецептора Т-клетки (например, CD3), или Fc-рецептором для IgG (FcγR), таким как FcγRI (CD64),

FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16), с тем, чтобы сосредоточить и локализовать клеточные механизмы защиты на инфицированных клетках. Биспецифические антитела также можно использовать для того, чтобы локализовать цитотоксические средства на инфицированных клетках. Биспецифические антитела могут быть получены в виде полноразмерных антител или фрагментов антител (например, биспецифические антитела F(ab')₂). Например, в WO 96/16673 описаны биспецифическое антитело против ErbB2/против FcγRIII, а в патенте США № 5837234 раскрыто биспецифическое антитело против ErbB2/против FcγRI. Например, о биспецифическом антителе против ErbB2/Fcα сообщалось в WO98/02463; в патенте США № 5821337 описано биспецифическое антитело против ErbB2/против CD3. См. также, например, Mouquet et al., Polyreactivity Increases The Apparent Affinity Of Anti-HIV Antibodies By Heteroligation. *NATURE*. 467, 591-5 (2010).

Способы получения биспецифических антител известны в данной области. Традиционное получение полноразмерных биспецифических антител основано на совместной экспрессии двух пар тяжелой цепи-легкой цепи иммуноглобулина, где две цепи обладают различными специфичностями (см., например, Millstein et al., *Nature*, 305:537-539 (1983)). Схожие методики раскрыты, например, в WO 93/08829, Traunecker et al., *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991) и см. также; Mouquet et al., Polyreactivity Increases The Apparent Affinity Of Anti-HIV Antibodies By Heteroligation. *NATURE*. 467, 591-5 (2010).

Альтернативно, переменные области антител с желаемыми специфичностями связывания (связывающие антитело-антиген участки) сливают с последовательностями константного домена иммуноглобулина. Слияние происходит с использованием константного домена тяжелой цепи Ig, содержащего по меньшей мере часть шарнирной области и областей CH2 и CH3. Согласно некоторым вариантам осуществления, первая константная область тяжелой цепи (CH1), содержащая сайт, необходимый для соединения с легкой цепью, присутствует по меньшей мере в одном из слитых белков. ДНК, кодирующую слитые белки тяжелой цепи иммуноглобулина, и, при желании, легкую цепь иммуноглобулина, вставляют в отдельные

векторы экспрессии, и совместно трансфицируют в подходящую клетку-хозяина. Это обеспечивает более высокую гибкость при корректировании взаимных пропорций трех полипептидных фрагментов в вариантах осуществления, когда неравные отношения трех полипептидных цепей, используемых в конструкции, обеспечивают оптимальный выход желаемого биспецифического антитела. Однако возможно вставлять кодирующие последовательности для двух или всех трех полипептидных цепей в один вектор экспрессии, когда экспрессия по меньшей мере двух полипептидных цепей в равных отношениях ведет к высокому выходу или когда отношения не оказывают значимого влияния на выход желаемой комбинации цепей.

Способы создания биспецифических антител из фрагментов антител также описаны в литературе. Например, биспецифические антитела могут быть получены с использованием химического связывания. Например, Brennan et al., Science, 229: 81 (1985) описывают процедуру, где интактные антитела протеолитически расщепляют для того, чтобы генерировать фрагменты $F(ab')_2$. Эти фрагменты восстанавливают в присутствии дитиолового комплексообразующего средства, арсенита натрия, чтобы стабилизировать вицинальные дитиолы и предотвратить образование межмолекулярных дисульфидов. Затем образуемые фрагменты Fab' превращают в производные тионитробензоата (TNB). Затем одно из производных Fab' -TNB повторно превращают в Fab' -тиол посредством восстановления с меркаптоэтиламином и смешивают с эквимоллярным количеством другого производного Fab' -TNB для того, чтобы формировать биспецифическое антитело. Получаемые биспецифические антитела можно использовать в качестве средств для избирательной иммобилизации ферментов.

Другие модификации антитела предусмотрены в настоящем документе. Например, антитело может быть сшито с одним из множества небелковых полимеров, например, полиэтиленгликолем, полипропиленгликолем, полиоксиалкиленами или сополимерами полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля. Антитело также можно заключать в микрокапсулы, получаемые, например, способами коацервации или интерфазной полимеризацией (например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и

полиметилметакрилатные микрокапсулы, соответственно), в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсиях. Такие способы раскрыты, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

Как правило, антитела по изобретению получают рекомбинантными способами, с использованием векторов и способов, доступных в данной области. Антитела человека также можно получать с помощью В-клеток, активированных *in vitro* (см., например, патенты США №№ 5567610 и 5229275). Общие способы в молекулярной генетике и генетической инженерии, которые можно использовать в настоящем изобретении, описаны в текущих изданиях Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), Gene Expression Technology (Methods in Enzymology, Vol. 185, под редакцией D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), «Guide to Protein Purification» в Methods in Enzymology (M.P. Deutscher, ed., (1990) Academic Press, Inc.); PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2nd Ed. (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY) и Gene Transfer and Expression Protocols, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.). Реактивы, клонирующие векторы и наборы для генетических манипуляций доступны у коммерческих продавцов, таких как BioRad, Stratagene, Invitrogen, ClonTech и Sigma-Aldrich Co.

Антитела человека также могут быть получены в трансгенных животных (например, мышах), которые способны продуцировать полный репертуар антител человека в отсутствие продукции эндогенных иммуноглобулинов. Например, описано, что гомозиготная делеция гена соединительной области тяжелой цепи антитела (JH) у химерных и зародышевых мутантных мышей ведет к полному ингибированию продукции эндогенных антител. Перенос массива генов иммуноглобулинов зародышевой линии человека в таких мутантных мышей зародышевой линии ведет к продукции антител

человека после антигенной стимуляции. См., например, Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551 (1993); Jakobovits et al., Nature, 362:255-258 (1993); Bruggemann et al., Year in Immuno, 7:33 (1993); патент США No. 5545806, 5569825, 5591669 (все GenPharm); патент США № 5545807; и WO 97/17852. Таких животных можно конструировать генетически для того, чтобы получать антитела человека, содержащие полипептид по описанному изобретению.

Разработаны различные способы получения фрагментов антител. Традиционно, эти фрагменты получали посредством протеолитического расщепления интактных антител (см., например, Morimoto et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992); и Brennan et al., Science, 229:81 (1985)). Однако эти фрагменты теперь могут быть получены непосредственно с помощью рекомбинантных клеток-хозяев. *E. coli* может экспрессировать и секретировать фрагменты Fab, Fv и ScFv антител, таким образом делая возможным легкое получение больших количеств этих фрагментов. Фрагменты Fab'-SH можно непосредственно выделять из *E. coli* и химически связывать для того, чтобы формировать фрагменты F(ab')₂ (см., например, Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)). Согласно другому подходу, фрагменты F(ab')₂ можно выделять непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Фрагмент Fab и F(ab')₂ с повышенным временем полужизни *in vivo*, содержащим остатки эпитопа связывания рецептора спасения, описаны в патенте США № 5869046. Другие способы получения фрагментов антител очевидны практикующим специалистам.

Другие способы, которые известны в данной области для отбора фрагментов антител из библиотек с использованием методик обогащения, включая в качестве неограничивающих примеров фаговый дисплей, рибосомный дисплей (Hanes and Pluckthun, 1997, Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 4937-4942), бактериальный дисплей (Georgiou, et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 29-34) и/или дрожжевой дисплей (Kiecke, et al., 1997, Protein Engineering 10: 1303-1310), можно использовать в качестве альтернативы ранее рассмотренным методам для того, чтобы выбирать одноцепочечные

антитела. Одноцепочечные антитела выбирают из библиотеки одноцепочечных антител, получаемых непосредственно с использованием методов нитчатых фагов. Метод фагового дисплея известна в данной области (например, см. метод из Cambridge Antibody Technology (CAT)), как раскрыто в патентах США №№ 5565332; 5733743; 5871907; 5872215; 5885793; 5962255; 6140471; 6225447; 6,291,650; 6492160; 6521404; 6544731; 6555313; 6582915; 6593081, а также других членах семейства США, или заявки, которые полагаются на приоритет подачи GB 9206318, которая подана 24 мая 1992 года; см. также Vaughn, et al. 1996, *Nature Biotechnology* 14: 309-314). Одноцепочечные антитела также можно разрабатывать и конструировать с использованием доступного метода рекомбинантных ДНК, такой как способ амплификации ДНК (например, ПЦР), или возможно посредством использования соответствующей гибридной кДНК в качестве матрицы.

Вариантные антитела также включены в объем изобретения. Таким образом, варианты последовательностей, перечисленных в заявке, также включены в объем изобретения. Дополнительные варианты последовательностей антител, обладающие улучшенной аффинностью, могут быть получены с использованием известных в данной области способов, и они включены в объем изобретения. Например, замены аминокислот можно использовать для того, чтобы получать антитела с дополнительно улучшенной аффинностью. Альтернативно, оптимизацию кодонов нуклеотидной последовательности можно использовать для того, чтобы улучшать эффективность трансляции в экспрессирующих системах для получения антитела.

Такие последовательности вариантных антител будут обладать 70% или больше (т. е., 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или больше) идентичностью последовательностей с последовательностями, перечисленными в настоящем описании. Такую идентичность последовательностей вычисляют по отношению к полной длине эталонной последовательности (т.е., последовательности, указанной в заявке). Процент идентичности, как указано в настоящем документе, представляет собой то, что определяют с использованием BLAST версии 2.1.3 с использованием параметров по

умолчанию, которые точно определены в NCBI (National Center for Biotechnology Information; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) [матрица Blosum 62; штраф за открытие пропуска=11 и штраф за продолжение пропуска=1]. Например, настоящее изобретение относится к пептидным последовательностям, которые содержат по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 или больше перекрывающихся пептидов из одной или нескольких последовательностей, описанных в настоящем документе, а также все промежуточные длины между этими значениями. Как используют в настоящем документе, термин «промежуточные длины» предназначен для того, чтобы описывать какую-либо длину между указанными значениями, такую как 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и т.д.; 21, 22, 23 и т.д.; 30, 31, 32 и т.д.; 50, 51, 52, 53 и т.д.; 100, 101, 102, 103 и т.д.; 150, 151, 152, 153 и т.д.

Настоящее изобретение относится к антителам, или отдельно или в комбинации с другими антителами, такими как, но ими не ограничиваются, VRC01 и PG9, которые имеют нейтрализующую активность широкого спектра в сыворотке.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способам получения и введения композиции антитела против ВИЧ, которая подходит для введения пациенту-человеку или не являющемуся человеком примату, который имеет ВИЧ-инфекцию или риск ВИЧ-инфекции, в количестве и в соответствии со схемой, достаточными для того, чтобы индуцировать защитный иммунный ответ против ВИЧ или снижение вируса ВИЧ у человека.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к вакцине, содержащей по меньшей мере одно антитело по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно одному из вариантов осуществления, вакцина представляет собой вакцину, которая содержит по меньшей мере одно антитело, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Вакцина может содержать множество антител, обладающих характеристиками, описанными в настоящем документе, в какой-либо комбинации и, кроме того, может содержать антитела, нейтрализующие ВИЧ, как известно в данной области.

Следует понимать, что композиции могут представлять собой отдельные или комбинации антител, описанных в настоящем документе, которые могут быть теми же самыми или различными, чтобы профилактически или терапевтически лечить прогрессирование различных субтипов ВИЧ-инфекции после вакцинации. Такие комбинации можно выбирать в соответствии с желаемым иммунитетом. Когда антитело вводят животному или человеку, его можно комбинировать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или адъювантами, которые известны среднему специалисту в данной области. Композиция дополнительно может содержать нейтрализующие антитела широкого спектра, известные в данной области, включая в качестве неограничивающих примеров VRC01, PG9 и b12.

Кроме того, в отношении определения эффективного уровня у пациента для лечения ВИЧ, в частности, подходящие модели на животных доступны и широко применяются для оценки эффективности различных протоколов генной терапии против ВИЧ *in vivo* (Sarver et al. (1993b), выше). Эти модели включают мышей, обезьян и кошек. Даже несмотря на то, что эти животные по природе не восприимчивы к заболеванию ВИЧ, модели на химерных мышах (например, SCID, bg/nu/xid, NOD/SCID, SCID-hu, иммунокомпетентные SCID-hu, BALB/c с удаленным костным мозгом) с реконструированными мононуклеарными клетками периферической крови человек (PBMC), лимфатическими узлами, эмбриональной печенью/тимусом или другими тканями, можно инфицировать лентивирусным вектором или ВИЧ, и использовать в качестве моделей патогенеза ВИЧ. Аналогичным образом, можно использовать вирус иммунодефицита обезьян (SIV)/модель на обезьянах, как и вирус иммунодефицита кошек (FIV)/модель на кошках. Фармацевтическая композиция может содержать другие фармацевтические средства в сочетании с вектором по изобретению, когда используют для терапевтического лечения СПИД. Эти другие фармацевтические средства можно использовать традиционным для них образом (т.е., в качестве противовирусных средств для лечения ВИЧ-инфекции). Примеры средств против ВИЧ включают без ограничения нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы,

ингибиторы протеазы, ингибиторы входа или слияния и ингибиторы интегразы.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции на основе антител, которая содержит эффективное количество выделенного антитела против ВИЧ, или аффинно зрелой версии, которое предусматривает выбор профилактического или терапевтического лечения для того, чтобы снижать инфекцию вирусом ВИЧ. Фармацевтическую композицию на основе антител по настоящему изобретению можно формулировать посредством любого числа стратегий, известных в данной области (например, см. McGoff and Scher, 2000, *Solution Formulation of Proteins/Peptides*: In McNally, E.J., ed. *Protein Formulation and Delivery*. New York, NY: Marcel Dekker; pp. 139-158; Akers and Defilippis, 2000, *Peptides and Proteins as Parenteral Solutions*. In: *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*. Philadelphia, PA: Taylor and Francis; pp. 145-177; Akers, et al., 2002, *Pharm. Biotechnol.* 14:47-127). Фармацевтически приемлемая композиция, подходящая для введения пациенту, содержит эффективное количество антитела в составе, который сохраняет биологическую активность, при этом также способствуя максимальной стабильности во время хранения в приемлемом диапазоне температур. Фармацевтические композиции также могут содержать, в зависимости от желаемого состава, фармацевтически приемлемые разбавители, фармацевтически приемлемые носители и/или фармацевтически приемлемые эксципиенты, или какие-либо такие наполнители, широко используемые для того, чтобы формулировать фармацевтические композиции для введения животному или человеку. Разбавитель выбирают с тем, чтобы не влиять на биологическую активность комбинации. Примеры таких разбавителей представляют собой дистиллированную воду, физиологический фосфатно-солевой буфер, растворы Рингера, раствор декстрозы и раствор Хэнка. Количество эксципиента, которое можно использовать в фармацевтической композиции или составе по данному изобретению, представляет собой количество, которое служит единообразному распределению антитела по всей композиции

с тем, чтобы его можно было единообразно диспергировать, когда оно подлежит доставке нуждающемуся в этом индивиду. Оно может служить разведению антитела до концентрации, которая обеспечивает желаемые полезные паллиативные или лечебные результаты, при этом одновременно минимизируя какие-либо нежелательные побочные эффекты, которые могут возникать из-за слишком высокой концентрации. Также они могут обладать эффектом консерванта. Таким образом, для антитела, обладающего высокой физиологической активностью, используют большее количество эксципиента. С другой стороны, для какого-либо активного ингредиента(ов), который проявляет более низкую физиологическую активность, используют меньшее количество эксципиента.

Описанные выше антитела и композиции антител или композиции вакцин, содержащие по меньшей мере одно или комбинацию антител, описанных в настоящем документе, можно вводить для профилактического и терапевтического лечения вирусной инфекции ВИЧ.

Настоящее изобретение также относится к выделенным полипептидам, содержащим аминокислотные последовательности легких цепей и тяжелых цепей, перечисленных в таблицах А, В, и на фиг. 10 А-С; консенсусные последовательности для тяжелых и легких цепей SEQ ID NO:1 и 2; и последовательности вставки SEQ ID NO:3 и 4.

В других связанных вариантах осуществления изобретение относится к вариантам полипептидов, которые кодируют аминокислотные последовательности антител против ВИЧ, перечисленные в таблицах А, В и на фиг. 10 А-С; консенсусные последовательности для тяжелых и легких цепей SEQ ID NO:1 и 2; и последовательности вставки SEQ ID NO:3 и 4. Эти варианты полипептидов имеют по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% или более идентичность последовательностей по сравнению с полипептидной последовательностью по настоящему изобретению, как определяют с использованием способов, описанных в настоящем документе,

(например, анализ BLAST с использованием стандартных параметров). Специалист в данной области учтет, что эти значения можно соответствующим образом корректировать для того, чтобы определять соответствующую идентичность белков, кодируемых, учитывая аминокислотное сходство и т.п.

Термин «полипептид» используют в его стандартном значении, т. е. последовательность аминокислот. Полипептиды не ограничены конкретной длиной продукта. Пептиды, олигопептиды и белки включены в определение полипептида, и такие термины можно использовать взаимозаменяемо в настоящем документе, если конкретно не указано иное. Этот термин также включает постэкспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п., а также другие модификации, известные в данной области, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе. Полипептид может представлять собой целый белок или его подпоследовательность. Конкретные полипептиды, представляющие интерес, в контексте настоящего изобретения, представляют собой аминокислотные подпоследовательности, содержащие CDR, VH и VL, способные связывать антиген или ВИЧ-инфицированную клетку.

«Вариант» полипептида, как термин используют в настоящем документе, представляет собой полипептид, который типично отличается от полипептида, конкретно описанного в настоящем документе, одной или несколькими заменами, делециями, добавлениями и/или инсерциями. Такие варианты могут быть природными или могут быть созданы синтетически, например, посредством модификации одной или нескольких из указанных выше полипептидных последовательностей по изобретению и оценки одной или нескольких биологических активностей полипептида, как описано в настоящем документе, и/или использования любого числа способов, хорошо известных в данной области.

Например, определенными аминокислотами можно заменять другие аминокислоты в структуре белка без значительной утраты его способности связывать другие полипептиды (например, антигены) или клетки. Поскольку связывающая способность и свойства белка определяют биологическую функциональную

активность этого белка, определенные замены в аминокислотной последовательности можно выполнять в последовательности белка и, соответственно, в лежащей в его основе кодирующей последовательности ДНК, посредством чего получают белок с схожими свойствами. Таким образом, предполагают, что различные изменения можно выполнять в пептидных последовательностях раскрытых композиций или в соответствующих последовательностях ДНК, которые кодируют указанные пептиды, без значительной утраты их биологической полезности или активности.

Во многих случаях, вариант полипептида содержит одну или несколько консервативных замен. «Консервативная замена» представляет собой замену, при которой аминокислотой заменяют другую аминокислоту, которая обладает схожими свойствами, так что специалист в области химии пептидов будет ожидать, что вторичная структура и гидрофобные свойства полипептида будут по существу не изменены.

Замены аминокислот в целом основаны на относительном сходстве заместителей боковых цепей аминокислот, например, их гидрофобности, гидрофильности, заряда, размера и т.п. Образцовые замены, которые учитывают различные приведенные выше характеристики, хорошо известны специалистам в данной области и включают: аргинин и лизин; глутамат и аспартат; серин и треонин; глутамин и аспарагин; и валин, лейцин и изолейцин.

«Гомология» или «идентичность последовательностей» относится к процентной доле остатков в варианте полинуклеотидной или полипептидной последовательности, которые идентичны невариантной последовательности после выравнивания последовательностей и введения пропусков, в случае необходимости, чтобы достичь максимального процента гомологии. В конкретных вариантах осуществления варианты полинуклеотидов и полипептидов имеют гомологию полинуклеотидов или полипептидов по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% с полинуклеотидом или полипептидом, описанным

в настоящем документе.

Такие последовательности вариантов полипептидов будут иметь 70% или больше (т.е. 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или больше) идентичность последовательностей с последовательностями, перечисленными в заявке. В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полипептидным фрагментам, содержащим перекрывающиеся фрагменты различной длины из аминокислотных последовательностей, описанных в настоящем документе. Например, в этом изобретении предусмотрены пептидные последовательности, которые содержат по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 или больше перекрывающихся пептидов из одной или нескольких последовательностей, описанных в настоящем документе, а также все промежуточные длины между ними.

Изобретение также включает последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие часть или все легкие и тяжелые цепи описанных патентоспособных антител, а также их фрагменты. Из-за избыточности генетического кода существуют варианты этих последовательностей, которые кодируют такие же аминокислотные последовательности.

Настоящее изобретение также относится к выделенным последовательностям нуклеиновой кислоты, кодирующим полипептиды для тяжелых и легких цепей антител против ВИЧ, перечисленных в таблицах А, В и на фиг. 10 А-С; консенсусные последовательности для тяжелых и легких цепей SEQ ID NO:1 и 2; и последовательности вставки SEQ ID NO:3 и 4.

В других связанных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вариантам полинуклеотидов, которые кодируют пептидные последовательности тяжелых и легких цепей антител против ВИЧ, перечисленных в таблицах А, В и на фиг. 10 А-С; консенсусные последовательности для тяжелых и легких цепей SEQ ID NO: 1 и 2; и последовательности вставки SEQ ID NO: 3 и 4. Эти варианты полинуклеотидов имеют по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%,

или большую идентичность последовательностей по сравнению с полинуклеотидной последовательностью по данному изобретению, определенной с использованием способов, описанных в настоящем документе, (например, анализ BLAST с использованием стандартных параметров). Специалист в данной области учтет, что эти значения можно соответствующим образом корректировать для того, чтобы определять соответствующую идентичность белков, кодируемых двумя нуклеотидными последовательностями, учитывая вырожденность кодонов, аминокислотное сходство, положение рамки считывания и т.п.

Термины «нуклеиновая кислота» и «полинуклеотид» используют взаимозаменяемо в настоящем документе, чтобы отослать к одноцепочечной или двухцепочечной РНК, ДНК или смешанным полимерам. Полинуклеотиды могут включать геномные последовательности, внегеномные и плазмидные последовательности, и сконструированные сегменты генов меньшего размера, которые экспрессируют или которые можно адаптировать для того, чтобы экспрессировать полипептиды.

«Выделенная нуклеиновая кислота» представляет собой нуклеиновую кислоту, которая по существу отделена от других геномных последовательностей ДНК, а также белков или комплексов, таких как рибосомы и полимеразы, которые в природе сопровождают нативную последовательность. Термин охватывает последовательность нуклеиновой кислоты, которую удалили из ее природного окружения, и включает рекомбинантные или клонированные ДНК изоляты и химически синтезированные аналоги или аналоги, биологически синтезированные с помощью гетерологичных систем. По существу чистая нуклеиновая кислота включает изолированные формы нуклеиновой кислоты. Соответственно, это относится к нуклеиновой кислоте, как исходно выделяют, и не исключает генов или последовательностей, которые позже добавлены к выделенной нуклеиновой кислоте руками человека.

«Вариант» полинуклеотида, как термин используют в настоящем документе, представляет собой полинуклеотид, который типично отличается от полинуклеотида, конкретно описанного в настоящем

документе, одной или несколькими заменами, делециями, добавлениями и/или инсерциями. Такие варианты могут встречаться в природе или их можно синтетически создавать, например, посредством модификации одной или нескольких полинуклеотидных последовательностей по изобретению и оценки одной или нескольких биологических активностей кодируемого полипептида, как описано в настоящем документе, и/или использования любого числа способов, хорошо известных в данной области.

Можно выполнять модификации в структуре полинуклеотидов по описанному изобретению и все еще получать функциональную молекулу, которая кодирует вариант или производное полипептида с желаемыми характеристиками. Когда желают изменить аминокислотную последовательность полипептида для того, чтобы создавать эквивалентный, или даже улучшенный, вариант или часть полипептида по изобретению, специалист в данной области обычно изменяет один или несколько кодонов кодирующей последовательности ДНК.

Как правило, варианты полинуклеотидов содержат одну или несколько замен, добавлений, делеций и/или инсерций, так что иммуногенные связывающие свойства полипептида, кодируемого вариантом полинуклеотида, по существу не ухудшены относительно полипептида, кодируемого полинуклеотидной последовательностью, конкретно изложенной в настоящем документе.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полинуклеотидным фрагментам, которые содержат перекрывающиеся фрагменты различной длины из последовательности, идентичной или комплементарной одной или нескольким последовательностям, описанным в настоящем документе. Например, в настоящем изобретении предусмотрены полинуклеотиды, которые содержат по меньшей мере приблизительно 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500 или 1000 или больше смежных нуклеотидов из одной или нескольких последовательностей, описанных в настоящем документе, а также все промежуточные длины между ними, и охватывают любую длину между указанными значениями, такую как 16, 17, 18, 19 и т.д.; 21, 22, 23 и т.д.; 30, 31, 32 и т.д.; 50, 51, 52, 53 и т.д.; 100, 101, 102, 103 и

т.д.; 150, 151, 152, 153 и т.д.; и включают все целые числа 200-500; 500-1000.

В другом варианте осуществления изобретения предусмотрены полинуклеотидные композиции, которые способны к гибридизации в условиях с жесткостью от умеренной до высокой с полинуклеотидной последовательностью, предоставленной в настоящем документе, или ее фрагментом или ее комплементарной последовательностью. Способы гибридизации хорошо известны в данной области молекулярной биологии. С целью иллюстрации подходящие умеренные жесткие условия для тестирования гибридизации полинуклеотида по данному изобретению с другими полинуклеотидами включают предварительное промывание в растворе 5× SSC, 0,5% SDS, 1,0 мМ ЭДТА (pH 8,0); гибридизацию при 50-60°C, 5× SSC, в течение ночи; с последующим промыванием два раза при 65°C. в течение 20 минут с использованием каждого из 2×, 0,5× и 0,2× SSC, содержащего 0,1% SDS. Специалист в данной области поймет, что жесткостью гибридизации можно легко манипулировать, например, посредством изменения содержания соли в растворе для гибридизации и/или температуры, при которой осуществляют гибридизацию. Например, в другом варианте осуществления подходящие очень жесткие условия гибридизации включают те, что описаны выше, за тем исключением, что температуру гибридизации повышают, например, до 60-65°C или 65-70°C.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, кодируемый вариантом или фрагментом полинуклеотида, обладает такой же специфичностью связывания (т.е., специфически или предпочтительно связывается с тем же эпитопом или штаммом ВИЧ), что и полипептид, кодируемый нативным полинуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления описанные полинуклеотиды, варианты, фрагменты и гибридизуемые последовательности полинуклеотидов кодируют полипептиды, которые имеют уровень связывающей активности по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 70% и по меньшей мере приблизительно 90% от такового для полипептидной последовательности, конкретной изложенной в настоящем документе.

Полинуклеотиды по описанному изобретению или их фрагменты,

независимо от длины самой кодирующей последовательности, можно комбинировать с другими последовательностями ДНК, такими как промоторы, сигналы полиаденилирования, дополнительные сайты рестрикционных ферментов, множественные сайты клонирования, другие кодирующие сегменты и т.п., так что их общая длина может значительно варьировать. Используют фрагменты нуклеиновых кислот почти любой длины. Например, иллюстративные полинуклеотидные сегменты с общими длинами приблизительно 10000, приблизительно 5000, приблизительно 3000, приблизительно 2000, приблизительно 1000, приблизительно 500, приблизительно 200, приблизительно 100, приблизительно 50 пар оснований в длину и т.п. (включая все промежуточные длины) включены во многие реализации настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидные последовательности, предусмотренные в настоящем документе, используют в качестве зондов или праймеров для гибридизации нуклеиновых кислот, например, в качестве праймеров для ПЦР. Способность таких зондов нуклеиновых кислот к специфичной гибридизации с последовательностью, представляющей интерес, позволяет им обнаруживать присутствие комплементарных последовательностей в данном образце. Однако описанное изобретение охватывает другие варианты применения, такие как использование информации о последовательности для получения праймеров мутантного вида или праймеров для применения в получении других генетических конструкций. По существу, сегменты нуклеиновых кислот по описанному изобретению, которые содержат область последовательности непрерывной последовательности по меньшей мере приблизительно 15 нуклеотидов в длину, которая имеет такую же последовательность, как непрерывная последовательность 15 нуклеотидов в длину, описанная в настоящем документе, или комплементарную ей, являются особенно полезными. Более длинные непрерывные идентичные или комплементарные последовательности, например, приблизительно 20, 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1000 (включая промежуточные длины), включая полноразмерные последовательности, и все длины между ними, также используют в некоторых вариантах осуществления.

Молекулы полинуклеотидов, имеющие области последовательностей, состоящие из непрерывных нуклеотидных фрагментов 10-14, 15-20, 30, 50 или даже 100-200 нуклеотидов или около того (также включая промежуточные длины), идентичные или комплементарные полинуклеотидной последовательности, описанной в настоящем документе, в частности, рассматривают в качестве зондов для гибридизации для использования, например, в Саузерн- и «нозерн»-блоттинге, и/или праймеров для использования, например, в ПЦР. Общий размер фрагмента, а также размер комплементарного фрагмента(ов), в конечном итоге зависит от предполагаемого использования или применения конкретного сегмента нуклеиновой кислоты. Фрагменты меньших размеров в целом используют в гибридизационных вариантах осуществления, где длина непрерывной комплементарной области может варьировать, например, между приблизительно 15 и приблизительно 100 нуклеотидами, но можно использовать непрерывные комплементарные фрагменты больших размеров, в соответствии с длинами комплементарных последовательностей, которые желают обнаруживать.

Использование зонда для гибридизации приблизительно 15-25 нуклеотидов в длину делает возможным формирование двойной молекулы, которая является как стабильной, так и избирательной. Можно использовать молекулы, имеющие непрерывные комплементарные последовательности в фрагментах больше чем 12 оснований в длину, хотя для того, чтобы повысить стабильность и избирательность гибрида, и тем самым повысить качество и степень специфичности получаемых гибридных молекул. Можно использовать молекулы нуклеиновой кислоты, которые имеют комплементарные генам фрагменты 15-25 непрерывных нуклеотидов или даже длиннее, где это желательно.

Зонды для гибридизации выбирают из какой-либо части какой-либо из последовательностей, описанных в настоящем документе. Все, что требуется, это просмотреть последовательности, изложенные в настоящем документе, или какую-либо непрерывную часть последовательностей, от приблизительно 15-25 нуклеотидов в длину вплоть до и включая полноразмерную последовательность, которую хотят использовать в качестве зонда или праймера. Выбор

последовательностей зондов и праймеров обусловлен различными факторами. Например, можно желать использовать праймеры из в направлении концов общей последовательности.

Кроме того, объем изобретения включает векторы, такие как векторы экспрессии, которые содержат последовательность нуклеиновой кислоты по изобретению. Клетки, трансформированные такими векторами, также включены в объем изобретения.

Настоящее изобретение также относится к векторам и клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновую кислоту по изобретению, а также к рекомбинантным способам получения полипептида по изобретению. Векторы по изобретению включают те, что способны к репликации в клетке или организме любого типа, включая, например, плазмиды, фаг, космиды и минихромосомы. В некоторых вариантах осуществления векторы, содержащие полинуклеотид по описанному изобретению, представляют собой векторы, подходящие для размножения или репликации полинуклеотида, или векторы, подходящие для экспрессии полипептида по настоящему изобретению. Такие векторы известны в данной области и коммерчески доступны.

«Вектор» включает челночные и векторы экспрессии. Типично, конструкция плазмиды также содержит точку начала репликации (например, точка начала репликации ColE1) и селективный маркер (например, устойчивость к ампициллину или тетрациклину), для репликации и отбора плазмид в бактериях, соответственно. «Вектор экспрессии» относится к вектору, который содержит необходимые управляющие последовательности или регуляторные элементы для экспрессии антител, содержащих фрагмент антитела по изобретению, в бактериальных или эукариотических клетках.

Как используют в настоящем документе, термин «клетка» может представлять собой какую-либо клетку, включая в качестве неограничивающих примеров эукариотические, многоклеточные виды (например, в противоположность одноклеточной дрожжевой клетке), такие как, но не ограничиваясь этим, клетку млекопитающего или клетку человека. Клетка может присутствовать в виде одного объекта или может составлять часть более крупного скопления клеток. Такое «более крупное скопление клеток» может включать, например, клеточную культуру (или смешанную или чистую), ткань

(например, эндотелиальную, эпителиальную, слизистую или другую ткань), орган (например, легкое, печень, мышцу и другие органы), систему органов (например, кровеносную систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительную систему, нервную систему, покровную систему или другую систему органов) или организм (например, птицу, млекопитающее или тому подобное).

Полинуклеотиды по изобретению можно синтезировать, целиком или частями, которые затем комбинируют, и вставлять в вектор с использованием стандартных способов молекулярной и клеточной биологии, включая, например, субклонирование полинуклеотида в линеаризованный вектор с использованием подходящих участков рестрикции и рестрикционных ферментов. Полинуклеотиды по описанному изобретению амплифицируют посредством полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров, комплементарных каждой цепи полинуклеотида. Эти праймеры также содержат сайты расщепления рестрикционных ферментов для того, чтобы содействовать субклонированию в вектор. Компоненты реплицируемых векторов в целом включают, но этим не ограничиваются, одно или несколько из следующего: сигнальная последовательность, точка начала репликации и один или несколько маркерных или селективных генов.

Для того, чтобы экспрессировать полипептид по изобретению, нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептид, или функциональные эквиваленты, могут быть вставлены в подходящий вектор экспрессии, т.е., вектор, который содержит необходимые элементы для транскрипции и трансляции вставленной кодирующей последовательности. Способы, хорошо известные специалистам в данной области, можно использовать для того, чтобы конструировать векторы экспрессии, содержащие последовательности, которые кодируют полипептид, представляющий интерес, и подходящие транскрипционные и трансляционные управляющие элементы. Эти способы включают способы рекомбинантной ДНК *in vitro*, синтетические способы, и генетическую рекомбинацию *in vivo*. Такие способы описаны, например, в Sambrook, J., et al. (1989) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., и

Ausubel, F. M. et al. (1989) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York. N.Y.

Настоящее изобретение также относится к наборам, которые можно использовать при осуществлении диагностических и прогностических анализов с использованием антител, полипептидов и нуклеиновых кислот по настоящему изобретению. Наборы по настоящему изобретению содержат подходящий контейнер, который содержит антитело против ВИЧ, полипептид или нуклеиновую кислоту по изобретению в меченой или немеченой форме. Кроме того, когда антитело, полипептид или нуклеиновую кислоту поставляют в меченой форме, подходящей для непрямого анализа связывания, набор дополнительно содержит реактивы для осуществления подходящего непрямого анализа. Например, набор может содержать один или несколько подходящих контейнеров, содержащих субстраты ферментов или средства для получения производных, в зависимости от свойств метки. Также могут быть включены контрольные образцы и/или инструкции. Настоящее изобретение также относится к наборам для обнаружения присутствия антител против ВИЧ или нуклеотидной последовательности антитела против ВИЧ по настоящему изобретению в биологическом образце посредством ПЦР или масс-спектрометрии.

«Метка», как используют в настоящем документе, относится к поддающемуся обнаружению соединению или композиции, которая конъюгирована непосредственно или опосредованно с антителом с тем, чтобы создавать «меченое» антитело. Метку также можно конъюгировать с полипептидом и/или последовательностью нуклеиновой кислоты, описанной в настоящем документе. Метка может быть поддающейся обнаружению сама по себе (например, радиоизотопные метки или флуоресцентные метки) или, в случае ферментативной метки, может катализировать химическое изменение соединения субстрата или композиции, которое поддается обнаружению. Антитела и полипептиды по описанному изобретению также можно модифицировать для того, чтобы они содержали эпитопную метку или метку, например, для использования в очистке или диагностических применениях. Подходящее средство обнаружения включает использование меток, таких как, но не ограничиваясь

этим, радионуклеотиды, ферменты, коферменты, флуорофоры, хемилуминофоры, хромогены, субстраты или кофакторы ферментов, ингибиторы ферментов, комплексы простетических групп, свободные радикалы, частицы, красители и т.п.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к диагностическим способам. Диагностические способы в целом включают приведение биологического образца, полученного от пациента, например, такого как кровь, сыворотка, слюна, моча, мокрота, образец соскоба клеток или биопсия ткани, в контакт с антителом против ВИЧ и определение того, связывается ли антитело, предпочтительно, с образцом по сравнению с контрольным образцом или с предварительно определяемым пороговым значением, тем самым указывая на присутствие вируса ВИЧ.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способам обнаружения присутствия антител против ВИЧ по настоящему изобретению в биологическом образце от пациента. Способы обнаружения в целом включают получение от пациента биологического образца, например, такого как кровь, сыворотка, слюна, моча, мокрота, образец соскоба клеток или биопсия ткани, и выделение антител против ВИЧ или их фрагментов, или нуклеиновых кислот, которые кодируют антитела против ВИЧ, и анализ присутствия антител против ВИЧ в биологическом образце. Также настоящее изобретение относится к способам обнаружения нуклеотидной последовательности антител против ВИЧ в клетке. Нуклеотидную последовательность антитела против ВИЧ также можно обнаруживать с использованием праймеров, описанных в настоящем документе. Присутствие антитела против ВИЧ в биологическом образце от пациента может быть определено с использованием известных рекомбинантных способов и/или с использованием масс-спектрометра.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу обнаружения антитела против ВИЧ, содержащего тяжелую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, которая содержит высоко консервативную консенсусную последовательность, в

биологическом образце, который включает получение содержащего иммуноглобулин биологического образца у млекопитающего, выделение антитела против ВИЧ из указанного образца и идентификацию высоко консервативных консенсусных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи. Биологический образец может представлять собой кровь, сыворотку, слюну, мочу, мокроту, образец соскоба клеток или биопсию ткани. Аминокислотные последовательности могут быть определены посредством известных в данной области способов, включая, например, ПЦР и масс-спектрометрию.

Термин «оценка» включает любую форму измерения и включает определение того, присутствует элемент или нет. Термины «определение», «измерение», «оценивание», «оценка» и «анализ» используют взаимозаменяемо, и они включают количественное и качественное определение. Оценка может быть относительной или абсолютной. «Оценка присутствия» включает определение количества чего-либо присутствующего и/или определение того, присутствует оно или отсутствует. Как используют в настоящем документе, термины «определение», «измерение», и «оценивание», и «анализ» используют взаимозаменяемо, и они включают как количественное, так и качественное определение.

II. Способ снижения репликации вируса

Кроме того, предусмотрены способы снижения повышения титра вируса ВИЧ, репликации вируса, пролиферации вируса или количества вирусного белка ВИЧ у индивида. По другому аспекту, способ включает введение индивиду эффективного количества антитела против ВИЧ для того, чтобы снижать повышение титра ВИЧ, репликацию вируса или количество белка ВИЧ одного или нескольких штаммов или изолятов ВИЧ у индивида.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу снижения репликации вируса или распространения ВИЧ-инфекции на дополнительные клетки-хозяева или ткани, который включает приведение клетки млекопитающего в контакт с антителом, или его частью, которое связывается с антигенным эпитопом на gp120.

III. Способ лечения

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, инфицированного вирусной инфекцией, например, такой как ВИЧ, который включает введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, которая содержит антитела против ВИЧ, описанные в настоящем документе. Согласно одному из вариантов осуществления, способ лечения млекопитающего, инфицированного ВИЧ, включает введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, которая содержит антитело по настоящему изобретению или его фрагмент. Композиции по изобретению могут содержать больше чем одно антитело, обладающее раскрытыми характеристиками (например, множество или пул антитела). Она также может включать другие нейтрализующие антитела против ВИЧ, как известно в данной области, например, но этим не ограничиваются, VRC01, PG9 и b12.

Доказано, что пассивная иммунизация является эффективной и безопасной стратегией профилактики и лечения вирусных заболеваний. (См., например, Keller et al., Clin. Microbiol. Rev. 13:602-14 (2000); Casadevall, Nat. Biotechnol. 20:114 (2002); Shibata et al., Nat. Med. 5:204-10 (1999); и Igarashi et al., Nat. Med. 5:211-16 (1999), каждая из которых включена в настоящий документ в качестве ссылки). Пассивная иммунизация с использованием моноклональных антител человека предоставляет стратегию незамедлительного лечения для неотложной профилактики и лечения ВИЧ.

Индивиды с риском связанных с ВИЧ заболеваний или нарушений включают пациентов, которые вступали в контакт с инфицированным человеком или которые подвергались воздействию ВИЧ каким-либо другим образом. Введение профилактического средства может происходить до манифестации симптомов, характерных для связанных с ВИЧ заболевания или нарушения, так что заболевание или нарушение предотвращают или, альтернативно, задерживают его прогрессирование.

Для лечения человека и не относящихся к человеку пациентов *in vivo*, пациенту вводят или предоставляют фармацевтический состав, содержащий антитело против ВИЧ по изобретению. Когда

используют для терапии *in vivo*, антитела по изобретению вводят пациенту в терапевтически эффективных количествах (т. е., количествах, которые устраняют или снижают вирусную нагрузку пациента). Антитела вводят пациенту-человеку, в соответствии с известными способами, такими как внутривенное введение, например, в виде болюса или посредством непрерывного вливания в течение определенного периода времени, посредством внутримышечного, интраперитонеального, интрацереброспинального, подкожного, внутрисуставного, интрасиновиального, интратекального, перорального, местного или ингаляционного пути. Антитела можно вводить парентерально, когда возможно, в место клеток-мишеней, или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят посредством внутривенного или подкожного введения. Терапевтические композиции по изобретению можно вводить пациенту или индивиду системно, парентерально или локально. Указанные выше параметры для оценки успешного лечения и улучшения при заболевании легко измерять посредством стандартных процедур, знакомых врачу.

Для парентерального введения антитела можно формулировать в стандартной дозированной инъектируемой форме (раствор, суспензия, эмульсия) вместе с фармацевтически приемлемым, парентеральным наполнителем. Примеры таких наполнителей включают, но этим не ограничиваются, воду, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5% сывороточный альбумин человека. Неводные наполнители включают, но этим не ограничиваясь, жирные масла и этилолеат. В качестве носителей можно использовать липосомы. Наполнитель может содержать незначительные количества добавок, таких как вещества, которые повышают изотоничность и химическую стабильность, например, такие как буферы и консерванты. Антитела можно формулировать в таких наполнителях в концентрациях приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл.

Доза и схема дозирования зависят от различных факторов, которые легко определит врач, таких как природа инфекции, например, ее терапевтический индекс, пациент и анамнез пациента. В целом, пациенту вводят терапевтически эффективное количество антитела. В некоторых вариантах осуществления вводимое

количество антитела находится в диапазоне приблизительно от 0,1 мг/кг приблизительно до 50 мг/кг массы организма пациента. В зависимости от типа и тяжести инфекции, приблизительно от 0,1 мг/кг приблизительно до 50 мг/кг массы тела (например, приблизительно 0,1-15 мг/кг/доза) антитела составляет начальную рассматриваемую дозу для введения пациенту, например, или посредством одного или нескольких отдельных введений или посредством непрерывного вливания. Контроль за динамикой терапии легко осуществлять с помощью стандартных способов и анализов, а также основываясь на критериях, известных врачу или другим специалистам в данной области. Указанные выше параметры для оценки успешного лечения и улучшения заболевания можно легко измерять с помощью стандартных процедур, знакомых врачу.

Другие терапевтические схемы можно комбинировать с введением антитела к ВИЧ по настоящему изобретению. Комбинированное введение включает совместное введение, использование отдельных составов или единого фармацевтического состава и последовательное введение в любом порядке, где предпочтительно имеет место период времени, в течение которого оба (или все) активные средства одновременно проявляют свои биологические активности. Такая комбинированная терапия может вести к синергическому терапевтическому эффекту. Указанные выше параметры оценки успешного лечения и улучшения заболевания можно легко измерять посредством стандартных процедур, знакомых врачу.

Термины «лечение» или «облегчение» используют взаимозаменяемо, и они относятся как терапевтическому лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам; где цель состоит в том, чтобы предотвращать или замедлять (облегчать) целевое патологическое состояние или нарушение. Нуждающиеся в лечение включают тех, кто уже имеет нарушение, а также тех, кто склонен иметь нарушение, или тех, у кого нарушение должно быть предотвращено. Индивида или млекопитающее успешно «лечат» от инфекции, если после получения терапевтического количества антитела согласно способам по настоящему изобретению пациент показывает поддающееся наблюдению и/или измерению снижение или отсутствие одного или нескольких из следующего: снижение числа

инфицированных клеток или отсутствие инфицированных клеток; снижение процента инфицированных клеток среди всех клеток; и/или определенная степень облегчения одного или нескольких симптомов, связанных с конкретной инфекцией; пониженная болезненность и смертность, и улучшение в вопросах качества жизни. Указанные выше параметры оценки успешного лечения и улучшения заболевания легко измерять посредством стандартных процедур, знакомых врачу.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антитела или лекарственного средства, эффективного для того, чтобы лечить заболевание или нарушение у индивида или млекопитающего.

Введение «в комбинации с» одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (конкурентное) и последовательное введение в любом порядке.

«Носители», как используют в настоящем документе, включают фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы, которые не токсичны для клетки или млекопитающего, подвергаемых их воздействию в используемых дозах и концентрациях. Часто физиологически приемлемый носитель представляет собой водный pH буферный раствор. Примеры физиологически приемлемых носителей включают, но ими не ограничиваясь, буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая в качестве неограничивающих примеров аскорбиновую кислоту; низкомолекулярные (меньше чем приблизительно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как, но ими не ограничиваясь, сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как, но ими не ограничиваясь, поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как, но ими не ограничиваясь, глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая в качестве неограничивающих примеров глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как, но ими не ограничиваясь, ЭДТА; сахароспирты, такие как, но не ограничиваясь этим, маннит или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как, но ими не

ограничиваясь, натрий; и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как, но ими не ограничиваясь, TWEEN; полиэтиленгликоль (PEG) и PLURONICS.

Где предусмотрены диапазоны значений, понятно, что изобретение охватывает каждое промежуточное значение, до десятой доли единицы нижнего предела, пока контекст явно не диктует иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона, и какое-либо другое объявленное или промежуточное значение в этом объявленном диапазоне. Также изобретение включает верхние и нижние пределы этих диапазонов, которые могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, при условии исключения какого-либо конкретно исключенного предела в этом объявленном диапазоне. Когда объявленный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие любой или оба этих включенных предела, также включены в изобретение.

Пока не определено иным образом, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, в котором их обыкновенно понимает специалист в той области, к которой относится это изобретение. Несмотря на то, что какие-либо способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также можно использовать на практике или при тестировании настоящего изобретения, описаны предпочтительные способы и материалы. Все публикации, указанные в настоящем документе, включены в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Как используют в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, пока контекст не диктует очевидно иное.

Публикации, описанные в настоящем документе, предоставлены только для их раскрытия перед датой подачи настоящего изобретения. Ничего в настоящем документе не должно рассматриваться как признание того, что настоящее изобретение не может датировать такую публикацию задним числом на основании более раннего изобретения. Кроме того, предоставленные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут требовать независимого подтверждения.

Каждая из заявок и патентов, цитированных в этом тексте, а также каждый документ или литературный источник, патентная или непатентная литература, цитируемая в каждой из заявок и патентов (в том числе, во время ведения каждого выданного патента; «цитируемые в заявке документы»), и каждая из РСТ и иностранных заявок или патентов, соответствующих и/или запрашивающих приоритет какой-либо из этих заявок и патентов, и каждый из документов, которые цитируют или к которым отсылают в каждом из цитируемых в заявке документов, в явной форме включены в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме. В более общем смысле, документы или литературные источники цитируют в этом тексте, или список цитируемой литературы перед формулой изобретения; или в самом тексте; и каждый из этих документов или литературных источников («цитируемых в настоящем документе литературных источников»), а также каждый документ или литературный источник, цитируемый в каждом из цитируемых в настоящем документе литературных источников (включая любые описания, инструкции производителей и т.д.), настоящим в явной форме включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Следующие неограничивающие примеры служат тому, чтобы дополнительно иллюстрировать настоящее изобретение.

Пример 1

Материалы, способы и оборудование

Образцы. Образцы от людей собирали после подписания информированного согласия в соответствии с согласованными с Institutional Review Board (IRB) протоколами всеми участвующими учреждениями. Пациента 1 выбирали из когорты непрогрессоров, которую вели в Aaron Diamod AIDS Research Center, New York. Пациентов 3 и 8 выбирали из группы отборных контроллеров, которую вели в Ragon Institute в Boston. Пациентов 1, 3 и 8 отбирали, основываясь на их широкой нейтрализующей активности сыворотки против стандартной панели изолятов ВИЧ. Пациента 12 выбирали из когорты протокола G из «International Aids Vaccine Initiative», основываясь на широкой нейтрализующей активности сыворотки.

Окрашивание, сортировка отдельных клеток и клонирование

антител. Осуществляли окрашивание и сортировку отдельных клеток 2CC-Core и gp140 специфичных Ig⁺ В-клеток памяти (J. F. Scheid et al., *Nature* 458, 636 (Apr 2, 2009)). В кратком изложении, CD19⁺ В-клетки обогащали из мононуклеарных клеток периферической крови с использованием магнитных бус MACS против CD19 человека (Miltenyi Biotec) и впоследствии окрашивали антителами против CD20 человека и против IgG человека (Becton Dickinson), а также биотинилированного 2CC-Core (B. Dey et al., *PLoS Pathog* 5, e1000445 (May, 2009)) или тримера YU2-gp140 (R. Diskin, P. M. Marcovecchio, P. J. Bjorkman, *Nat Struct Mol Biol* 17, 608 (May, 2010)) с последующим обнаружением с использованием связанного со стрептавидином фикоэритрина (PE, Beckton Dickinson). Отдельные клетки сортировали на клеточном сортере FACSaria III (Becton Dickinson), исключая клеточные дубликаты, в 96-луночные планшеты для ПЦР (Denville), содержащие 4 мкл/лунка ледяного 0,5× фосфатно-солевого буфера (PBS), содержащего 10 mM DTT, 8 Ед RNAsin® (Promega), 0,4 Ед 5'-3' Prime RNase Inhibitor™ (Eppendorf). Планшеты запечатывали пленкой Microseal® 'F' (BioRad), незамедлительно замораживали на сухом льду перед хранением при -80°C.

Осуществляли синтез кДНК и амплификацию Ig (H. Wardemann et al., *Science* 301, 1374 (Sep 5, 2003)) со следующими модификациями:

Вместо использования исходных наборов праймеров, первую и вторую иммуноглобулин-специфичные ПЦР осуществляли с использованием праймеров, описанных в таблице 1, в полугнезевом подходе. Осуществляли клонирование продуктов ПЦР тяжелой и легкой цепи в соответствующие им векторы экспрессии и 100% идентичность клонированных экспрессионных плазмид с исходным продуктом ПЦР подтверждали посредством секвенирования до экспрессии антител в клетках НЕК 293.

ELISA. 96-луночные планшеты для ELISA с высоким связыванием (Costar) покрывали в течение ночи 100 нг/лунка очищенных антигенов (gp140, gp120, gp41, gp120^{core} и 2CC-core) (B. Dey et al., *PLoS Pathog* 5, e1000445 (May, 2009)) и мутантных белков (gp120 D368R, gp120 I420R) в PBS. После промывания планшеты

блокировали 2 ч с использованием 2% BSA, 1 мкМ ЭДТА, 0,05% Tween-PBS (блокирующий буфер) и затем инкубировали 2 ч с антителами IgG, разведенными 4 мкг/мл и несколько последующих разведений 1:4 в PBS. После промывания планшеты проявляли посредством инкубации в течение 1 ч с антителами козы, конъюгированными с пероксидазой хрена, против IgG мыши (Jackson ImmunoResearch) (0,8 мкг/мл в блокирующем буфере) и посредством добавления 100 мкл хромогенного субстрата пероксидазы хрена (раствор ABTS, Invitrogen). Оптические плотности измеряли на 405 нм (OD_{405nm}) с использованием считывателя микропланшетов для ELISA (Molecular Devices). Вычитали фоновые значения, полученные посредством инкубации только PBS в покрытых лунках. Антитела IgG тестировали на полиреактивность (H. Mouquet et al., *Nature* 467, 591 (Sep 30, 2010)), и их считали полиреактивным, когда они распознавали по меньшей мере два структурно различных антигена из четырех тестируемых; оцДНК, дцДНК, инсулин и LPS. Пороговые значения для реактивности определяли посредством использования контрольных антител mG053 (отрицательные), eiJB40 (слабо положительные) и ED38 (сильно положительные).

Анализ нейтрализации: осуществляли скрининг нейтрализации (D. C. Montefiori, *Curr Protoc Immunol* Chapter 12, Unit 12 11 (Jan, 2005)). Вкратце, нейтрализацию обнаруживали как снижение экспрессии репортерного гена люциферазы после одного раунда инфекции в клетках Tzm-bl. Для того чтобы исключать неспецифическую противовирусную активность в образцах антител, MuLV (вирус лейкемии мышей) использовали в качестве отрицательного контроля.

Клоноспецифическая идентификация плазматических клеток костного мозга. Плазматические клетки костного мозга окрашивали антителами против CD138 и против CD19 человека (Becton Dickinson) после очистки фиколлом мононуклеарных клеток из аспиратов костного мозга с использованием Ficoll-Paque (GE Healthcare). Осуществляли массовую сортировку CD138+ CD19+ плазматических клеток человека на клеточном сортере FACS Aria III (Becton Dickinson) и выполняли выделение РНК на 100000 клеток с использованием реактива Trizol LS (Invitrogen) согласно

инструкциям производителей. Осуществляли обратную транскрипцию РНК с использованием обратной транскриптазы Superscript III (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителей. Затем кДНК подвергали иммуноглобулинспецифичной ПЦР со следующими модификациями: 1 мкл кДНК амплифицировали в 2 раундах гнездовой клоносpezifической ПЦР тяжелой цепи иммуноглобулина с использованием первого раунда прямого лидерного праймера и обратного праймера константной области, представленных в таблице 1, с последующими клоносpezifическими прямым и обратным праймерами, разработанными на основе результатов секвенирования из анализа отдельных клеток. Продукты ПЦР очищали в геле и клонировали в векторы TOPO TA (Invitrogen) согласно инструкциям производителей. Осуществляли скрининг колоний посредством ПЦР с клоносpezifическими праймерами и секвенировали.

Поверхностный плазмонный резонанс. Все эксперименты осуществляли с использованием Biacore T100 (Biacore, Inc) в подвижном буфере HBS-EP+ (Biacore, Inc) при 25°C, как описано ранее (Mouquet2010). Белки YU-2 gp140 и 2CC-core в концентрации 12,5 мкг/мл иммобилизовали на чипах CM5 (Biacore, Inc.) посредством связывания аминов при pH 4,5, что вело к уровню иммобилизации 100 RU. Для кинетических измерений на gp140- и 2CC-core-derivatизированных чипах, IgG впрыскивали через проточные кюветы при 700 нМ и 4 последовательных разведениях 1:2 в подвижном буфере HBS-EP+ (Biacore, Inc.) при скоростях потока 40 мкл/мин с 3 мин ассоциации и 5 мин диссоциации. Поверхность датчика регенерировали между каждым экспериментом с использованием 30-секундного впрыска 10 mM глицин-HCl pH 2,5 со скоростью потока 50 мкл/мин. Скорость диссоциации (k_d (s^{-1})), скорость ассоциации (k_a ($M^{-1} s^{-1}$)) и константы связывания (K_D (M) или K_A (M^{-1})) вычисляли после вычитания фоновых сигналов (связывание с контрольными проточными кюветами и сигнал подвижного буфера HBS-EP+) с использованием программного обеспечения Biacore T100 Evaluation с использованием кинетического анализа и модели связывания 1:1. Сенсограммы, представленные на фиг. 2 и фиг. 8, получены из обработки данных Biacore с использованием программного обеспечения Scrubber 2

(Center for Biomolecular Interaction Analysis, University of Utah).

Индукция сайта CD4i. Клетки 293T трансфицировали gp160^{BAL.26}Δс или gp160^{YU.2}Δс в конструкции рMX-IRES-GFP (Pietzsch et al. 2010) с использованием FugeneTM6 (Roche) при соотношении плазмида:Fugene 1:2. После 48 часов клетки 293T промывали в PBS и открепляли с использованием буфера для диссоциации клеток, не содержащего трипсин, (Gibco) и ресуспендировали в концентрации 10⁷ кл/мл в буфере FACS (1 × PBS, 2% FBS, 2 мМ ЭДТА). sCD4 (Progenics Pharmaceuticals, Inc.) и добавляли МАТ в экспрессирующие gp160 клетки 293T в серии разведений 1:4, начиная с конечной концентрации 40 мкг/мл. mGO представляет собой отрицательное контрольное антитело, которое не связывается с gp160Δс (H. Mouquet et al., Nature 467, 591 (Sep 30, 2010)). После инкубации в течение 15 мин на льду клетки делили и окрашивали в течение 25 мин на льду с использованием меченых Alexa647 CD4-индуцированных МАТ (3-67; (J. F. Scheid et al., Nature 458, 636 (Apr 2, 2009)) или меченных Alexa647 контрольных МАТ (т. е. PG16; L. M. Walker et al., Science 326, 285 (Oct 9, 2009)) или 2G12 для gp160^{YU.2} и 2G12 для gp160^{BAL.26}). Мечение антител осуществляли посредством использования Alexa Fluor® 647 Microscale Protein Labeling Kit (Invitrogen). Клетки анализировали на клеточном анализаторе LSRFortessa (BD Bioscience).

Кристаллизация. IgG 3BNC60 экспрессировали посредством временной экспрессии в клетках HEK293-6E, а фрагмент Fab получали посредством расщепления папаином (R. Diskin, P. M. Marcovecchio, P. J. Bjorkman, Nat Struct Mol Biol 17, 608 (May, 2010)). Скрининг кристаллизации проводили при 20°C посредством паровой диффузии в нанолитровых сидячих каплях с использованием робота для кристаллизации MosquitoTM (TTP LabTech) на планшетах для кристаллизации MRC (Jena Bioscience). Комбинировали Fab 3BNC60 в концентрации 9,5 мг/мл с резервуарным раствором в соотношении 1:1 для того, чтобы создавать 400 нл капли. Начальные кристаллизационные хиты получали с использованием PEGRx HTTM (Hampton Research) кристаллизационного сита и

дополнительно оптимизировали вручную. Кристаллы, подходящие для сбора данных, росли после нескольких недель в 11,7% полиэтиленгликоле 20000, 0,1 М ацетате натрия pH 5,0, 100 мМ тарtrate калия/натрия, 20 мМ сульфате лития, 10 мМ N-циклогексил-2-аминоэтансульфоновое кислоте (CHES) pH 9,5 в моноклинической группе симметрии $P2_1$ с двумя Fab в асимметричном элементе. Кристаллы вымачивали в резервуарном растворе с добавлением 15% глицерина в течение 2 часов перед погружением в резервуарный раствор с добавлением 30% глицерина и мгновенного охлаждения в жидком азоте. Дифракционные данные собирали в канале синхротронного излучения 12-2 Stanford Synchrotron Radiation Lightsource (SSRL) при 100 К с использованием детектора Pilatus 6М. Данные индексировали, интегрировали и масштабировали с использованием XDS W. Kabsch, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 66, 125 (Feb, 2010) (таблица 8). Молекулярное замещение проводили с использованием Phaser с доменами V_H и C_{H1} из противоопухолевого антитела CTM01 (код PDB 1AD9) и с доменами V_L и C_L антитела против gp120 b13 (код PDB 3IDX) в качестве поисковых моделей. Построение и уточнение моделей до разрешения 2,65 Å выполняли итеративно с использованием Phenix P. Emsley, B. Lohkamp, W. G. Scott, K. Cowtan, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 66, 486 (Apr, 2010) и Coot (P. Emsley, B. Lohkamp, W. G. Scott, K. Cowtan, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 66, 486 (Apr, 2010)). Структуру уточняли с использованием целевой функции максимального правдоподобия и некристаллографических ограничений симметрии. Конечная модель ($R_{work} = 20,7\%$; $R_{free} = 25,7\%$) содержит 6478 атомов белка, 146 молекул воды и 28 атомов сахаров (таблица 8). 91,9%, 7,6% и 0,5% остатков находились в благоприятных, допустимых и недопустимых областях карты Рамачандрана, соответственно. Структурный анализ и визуализацию выполняли с использованием PyMol (The PyMOL Molecular Graphics System, версия 1.3, Schrödinger, LLC). Структура 3BNC60 состоит из остатков 3-205 для легкой цепи (включая первый N-ацетилглюкозамин в N-связанном углеводе, прикрепленном к Asn72) и 2-217 для тяжелой цепи. Порядок остатков на концевых остатках и остатков 133-140 в домене C_{H1} был нарушен.

Масс-спектрометрия. IgG очищали от сыворотки с использованием ProteinG Sepharose (GE Healthcare) согласно инструкциям производителей. Затем IgG расщепляли иммобилизованным папаином (Pierce) и расщепленные смеси фрагментов Fab-Fc инкубировали с насыщающими количествами биотинилированного белка 2CC-Core. Стрептавидин, связанный с Dynabeads (Invitrogen), добавляли после инкубации в течение 15 минут при комнатной температуре и подвергали 10 раундам промывания в фосфатно-солевом буфере (Gibco). Связанные Fab фрагменты элюировали литий-додецил-сульфатным буфером (Invitrogen) при 95°C и чистоту образца подтверждали SDS-электрофорезом в полиакриламидном геле с последующим окрашиванием серебром или окрашиванием кумасси перед анализом посредством масс-спектрометрии.

Выделенные Fab фрагменты восстанавливали дитиотреитолом, алкилировали с использованием иодоацетамида, разрешали посредством одномерного электрофореза в геле на 4-12% геле NuPAGE Novex Bis-Tris (Invitrogen) и окрашивали кумаси синим (Thermo Fisher). Фрагменты Fab вырезали из геля и расщепляли с использованием 200 нг трипсина (Promega). Получаемые пептиды выделяли с использованием смолы для обращенной фазы (PORS 20 R2, Applied Biosystem) и элюировали с использованием аликвоты 40% ацетонитрила в 0,5% уксусной кислоте и второй аликвоты 80% ацетонитрила в 0,5% уксусной кислоте. Ацетонитрил удаляли с использованием SpeedVac (Thermo Fisher Scientific) и аликвоты остающегося раствора загружали под давлением на самоуплотняющуюся колонку PicoFrit® (New Objective, Woburn, MA) со встроенной головкой испускателя (360 мкм O.D., 50 мкм I.D., 10 мкм головка), набитую 6 см материала C18 для обращенной фазы (ReproSil-Pur C18-AQ, 3 мкм гранулы из Dr. Maisch GmbH) и сопрягали с ВЭЖХ системой Agilent серии 1200 (Agilent) или с масс-спектрометром LTQ Orbitrap™ XL или масс-спектрометром LTQ Orbitrap Velos™ (Thermo Fisher Scientific) с использованием самодельного источника микроэлектрораспыления. Пептиды элюировали в масс-спектрометр со следующим градиентом: от 0 до

5% В за 5 мин, 40% В за 125 мин, 60% В за 150 мин, 100% В за 165 мин (А = 0,1 М уксусная кислота, В = 70% ацетонитрил в 0,1 М уксусной кислоте, скорость потока 90 нл/мин). Оба прибора работали в зависимом от данных режиме и для обоих масс-спектрометров задавали целевое значение $5e5$ ионов и разрешение 60000 (при 400 m/z). Для анализа на LTQ Orbitrap™ XL за полным сканированием следовало 8 MS/MS сканирований для 8 наиболее распространенных ионов из этого полного сканирования. Пептиды (только зарядовые состояния >1) выделяли с окном 2 Да, целевым окном $1e4$ ионов, диссоциировавших через CAD (нормализованная энергия столкновения = 35, Q активации = 0,25, время активации 30 мс) и массу анализировали в LTQ. Для анализа на LTQ Orbitrap™ Velos за полным сканированием следовали 10 MS/MS сканирования на разрешении 7500 для 10 наиболее распространенных ионов из непосредственно предшествующего полного сканирования. Пептиды (только зарядовое состояние >2) выделяли с окном 3 Да, целевым окном ионов $2e5$, диссоциировавших через HCD (нормализованная энергия столкновения = 40, время активации 0,100 мс) и массу анализировали в Orbitrap. Для любого прибора ионы, выбранные для MS/MS, ставили в список исключений на 30 секунд. Проводили поиск получаемых MS/MS спектров в базе данных Human IPI и служебной базе данных специфических IgG пациентов с использованием Xtandem!, пептиды автоматически сравнивали с триптическими пептидами в базе данных Human IPI и служебной пациентоспецифической базе данных. Совпадения пептидов, соответствующие специфическим IgG пациентов, подтверждали вручную.

Множественное выравнивание последовательностей. Все множественные выравнивания последовательностей проводили с использованием CLUSTALW2 с параметрами по умолчанию (весовая матрица: GONNET для белков и UIB для ДНК, открытие пропуска = 10, продолжение пропуска = 0,1). Расцвеченные выравнивания создавали с использованием пакета TeXshade.

Консенсус выравнивания. Консенсусные последовательности для множества последовательностей создавали, основываясь на

идентичности и сходстве между остатками ($\geq 70\%$). Аминокислоты группировали по сходству следующим образом: FYW, ILVM, RK, DE, GA, ST и NQ.

Филогенетические зародышевые деревья. Родство между последовательностями создавали с использованием способа ближайшего связывания. Консенсусное дерево способом бутстрэпа, которое получали из 1000 реплик, брали для того, чтобы представить родство. Сворачивали ветви, соответствующие разбиениям, воспроизведенным меньше чем в 50% реплик бутстрэпа. Процентная доля реплицированных деревьев, в которых связанные последовательности, кластеризовались вместе в бутстрэп-тесте (1000 реплик), показана после ветвей. Деревья изображают в масштабе, при этом длина ветвей в тех же единицах, что и эволюционные расстояния, используемые для построения филогенетического дерева. Эволюционные расстояния вычисляли с использованием способа числа различий и они приведены в единицах числа различий аминокислот на одну последовательность. Все неопределенные положения удаляли для каждой пары последовательностей. Эволюционный анализ проводили в MEGA5.

Вычисление отношения R/S. Последовательности ДНК накладывали на выравнивания белков для вычисления отношения замещения/замены. Все положения пропусков удаляли из анализа. Анализ отношения R/S проводили с использованием скриптов на Perl.

Пример 2

Выделение антител против ВИЧ

Для того, чтобы определять, ограничено ли клонирование антитела против ВИЧ по причине соматических мутаций, разрабатывали новую серию праймеров для того, чтобы избежать этой потенциальной проблемы (таблица 1). Новый набор праймеров тестировали посредством сортировки В-клеток, которые связываются с коровым белком ВИЧ gp120, у которого отсутствуют петли V1-3 и который содержит пару стабилизирующих дисульфидных связей (2CC-core). В отличие от затравки с измененной поверхностью, используемой для клонирования VRC01, затравка 2CC-core также делает возможным захват антител на CD4-индуцированном сайте

связывания корцептора (CD4i).

При непосредственном сравнении новый набор праймеров повышал выход цепей IgH по сравнению с начальным набором праймеров (фиг. 4(a)). Антитела, полученные с использованием нового набора праймеров, содержали больше мутаций (среднее 35,6 против 19,8 $p < 0,0001$ и максимум 85 против 50 для IgH) и содержали клоны, которые не были найдены с использованием исходного набора праймеров (фиг. 4(a)). Для того чтобы определять, спасают ли новые праймеры VRC01-подобные антитела от клеток, которые сортировали с использованием YU2 gp140, проверяли замороженные образцы кДНК от того индивидуума, которого уже тщательно проверяли с использованием исходного набора праймеров без продуцирования каких-либо связанных с VRC01 клонов. В 80 лунках находили 3 антитела, соответствующие вариантам VRC01, определенную посредством последовательностей IgH и IgL (фиг. 5A и B). Пришли к заключению о том, что VRC01-подобные антитела захватывал тример gp140, а также что праймеры, которые специально разрабатывали для клонирования антител с высоким уровнем мутаций, захватывали относительно большую фракцию антител против ВИЧ из В-клеток памяти пациентов с высокими титрами нейтрализующих антител широкого спектра.

Четырех неродственных ВИЧ-инфицированных индивидуумов, включая 2 европейских, 1 испанского и 1 африканского донора, показывающих высокие титры нейтрализующих антител широкого спектра, проверяли с использованием затравки 2CC-core, включая 2 индивидуумов, предварительно клонированные антитела которых не могли объяснять их серологическую активность (таблица 2 и фиг. 6A и B). 576 антител, представляющих 201 различных уникальный и разнородный клон, получали из начальной популяции $1,5 \times 10^5$ IgG⁺ В-клеток памяти (таблица 3).

Пример 3

Специфичность связывания антител против ВИЧ

Размер клонов антител, захваченных посредством затравки 2CC-core, различался широко в диапазоне 2-76 разнородных членов (таблица 3). Для того чтобы определять, связывались ли с шипом ВИЧ антитела, захваченные посредством 2CC-core, осуществляли

ELISA с использованием YU2 gp120 на репрезентативных членах каждого размноженного клона. Все тестируемые антитела связывались с gp120 (таблица 3).

Сайт связывания антител на шипе ВИЧ картировали с использованием мутантных белков, которые затрагивают или CD4bs (gp120(D368R)) или CD4-индуцированный сайт связывания корецептора (CD4i, gp120(I420R)). Как сообщалось, X. Wu *et al.*, *Science* 329, 856 (Aug 13, 2010), VRC01 классифицировали как антитело против CD4bs, поскольку оно чувствительно к мутации D368R, но по причине близости сайта CD4i, оно также показывает некоторую чувствительность к мутации I420R. NIH45-46, который представляет собой вариант VRC01, и антитела 3BNC60, 8ANC131 и 12A12, показывавшие паттерны ELISA, которые схожи с VRC01 (эти клональные члены отбирали, основываясь на нейтрализующей активности, таблица 3). Другие клоны, включая 1B2530 и 8ANC195, в равной мере чувствительны к обоим мутациям и их нельзя точно классифицировать на основе только ELISA.

Для того чтобы определять, являются ли антитела полиреактивными, осуществляли ELISA на очищенной оцДНК, дцДНК, инсулине и LPS. 63% тестированных антител против 2CC Core были полиреактивными. Пришли к заключению о том, что большинство антител, захваченных посредством 2CC-затравки, распознают или CD4bs или сайт CD4i на gp120 и многие также являются полиреактивными.

Пример 4

Соматическая гипермутация

Соматическая гипермутация необходима для развития высокой аффинности связывания антигена и, в некоторых случаях, она вносит вклад в полиреактивность антител против ВИЧ. Для того чтобы тестировать, если это имеет место, специфические антитела против 2CC-core с высоким уровнем мутаций, 4 репрезентативных антитела ревертировали в соответствующую зародышевую линию. Реверсирование вело к полной потере связывания антигена в ELISA для всех 4 протестированных клонов и к потере полиреактивности.

Пример 5

Нейтрализация ВИЧ

Нейтрализующую ВИЧ активность измеряли в стандартизированных анализах *in vitro* с использованием начальной панели из 8 вирусов, содержащих 3 яруса 1 клады А, В и С и 5 ярусов 2 клады В Env вариантов псевдовирюсов (M. S. Seaman et al., J Virol 84, 1439 (Feb, 2010)). Нейтрализующую активность антител сравнивали с VRC01 и IgG очищенной сыворотки от доноров (фиг. 1А, таблица 4 и фиг. 6). Антитела, показывающие высокие уровни нейтрализующей активности, дополнительно тестировали на панели из 15 дополнительных ярусов 2 клады А, В, С, D, G, AG и AE Env вариантов псевдовирюсов (фиг. 1В, таблица 5), включая 5 вирусов, которые устойчивы к VRC01 (фиг. 1В и таблица 5).

90% всех протестированных антител показывали некоторую нейтрализующую активность и 6 клонов содержали варианты антител, которые показывали высокие уровни эффективности и ширины (фиг. 1А, В и С и таблицы 4 и 5). Эти клоны также были наиболее распространенными среди тех, которые захвачены посредством 2СС-затравки у каждого из четырех исследованных пациентов (таблица 3). Наиболее впечатляющее из новых антител, 3BNC117, относящееся к клону с 76 членами, показало среднюю IC_{80} на комбинированной группе из 14 яруса 2 вирусов 0,5 мкг/мл по сравнению с 1,8 мкг/мл для VRC01 (фиг. 1С, таблицы 4 и 5).

Только 4 из 20 протестированных вирусов были более чувствительны к VRC01, чем 3BNC117, тогда как 14 были более чувствительны к 3BNC117, включая DU172.17, который полностью устойчив к VRC01, но чувствителен к 3BNC117 (фиг. 1В и С). N1H45-46, новый вариант VRC01, более эффективен, чем VRC01, на 15 из 20 протестированных вирусов, но все еще менее эффективен, чем 3BNC117 (фиг. 1В и С и таблицы 4, и 5).

Имела место значительная вариация в ширине и эффективности нейтрализации среди членов 5 клонов наиболее эффективных нейтрализующих антител. Например, 3BNC156, вариант 3BNC117, нейтрализовал только 2 вируса в начальной панели, и в значительно более высоких концентрациях, чем 3BNC117 (фиг. 1А и таблица 4) и 3BNC55, другой вариант, находился между двумя другими, показывающими активность против 6 вирусов при средней IC_{50} 4 мкг/мл (фиг. 1 и таблица 4). Наконец, наиболее активные

антитела имели высокий уровень гипермутаций. Среднее число мутаций для верхних 10 антител составляло 72 для V_H и 45 для V_L , и это связано с их шириной и эффективностью (таблицы 4 и 5). Ревертирование мутировавших остатков к зародышевой линии вело к полной потере нейтрализующей активности для всех протестированных антител.

Пример 6

Идентификация диагностических пептидов

Приведенная выше стратегия клонирования захватывала антитела, полученные посредством антиген-связывающих В-клеток памяти, но эти клетки не продуцировали циркулирующие антитела, и вместо этого они брали начало из плазматических клеток в костном мозге. Однако сходный антиген не может быть использован в качестве затравки для захвата плазматическими клетками, поскольку они не экспрессируют поверхностный Ig A. (Radbruch et al., Nat Rev Immunol 6, 741 (Oct, 2006)). Кроме того, родство между плазматическими клетками в костном мозге и циркулирующим В-клетками памяти не определяется точно. Для того, чтобы определять, найдены ли также антитела, клонированные из В-клеток памяти, в компартменте плазматических клеток костного мозга, экспрессирующие CD138 плазматические клетки очищали от парных образцов костного мозга от 2 из 4 исследуемых индивидуумов и использовали ПЦР для специфической амплификации генов IgV_H для более эффективных антител, клонированных из В-клеток памяти у этих индивидуумов. Далее приведены клоносpezifические праймеры для RU01: CTGCAACCGGTGTACATTCTCAAGTGCAACTGGTGC (прямой) (SEQ ID NO:584), CTGCAACCGGTGTACATTCTCAGGTCCATTTGTCACAG (прямой), (SEQ ID NO:585) TGCGAAGTCGACGCTGACGAGACAGTGACCTGC (обратный) (SEQ ID NO:586), TGCGAAGTCGACGCTGAAGAGACAATAATTTG (обратный) (SEQ ID NO:587), TGCGAAGTCGACGCTGACGAGACAATAACT (обратный) (SEQ ID NO:588) и для RU10: CTGCAACCGGTGTACATTTTCAGGGGCACTTGGTG (прямой) (SEQ ID NO:589), TGCGAAGTCGACGCTGAGGTGACGATGACCGTG (обратный) (SEQ ID NO:590). Члены выбранных клонов и большое число дополнительных вариантов легко идентифицировали у обоих пациентов.

Для того чтобы подтвердить, что эти антитела также можно

найти в сыворотке, IgG, очищенные от сыворотки тех же 2 и одного дополнительного индивидуума, адсорбировали на затравке 2CC-core и осуществляли масс-спектрометрию элюированных IgG (фиг. 1D, фиг. 7 и фиг. 10A-C). Во всех случаях находили диагностические пептиды для высоко активных вариантов антител (фиг. 7, фиг. 10A-C). Пришли к выводу о том, что эффективные антитела против ВИЧ широкого спектра, клонированные из В-клеток памяти, также находили в компартменте плазматических клеток костного мозга, и в циркулирующих IgG пациентов с высокими титрами нейтрализующих антител широкого спектра в сыворотке.

Пример 7

Связывающие характеристики антитела против ВИЧ

Для того чтобы определять, связана ли аффинность антитела к gp120 с нейтрализующей активностью, связывание высоко активных антител, выбранных клональных родственников и ревертированных клеток-предшественников зародышевой линии сравнивали с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (фиг. 2A и B, фиг. 8 и таблица 6).

Наилучшие нейтрализующие антитела показывали аффинности (K_A) в диапазоне $\cong 10^7$ - 10^{12} (M^{-1}) на тримерах YU2 gp140 и $\cong 10^7$ - 10^{11} (M^{-1}) на 2CC-core (фиг. 2A и B и таблица 6). В соответствии с их описанными нейтрализующей эффективностью и шириной, 3BNC66, 3BNC156 и 3BNC55 показывали более низкие аффинности на тримерах YU2 gp140, чем 3BNC117, но к удивлению, аффинности к 2CC-core не коррелируют с нейтрализующей активностью (фиг. 1, фиг. 8, таблица 4 и таблица 6). Связывание с помощью SPR не обнаруживали для любого из тестируемых ревертированных к зародышевой линии антител (фиг. 2B, таблица 6). Приходили к выводу о том, что антитела против ВИЧ, захваченные посредством YU2 2CC-core склонны проявлять более высокую аффинность к соответствующему тримеру gp140, чем к 2CC-core.

Когда VRC01 связывается с шипом ВИЧ, это создает большие конформационные изменения, которые имитируют связывание CD4 и обнажают сайт CD4i. В отличие от этого, b12 и большинство других известных антител против CD4bs не вызывают подобного.

Для того, чтобы определять, является ли это общим признаком высоко активных антител, HIV-BAL.26Δс или -YU2 gp160Δс экспрессировали на поверхности клеток НЕК 293Т и связывание CD4i антитела измеряли в присутствии или отсутствии CD4 или антител против CD4bs (фиг. 2С). За одним исключением, все высоко активные тестированные антитела походили на CD4 и VRC01 в том отношении, что они облегчали связывание антитела против CD4i с ВИЧ-BAL.26 или YU2 gp160Δс или с обоими (фиг. 2С).

Только высоко активное антитело, которое не имело эту общую характеристику, 8ANC195, не было традиционным антителом против CD4bs в том отношении, что оно было в равной мере чувствительно к мутациям D368R и I420R (таблица 3). Кроме того, оно отличалось от других высоко активных антител своим паттерном нейтрализации: оно не нейтрализует какой-либо из вирусов яруса 1 и показывает эффективную активность против H086.8, вируса клады В, устойчивого ко всем другим протестированным антителам, включая 3BNC117, VRC01 и b12 (фиг. 1 А и В и таблицы 4 и 5).

Пример 8

Идентичность последовательностей антител против ВИЧ

Для того чтобы определять, обладают ли высоко активные антитела против CD4bs общими признаками последовательностей, 10 лучших антител: выравнивали 2 варианта, каждый из 5 независимо полученных клонов антител от 5 различных пациентов (фиг. 3). Сравнение областей IgV_H выявляло высоко консервативную консенсусную последовательность, покрывающую 68 остатков IgV_H (фиг. 3А). Консенсус IgV_H содержал 6 контактных остатков VRC01-gp120, включая VRC01-Arg 71, который имитирует ключевое взаимодействие Arg59_{CD4} и Asp368_{gp120} (фиг. 3А). Кроме того, консенсус, содержащий 6 контактных остатков, полностью консервативен в обоих близко родственных зародышевых генах IgV_H (V_{H1-2} и V_{H1-46}), которые дают начало всем антителам в этом классе (фиг. 3А и В).

Кодоны, кодирующие консенсусные остатки, обладали высоким уровнем соматических мутаций в 10 выбранных антителах, тем не менее аминокислотные последовательности были консервативны (фиг. 9). Отношение замен к молчащим мутациям в консенсусных остатках

находилось в диапазоне 0,7–1,7, тогда как оно составляло 3,5–22 в неконсенсусных остатках, указывая на то, что консервативность консенсуса является результатом жесткого отбора (таблица 7). В отличие от тяжелой цепи, легкая цепь VRC01 образует только 8 из всего 32 контактов с gp120. В соответствии с ее более ограниченной ролью, сравнение последовательностей легкой цепи тех же антител обнаружило менее обширный консенсус, покрывающий 53 остатка IgV_L, включая 3 контактных остатка VRC01-gp120 (фиг. 3В). Наконец, подобно тяжелым цепям, легкие цепи возникали из ограниченного набора генов зародышевой линии: 2 получали из IgK1D-33, 2 из IgK3-11 и один из IgL1-47 (фиг. 3В и таблица 3). Антитело 8ANC195, которое отличалось от других в нескольких важных аспектах, не соответствовало консенсусу полностью и не возникало из родственных тяжелых или легких цепей (фиг. 3А и В). Приходили к выводу о том, что имеет место значительная конвергенция последовательностей среди высоко активных агонистических антител против CD4bs (HAAD).

Пример 9

Кристаллическая структура Fab 3BNC60

Для того чтобы определять, является ли структура антител у различных пациентов также консервативной, разрешали кристаллическую структуру Fab 3BNC60 с разрешением 2,65 Å и сравнивали ее с VRC01. Структура выявила четыре домена V_H, C_H1, V_L и C_L классического Fab и определяющие комплементарность области (CDR) в V_H и V_L, которые формируют антиген-связывающий участок. Два Fab в асимметричном элементе 3BNC60 были почти идентичны; однако, конформация остатков 74–78 в петле, соединяющей тяжи D и E, слегка варьировала из-за различного химического окружения, сформированного посредством контактов кристаллической решетки.

Наложение доменов V_H из 3BNC60 и VRC01 в VRC01-gp120 сокристаллической структуре (T. Zhou et al., Science 329, 811 (Aug 13, 2010)) давало среднее квадратичное отклонение (rmsd) 1,3 Å (вычислено для 111 Cα атомов) с основными различиями, заключенными в остатках 58–65 CDR2 (нумерация 3BNC60). Наложение структур показывало консервативность области контакта,

распознающей gp120. Например, Arg72_{3BNC60} принимал схожую конформацию, как у Arg71_{VRC01}, который имитирует важный солевой мостик, обычно образуемый между Arg59_{CD4} и Asp368_{gp120}. Кроме того, Trp47_{3BNC60} принимал схожую конформацию, как Trp47_{VRC01}, остаток, который контактирует с gp120 и вовлечен в сложную сеть взаимодействий ароматических и алифатических остатков, которые стабилизируют конформации CDRH3 и CDRL3. Gln65_{3BNC60}, который соответствует Gln64_{VRC01}, находится в сегменте остатков (остатки 58–65), который отличается по структуре от VRC01. Конформация этой области 3BNC60, которая вовлечена в контакт решетки в кристаллах, вероятно меняется при связывании gp120, поскольку он будет сталкиваться с CD4-связывающей петлей на gp120.

Наложение доменов V_L 3BNC60 и VRC01 давало rmsd 0,9 Å (вычислено для 95 Cα атомов) и показывало, что некоторые из контактирующих с gp120 остатков структурно консервативны; Tyr91_{3BNC60} и Glu91a_{3BNC60} принимали схожие конформации, как у Tyr91_{VRC01} и Glu96_{VRC01}, которые контактировали с петлей D gp120 через полярные взаимодействия. В целом, эти структурные сравнения показывают, что 3BNC60 связывает gp120 с той же архитектурой, как наблюдали для связывания VRC01.

Пример 10

Консенсусная последовательность антитела против ВИЧ

В приведенных выше экспериментах определяли класс агонистических антител против CD4bs, HAAD, которые имеют общие консенсусные последовательности IgV_H и IgV_L, включая 8 контактных остатков между VRC01 и шипом ВИЧ (фиг. 3А и В). У пяти различных доноров, отобранных по их высокому уровню серологической активности против ВИЧ, эти антитела брали начало только из 2 близкородственных генов зародышевой линии IgV_H и 3 IgV_L, которые соответствуют HAAD консенсусу: V_H1–2 и V_H1–46 различаются только 7 аминокислотами, ни одна из которых не является частью консенсуса (фиг. 3А). Несмотря на обширную соматическую гипермутацию, консенсусные остатки сохранялись в своей форме зародышевой линии.

Единственное исключение из консенсуса, 8ANC195, отличалось от других во множестве аспектов, что показывает, что оно может

иметь уникальный способ распознавания антигена: отсутствие Arg в тяжелой цепи, который имитирует необходимый сайт контакта Arg59_{CD4} и Asp368_{gp120}; уникальный нейтрализующий паттерн; и неспособность содействовать связыванию антитела против CD4i. Это антитело представляет собой одно из двух различных высоко активных антител, возникающих у одного пациента, дающих дополнительное подтверждение идее о том, что серологическая нейтрализующая активность является комбинаторной.

Таблица А		
SEQ ID NO:	Антитело	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи
5	8A253HC	QGQLVQSGGGLKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYNFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV IVTAASTKG
6	8A275HC	QGLLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
7	8ABM11	FQGHVLVQSGGGVKKPGTSVTLSCLASEYTFTEFTIHWIRQ APQGQPLWLGLIKRSGRLMTSYRFQDRLSLRRDRSTGTVF MELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDAWGQGTT VIVTSASTS
8	8ABM12	QGHVLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSAST
9	8ABM13	QGHVLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEDTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTS
10	8ABM14	GHLVQSGGGXKKPGTSVTISCLASEYTFTEFTIHRIRQAP GQGPLWLGLIKGSGRLMTSYGFQDRLSLRRDRSTGTVFME LRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGTTVI VTSASTS

11	8ABM20	GVHFFQGHLVQSGGGVKKPGSSVTISCLASEYTFTEFTIHW IRQAPGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYRFQDRLSLRDRSTG TVFMELRGLRIDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDVWGQ GTTVIVTSASTS
12	8ABM24	FQGQLVQSGGGVKKPGSSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQ APGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYGFQDRLSVRRDRSTGTVF MELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGTT VIVTSASTS
13	8ABM26	QGQLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRDRSTGTVM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTS
14	8ABM27	QGHLVQSGXEVKKPGSSVKVSCASGGTFSXYAIGWVRQA PGQGLEWMGGIIPILGTTNYAQRFGGGVTITADESTNTAY MDVSSLRSDDTAVYYCAKAPYRPRGSGNYYYAMDVWGQGT TVIVSSASTS
15	8ANC105HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRDRSTGTVM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
16	8ANC116HC	QGQLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRDRSTGTVM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVSSASTKG
17	8ANC127HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLVSEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRDRSTGTVM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
18	8ANC131HC	QGQLVQSGGGLKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYNFQDRLRLRRDRSTGTVM ELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV IVTAASTKG
19	8ANC134HC	QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPVWLGLIKRSGRLMTSYKFQDRLSLRDRSTGTVM ELRGLRLDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGSTV

		IVTSASTKG
20	8ANC13HC	QGQLVQSGGGVKKPGASVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYKFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRGLRPEDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV IVSAASTKG
21	8ANC171HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
22	8ANC18	GVHFQGHVQSGGGVKKPGSSVTISCLASEYTFTEFTIHW IRQAPQGQPLWLGLIKRSGRLMTSYRFQDRSLRRDRSTG TVFMELRGLRIDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDVWGQ GSTVIVTSASTS
23	8ANC182HC	QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYRFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRNLRMDDTAVYYCARDGLGELAPAYQYGIDVWGQGSTV IVSSASTKG
24	8ANC192HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
25	8ANC22HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEDTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
26	8ANC26HC	QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPVWLGLIKRSGRLMTSYKFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRGLRLDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGSKV IVTPASTKG
27	8ANC2HC	QGQLVQSGGGVKKLGTSVTIPCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV IVTSASTKG
28	8ANC30HC	QGQLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRSLRRDRSTGTVFM

		ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV IVTSASTKG
29	8ANC37HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV IVTSASTKG
30	8ANC40HC	QGHLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV IVTSASTKG
31	8ANC41HC	QQQLVQSGGGVKKTGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTANRFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRSLRIDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGTII IVTSASTKG
32	8ANC45HC	QQQLVQSGGGVKKTGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTANRFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRSLRIDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGTII IVTSASTKG
33	8ANC50HC	QQQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYRFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRNLRMDDTAVYYCARDGLGELAPAYQYGIDVWGQGTIV IVSSASTKG
34	8ANC53HC	QQQLVQSGGGGKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV IVSSASTKG
35	8ANC88HC	QQQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYKFQDRLNLRDRSTGTVFM ELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV IVTAASTKG
36	8ANC103HC	QVQLQQWGSGLLKPSSETLSLTCVYGGSFYSYWNWIRQS PGKGLEWIGEVS HSGSTNYPALKSRVTISVDTSKNQFSL KVKS VTAADTALYYCSRGRGKRC SGAYCFAGYFDSWGQGG LVVVSSASTKG
37	8ANC106HC	EVQLVESGGGVVEPGESLR LSCAASGFTFRSYDMFWVRQA

		TGKSLEWVSAIGIAGDTYYSGSVKGRFTISRENARTSLYL QLSGLRVEDSAVYFCVRGSPPRIAATEYNYYYGLDVWGQG TTVSVFSASTKG
38	8ANC107HC	VVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVWNWVRQA PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
39	8ANC108HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVWNWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
40	8ANC109HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSEHYMSWIRLA PGKGLEWLSYISSSTRTTYSADSVRGRFTISRDTAKQLLF LHMSSLRAEDTAVYYCVRLYGGINGWFDQWGQGTLSVSVSS ASTKG
41	8ANC10HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGSFSNYAFSWVRQA PGEGLEWMGRIIPIFGTAKYTQKLQGRVTITADKFTSTVY MELSSLRSEDTAIYYCASLHQGPITYTPWHPPPRAPLGQS VCG
42	8ANC111HC	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHDINWVRQA TGQGLEWMGWMNPNSGDTGYAHKFQGRVTMTRNTPISTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGRATSRNTPWAHYYDSSGGYYGA GDYWGQGTTLVTVSSASTKG
43	8ANC112HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLFCAASGFAFNTYGMHWVRQA PGKGLEWVAVTWHDGSQKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAIYYCASDQGGFDDSSGYFAPGGMDVWGR GTTVIVSSAPTKG
44	8ANC113HC	QVQLVESGAELRKPGESLEISCKASGYFSSHWIGWARQM PGKGLEWMGIIPYPGDSNTIYSPSFQGQVTISADKSINTAY LQWSSLKASDTAMYFCASNYHDYFYWGQGTTLVTVSSASTK G
45	8ANC114HC	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG

46	8ANC115HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVNWRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM DVWGQGT TVIVSSASTKG
47	8ANC117HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENY AQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
48	8ANC11HC	QV FVQLVQSGGGLVQPGGSVRLSCTASGFLFSTYSMNWVR QAPGKGLEWVSSISTTSNYIYYADSVKGRFTISRNGQGS LYLQLNSLRVEDTAVYYCARDTKVGAPRQDCYAMD LWGQR DHGHRLLSFHQGP IGLPPGALLQ
49	8ANC121HC	QVQLLES GPGLVTPSGT LSLACAVSGASISSSHWWTWVRQ SPGKGLEWIGEIDRRGTTNYP SLRSRVTILLDNSKNQFS LSLRSVTAADTAVYYCTKVYAGLFNERTYGM DVWGHGTTV LVSSASTKG
50	8ANC126HC	QVQLVESGA EVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVNWRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM DVWGQGT TVIVSSASTKG
51	8ANC130HC	QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYT LTEL SINWVRQA PGKGLEWMGGFD PEDDEAIYEPKFQGR LTMTE DTSTDTAY MELSSLRSED TAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
52	8ANC132HC	QVQLVQSGTEVQKPGASVKVSCKTSGYTFSKYIHWVRQA PGQGLEWVGRINTDSGGTDYAEKFQGRVTMTRDTSITTVY LEM RGLTSDDTAAFYCARGPPHAGGWTIYYYGLDVWGQGT SVIVSSASTKG
53	8ANC133HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGHTLSEL SINWVRHV PGKGLEWMGG LDPEDGEAIHEPKFQGR LTMTE DTSTDTAY VELSSLRSED TAMY YCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
54	8ANC136HC	EVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSHHGIHWVRQA PGEGLEWVAVISEDGTNIHYEDSVRGRFTISRDN SKNTVD LQMNSLRAEDTAVYYCASLISMRDGDAFDLWGQGRVTVS

		SASTKG
55	8ANC137HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSTRYVNVWRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
56	8ANC139HC	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA PGKGLEWVSSISSSSSYIYADSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREGSYYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKG
57	8ANC140HC	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGTIGYADSVRGRFTISRDDAKSSLY LQMNSLRTE DTALYYCAKDGWVGSGSSTLRGSDYWGQGT LTVSSASTKG
58	8ANC142HC	QIHLVQSGTDVKKPGSSVTVSCKAYGVNTFGLYAVNWVRQ APGQSLEYIGQIWRWKSSASHHFRGRVLISAVDLTGSSPP ISSLEIKNLTSDDTAVYFCTTTSTYDQWSGLHHDGVMASF SRGQGTLLISVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTYGLAHVL
59	8ANC143HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSTRYVNVWRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
60	8ANC144HC	QLQLQESGPGLVKPWETLVLTCVSGGSISSGDYYWGWIR QSPGKGPEWIGNIFYSSGNTYYNTSLKSRVTISVDVSKNR FSLKLTSM TAADTAVYYCGRLSNKGWFDWPWGQGT LVS VSSASTKG
61	8ANC145HC	QVQLLES GGGLVQRGGSLRLSCTASGFVFN NYWMTWVRQA PGNGLEWVANIDQDGSEKHYLDSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAIYYCARVRFKVTAWHRFDSWGQGD LTV SSTSTKG
62	8ANC146HC	LVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYT LTEL SIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGR LTMTE DTSTDTAY MELSSLRSEDTAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
63	8ANC147HC	QVQLVESGGGLGQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMSWVRQA AGKGLEWVSGVSGGGDTTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLY

		LQMNNLRAEDTAVYYCAKDKGVWGSSDFDYWGQGLTVTVS SASTKG
64	8ANC148HC	QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYTFTTYGISWVRQA PGQGLEWMGWISAHSGDTNYAQKLQARVTMTTDTSTNTAY MELRSLTSDDTAVYYCARDRPRHYDRGGYYSPFDYWGQG TLVTVSSASTKG
65	8ANC149HC	QVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFNIFAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFASPNYAQRFGQGRVTITADESTSTVH MELSSLRSEDTAIYYCAKDAHMHIEEPRDYDIWGTSPYY FDYWGQGLTVTVSSASTKG
66	8ANC14HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDSEGEAFYKQNFQGRVTMTEDTSTDYAY MELRRLRSEDTAVYYCATADRFKVAQDEGLFVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
67	8ANC150HC	QVQLLQSGGEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGRVTMTEDTSTDYAY MELSSLRSEDTAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
68	8ANC151HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA PGKGLEWVSYSISGSSYTIYYADSVRGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRDEDTAVYFCARATPPNPLNLYNDSSGSSFDYW GQGLTVTVSSASTKG
69	8ANC153HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVWVRQA PGQGLEWMGGMIPIFGIKAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
70	8ANC154HC	QVQLVESGAEVVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIKAKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
71	8ANC155HC	QVQLVQSGAEIKKPGESLKISCKASGYTFNDYWIGWVRQM PGKGLEWMGIFYPDDSDSNYSPSFQGRVTISADKSITTAY LQWSTLKASDSAMYFCARLLGDSGAFDIWGQGTMTVIVSSA STKG
72	8ANC156HC	EVQLVESGAEVVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRFVNVWVRQA

		PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
73	8ANC157HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSTYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
74	8ANC158HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRFVNWVRQA PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
75	8ANC160HC	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHGIHWVRQA PGEGLWVAVISEDGTNIHYEDSVRGRFTISRDN SKNTVD LQMNSLRAEDTAVYYCASLISMRDGD AFDLWGQGTRVTVS SASTKG
76	8ANC161HC	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFKNAWMSWVRQA PGKGLEWVGHIKSKTDGGTIDYAAPVKGRFTISRDDSKNT LYLQMNSLKIEDTAVYYCTTDIGSGRGWDFHYYSNDWGQ GTLVTVSSASTKG
77	8ANC162HC	EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCVSGGTFSSFTFHWVRQA PGKGLEWVAGMSFHATYIYYADSVKGRFTISRDDSQDTLY LEMDSLRSEDTAIYYCARDPGIHDYGDYAPGAFDYWGQGS PVTVSSASTKG
78	8ANC163HC	LVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS GHTLSELSINWVRHV PGKGLEWMGG LDPEDGEAIEHPKFQGR LTMTE DTSTDTAY STLSVWAPVAAAMYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
79	8ANC164HC	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYSISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFATTHYGQKFQGRIKITADKSTSTAY MELSRLRSED TAVYYCARDREFYFYGMDVWGQGT TVTVSS ASTKG
80	8ANC165HC	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYAGSFSGYYWTWIRQP PGKGLEWIGEVNHGGSTNYPNPSLKSRVTLSVDTSKNQFSL KLTSVTAADTAVYYCARVSRYDFWSGNYGSYGLDVWGQGT TVTVSSASTKG

81	8ANC166HC	VVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCSSGGTFSRFVNVWRQA PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
82	8ANC168HC	LVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYSLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDSEGEAIYKQNFQGRVTMTEDTSTD TAY MELSRLRSED TAVYYCATADPFKVAQDEGLFVIFDYWGQG TTGHRLLSLHQGPHRLYSLGTLLSRAPIVQTHMA
83	8ANC169HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
84	8ANC16HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA PIEGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
85	8ANC173HC	QVQLVQWGAGLLKPLETSLTCAVYGGSFNGYFWSWIRQT PGKGLEWIGEINHGGSANFNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSL KLASVTAADTAIYYCARGRITMVRGDPQRGGVRMDVWGQG TSVTVSSASTKG
86	8ANC174HC	QVQLMQSGAEVKRPGASVKVSCKAFRHSLNNLGISWIRRA PGRGLEWLGWINVYEGNTKYGRRFQGRVTMTTDRSTNTVS MELRSLTSDDTAVYYCARDNHFWSGSSRYYYFGMDVWGQG TTVIVSSASTKG
87	8ANC175HC	QVQLVQSGGGLVQPGESLRLSCTASGTFSSYMNWVRQA PGKGLEWISYISDKSKNKYYADSVRGRFTISRDN AQNSLF LQMSSLRDEDTAVYYCTREGPQRSFYFDYWGQGIQVTVSS ASTKG
88	8ANC176HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNHYWSWIRQP PGKGLEWIGYIYHSGNINYKSSLKSRATISIDTSNNQFSL KLSSVIAADTAVYYCARNFGPGSPNYGMDVWGQGT TTVTS SASTKG
89	8ANC177HC	VVQLVQSGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDFYWSWIR QPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRLTISVDTSKNQF SLRLSSVTAADTAVYYCARDLNSRIVGALDAFDIWGQGT M

		VTVSSASTKG
90	8ANC178HC	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISRSGGSTYYADSVKGRFTISIDNSNNTLY LQMNSLRVEDTAVYYCAKREAFYYGAGGYGMDVWGQGTTV TVSSASTKG
91	8ANC179HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCEASGFTFTNAWMNWVRQA PGKGLEWVGRIKSQTHGGTTRYAAPVKGRFTISRDDSKHT LYLQMDRLTTEDTAVYYCTGTITGSTFYYYGMDVWGQGT TVTVSPASTKG
92	8ANC17HC	EVQLVESGGGLLQPGGSLRLSCAASGFSFNDFEMNWVRQA PGKGLEWVSYISNDGTMIHYADSVKGRFTISRDNAAKSLF LQMNSLRAEDTAVYYCARLAEVPPAIRGSYYYGMDVWGQG TTVTVASASTKG
93	8ANC180HC	QVQLQESGPGLLRPLETSLTCSVSGGSIRGYFWSWVRQP AGRGLEWIGRIYSSGTTRFNPSLKSRVRLSIDTAKSEVSL NITSVTAADSASYFCAGTSPVHGGLDLWGLGLRVTVSSAS TKG
94	8ANC181HC	HLVQSGTEVKKPGSSVTVSCKAYGVNTFGLYAVNWVRQAP GQSLEYIGQIWRWKSSASHHFRGRVLISAVDLTGSSPPIS SLEIKNLTSDDTAVYFCTTTSTYDQWSGLHHDGVMAFSSW GQGTILISVSAASTKG
95	8ANC184HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGRLTMTEDTSTDYAY MELSSLRSEDYAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
96	8ANC185HC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTHWMHWVRQA PGKGLVWVSRIHSDGRSTSYADSVKGRFTISRDNAAKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGAAVFGVVIIGGMDLWGQGTTV TVSSASTKG
97	8ANC186HC	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFMFKNYAMHWVRQP PGKGLEWVAVIWIYGGRDQNYADSVKGRFTISRDDSDNTLY LQMNSLRAGDTAVYFCARNSQVGRMLPAAGVWGQGTTLTV SSASTKG
98	8ANC187HC	EVQLVESGGGLIQRGGSLRLSCVASGFPVSDNHMSWVRQA PGKGLEWVSIIYSDGGTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYL

		QMNSLRATDTAVYYCARDPGFHYGLDVWGQGT TTVTVSSAS TKG
99	8ANC188HC	VVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFRSYWMSWVRQA PGRGLEWVANIKQDGSEKYYADSVKGRFTISRDN TKNSLY LQMNSLRAEDTAVFYCASRGDRYGPIDYWGQGT LTVTVSSA STKG
100	8ANC191HC	VVQLVESGTEVKKPGSSVKVSCASGGTFSGSDISWVRQA PGQGLEWMGGIIPMFDIENHAEKFRGRLTITAVKSTGAAY MELSSLRSEDAAVYYCARSSGN YDFAYDIWGQGTRVIVSS ASTKG
101	8ANC193HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSTYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDRSSAIGYCSSI SCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
102	8ANC194HC	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFRNFAMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRGEDTAVYFCAKGVGYDILTGLGDAFDIWGQGT V VAVSSASTKG
103	8ANC195HC	QIHLVQSGTEVKKPGSSVTVSCKAYGVNTFGLYAVNWVRQ APGQSLEYIGQIWRWKSSASHHFRGRVLISAVDLTGSSPP ISSLEIKNLTSDDTAVYFCTTTSTYDKWSGLHHDGVM AFS SWGQGT LISVSAASTKG
104	8ANC196HC	VVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCASGGTFSGSDISWVRQA PGQGLEWMGGIIPMFDIEDHAQKFRGRLTITADKSTGAAY MELSSLRSEDAAVYYCARSSGN YDFAFDIWGQGTRLIVSS ASTKG
105	8ANC20HC	QVQLGESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFLFSDYQMSWIRLA PGKGLEWISFISGFGSVYYADSV EGRFTISRDNARNSLYL QMNNLRAEDTAVYYCARAYGTGNWRGLYYYYYGM DVWGHG TTVTVSSASTKG
106	8ANC21HC	QLQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYTMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGTNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRGEDTAVYYCARSPSY YFDYWGQGT LTVTVSAAST KG
107	8ANC24HC	QVQLVQSGAEVKMPGASVKVSCKVSGYSLTELSIHWVRQA

		PGKRLEWMGGFDPEDDERIYAQKFQDRVTMTEDTSTDYAY MDLNSLRSEDTAVYYCTTGGLYCSSLISCIMDVWGQGTTVI VSSASTKG
108	8ANC25HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKRLEWMGGFDPEDGERIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAY MELNSLRSDDTAVYYCATGGLYCSSLISCIMDVWGQGTTVT VSSASTKG
109	8ANC27HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDSEDGEAIYKQNFQGRVTMTEDTSTDYAY MELSRLRSEDTAVYYCATADRFKVAQDEGLFVIFDYWGQG NPGHRLLSLHQGPIGLPPGTLPPKATSGHAARR
110	8ANC31HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDDSKSTVY LQINSLRAADTAVYFCAREGGLRFLEWLFWGQGTTLTVSS GESSASTKG
111	8ANC33HC	EFQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCTGSTFSFSSDDMNWVRQA PGKGLEWVSSMSDSGSHIYYADSVKGRFTISRDNAAKSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAQSRPPQRLYGMDVWGQGTTVTVS SASTKG
112	8ANC34HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDGEASFEPKFQGRLTMTEDTSTDYAY MELSSLRSEDTAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLTVTVSSASTKG
113	8ANC36HC	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSTHAMHWVRQA PGKGLDWVAVISHDGDNQYYADAVKGRFTISRDDSRDTVF LQMNSLRTEDTGVYYCAADSSGSNWFYWGQGILTVTVSSA STKG
114	8ANC38HC	EPMFQPGQSGGVVQSGESLHLSCEASGFKFASQMMHWVR HVPGRGLEWVALISWDGSGKLFADSVRGRFTIHRWNDRNS LYLDVKNVRPEDAAIYYCTRNGFDVWGQGILTVTVSSASTK G
115	8ANC39HC	QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGRLTMTEDTSTDYAY MELSSLRSEDTAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLTVTVSSASTKG

116	8ANC3HC	QVHLQESGPRLVRSSETLSLTCSVPGGSI VNPITNYYWSW IRQSPRKGLQWIGDIYYTGTSSRNPSLDSRVSI SMDVSRK QISLTLYSVTAADTAVHYCASQSLSWYRPSGYFESWGQGI LVTVSSASTKG
117	8ANC43HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSMKVSCKSSGGTFSNHAI SWVRQA PGKGLEWMGGIIPMSGTTNYLQKFQGRVTITADEFATTAY MELSSLTSED TAVYYCARARADSHTPIDAFDIWGPGTRVI VSSASTKG
118	8ANC46HC	QVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDSDIAWVRQA PGQGLEWMGGITPMFDMAKSAQKFRGLIITADKSTGTAY MELSSLRYEDAAVYFCARSSGNFEFAFEI WGQGTKIIVSL ASTKG
119	8ANC48HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQA TGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQTFQGRVTMTRNTSISTAY MELSSLRSED TAVYYCARDRWLPQYYYYGMDVWGQGT TTVT VSSASTKG
120	8ANC49HC	FVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYWMNWVRQA PGKGLEWVANMKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNPESRCIVGRNRGWC RYFDLWG RGS LVTVSPASTKG
121	8ANC51HC	LVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKFYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARPKFLPGADIVVVVAATPF DYWG QGNPGRHLLSFHQGP IGLPPG
122	8ANC57HC	PMFQPGQSGGVVVQSGESLHLSCEASGFKFASQMMHWVRH VPGRGLEWVALISWDGSGKLFADSVRGRFTIHRWNDRNSL YLDVKNVRPEDAAIYYCTRNGFDVWGQGILVTVSSASTKG
123	8ANC58HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGHTLSELSINWVRHV PGKGLEWMGG LDPEDGEAIEHPKFQGR LTMTEDTSTDTAY VELSSLRSED TAMYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG TLVTVSSASTKG
124	8ANC5HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRFVNWVRQA PGQGLEWMGGMIPIFGI AKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM DVWGQGT TTVIVSSASTKG

125	8ANC60HC	LVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCATSGFTFSTYGMHWVRQA PGKGLEWVAVIWIYDGSYKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMNSLRAEDTAMYYCGREMAVGGTKALDHWGQGT LVTVS SASTKG
126	8ANC63HC	QVQLVQSGAEAKRPGDSVKVSCKASGYTFTEYYIHWVRQT PGQGF EWMIITPGAGNTTYAQKFQGRITVTRD TSAATVY MELSNLTSED TAVYFC SRGVSWFGQGT LVTVSSASTKG
127	8ANC65HC	QVQMVASGGGLVKPGGSLRLSCEASGFTFSDYYMSWVRQA PGKGLEWISYITSGGNALYYADSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDLLHAHDFGRQGT LVTVSSAST KG
128	8ANC67HC	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCATSGFTSKNYGVHWVRQA PGKGLEWVAVIWIYDGSNKFYADSVKGRFTISRDR SKNMVY LQMNSLRVEDTAIYYCARDSVAFVLEGPIDYWGQGT LVTV SSASTKG
129	8ANC69HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TDYYIHWVRQA PGQGLEWMGWINPSTGGTNFVQKFLGRVTMTSDTS INTAY MELRRLKNDDAAIYYCATYSTRQFFHYYYVTDVWGQGT TV TVSSASTKG
130	8ANC6HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRASGGSFGNYAINWVRQA PMQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQNFRGRVTINADTF TNTVN MDLSSLRSED TAVYYCGRSINA AVPGLEGVYYYYGMAVWG QGTTVTVSSASTKG
131	8ANC70HC	QVQLHQWGAGLLKPSDTLSLTGILGVSPPGSLTGYYWTW IRQPPGKGLEWIGEVYHSGSTNYPNPSLASRVTISM GTTKT QFSLRLTSVTAADSAVYYCASGKVWGITARPRDAGLDVWG QGTTVTVTSASTKG
132	8ANC71HC	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSEYWMSWVRQA PGKGLEWVATIKRDGSEESYVDSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVRDPNYNLHFDSWGQGT LVTVS SASTKG
133	8ANC72HC	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCEASGFAVG DINYMSWVRQ APGKGLEWVSVLYSGGSSQYADSVKGRFTISRDN SRNTLY LQMDNLRAEDTAVYYCARGLRVYFDLWGQGILVTVSSAST KG

134	8ANC74HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
135	8ANC75HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIR QPPGKGLEWVGSIYYTGSTYYSPSLKSRVTISVDTSQNQF SLKLNSVTAADTAVYYCARQKSGTSLLYWGQGTLLTVSS ASTKG
136	8ANC76HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAINWVRQA PGQGLEWMGWINTNTGNPTYAQGFTGRFVSLETSVSTAY LQINSLKAEDTAVYYCARDLLESRTYYNDIRDCWGQGTLLV TVSSASTKG
137	8ANC78HC	QVQLQESGSGLVKPSGTLSTLCAVSNGPISSGNWWSWVRQ TPEKGLEWIGEVYHSGSTNHNPSLKSRAITILVDKSKNQFS LNLRSVTAADTAVYYCARVRGSWNFDYWGQGILVTVSSAS TKG
138	8ANC79HC	QHQLVPCVAEVRKPGASVKVSCKVSGYTLTEISMHWVRQA PGKGLEWMGGFDREDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAY MELSSLRSEDTAVYYCATTYLAVVPDGFDDGYSSSWYWFDP WGQGTLLTVTVSSASMQGPMLLSPTGTLLPRAPLVQTRPGP
139	8ANC7HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSTRYVNWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVIVSSASTKG
140	8ANC80HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARDRSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW GQGTMTVTVSSASTKG
141	8ANC82HC	QVHLEESGPGLVKTSQTLSTLTCVSSYSISRSYFWTWIR QRPKGLEWIGYIYFNGRRTYNPSLKSRTISRDTSQSQF SLTLNSLSAADTAVYYCGRCQDGLASRPIDFWGQGTLLTV SSASTKG
142	8ANC83HC	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAISGFLFNNGGQWVRQA PGKGLEWVA AISYDGNNRYADSAKGRFLISRDPKNILY LQIYSLRLDDTAVYYCARDSSVSKSYSAPPEFWGQGTVVTV

		SSASTKG
143	8ANC91HC	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSDGSINSNSYYWAWIR QSPGKGLEWIGSVYYFGGTYYSPLKSRVTMSVDRSKNQF SLNVSSVTAADTAIYYCARHVRPYDRSGYPERPNWFDPWG RGTLVTVSSASTKG
144	8ANC92HC	RVQLVQSGAEVKKPGSSVTVSCKASGGSFSSYAISWVRQA PGQGLEWVGGVKVMFGTVHYSQKVQGRVTITADDSTGTSY LELSGLRSADTAVYYCARNAGAYFYPFDIWGQGTLLIIVSS ASTKG
145	8ANC93HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYHIHWVRHA PGQGLEWMGKINPSRASTKYAKKFQDRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRGDDTAVYYCGREMGFTLLGVVIDHYDFYPMDV WGQGTPVTVSSASTKG
146	8ANC9HC	QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY LDFSSLRSGDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM DVWGQGTTVTSSASTKG
147	12A10HC	SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWHLHPWGQGTQVIV SPASTKG
148	12A12HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYSFTDYVLHWWRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAF MDLSGLRSDDTALYFCARDGSGDDTSWHLDPWGQGTLVIV SAASTKG
149	12A13HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYSFTDYVLHWYRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAF MDLSGLRSDDTALYFCARDGSGDDTSWYLDPWGQGTLVIV SAASTKG
150	12A16HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAY MDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHPWGQGTLVIV SAASTKG
151	12A17HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFMNYIIHWWRQA PGQRLEWMGWINPVFGARNYAHRFQGRINFDRDINRETFQ

		MELTGLRSDDTAVYYCARDGSGDARDWHLDPWGQGLVIV SSASTKG
152	12A1HC	SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDINREIAF LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWHLHPWGQGTQVIV SPASTKG
153	12A20HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFMNYIIHWWRQA PGQRLEWMGWINPVFGARNYAHRFQGRINFDRDINRETFQ MDLTGLRSDDTAVYYCARDGSGDARDWHLHPWGQGLVIV SSASTKG
154	12A21HC	SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWHLHPWGQGTQVIV SPASTKG
155	12A22HC	SQQLVQSGTQVKKTGASVRVSCQASGYDFTKYLIHWWRQA PGQGLEWMGWMKPVYGATNYAHRFQGRISFTRDIYREIAF MDLNGLRSDDTAVYFCARDGGGDDRTWLLDAWGQGLVIV SSASTKG
156	12A23HC	SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDINREIAF LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWHLHPWGQGTQVIV SPASTKG
157	12A27HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAF LDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHPWGQGLVIV SAASTKG
158	12A2HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAY MDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHPWGQGLVIV SAASTKG
159	12A30HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAY MDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHPWGQGLVIV SAASTKG
160	12A37HC	SQQLVQSGTQVKKTGASVRVSCQASGYDFTKYLIHWWRQA

		PGQGLEWMGWMKPVYGATNYAHRFQGRISFTRDIYREIAF MDLNGLRSDDTAVYFCARDGGGDDRTWLLDAWGQGTLVIV SSASTKG
161	12A46HC	SQQLVQSGAQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNHFLHWWRQA PRQGLEWMGWINPVHGGGRNYARRFQGRINFGRDVYQETAY MELSGLRNDDTATYFCARGGGDGRNWHLHPWGQGTLVIVS AASTKG
162	12A4HC	SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWHLHPWGQGTQVIV SPASTKG
163	12A55HC	SQQLVQSGAQVKKPGASLRVSCQASGYTFMNYLLHWWRQA PGQGLEWMGWINPVYGAVNYAHRFQGRLTFSRDVYREIAY MDLNGLRSDDTAVYFCARDGSGDDRNWHLDPWGQGTLVIV SSASTKG
164	12A56HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA PGRGLEWMGLIKPVYGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF LDLSGLRPDDTAVYYCARDESGYDLNWHLDSWGQGTQVIV SPASTKG
165	12A6HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTDYVLHWWRQA PGQGLEWMGWIKPVYGARNYAHRFQGRINFDRDVYREIAY MDLSGLRSDDTAVYFCARDGSGDATSWHLHPWGQGTLVIV SSASTKG
166	12A7HC	SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFMNYIIHWWRQA PGQRLEWMGWINPVFGARNYAHRFQGRINFDRDINRETFQ MELTGLRSDDTAVYYCARDGSGDARDWHLDPWGQGTLVIV SSASTKG
167	12A9HC	QVTLVQSGAEVKKPGASVRISCRASGFTFDDYSDYSFIPT TYLIHWFRQAPGQGLEWMAWINSVNGGRNIARQFQGRVTV ARDRSNSIAFLEFSGLRHDDTAVYFCARDRRDDDRAWLLD PWGQGTTRVTVSSASTKG
168	LSSB2339HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY MTLTSLTSDDTATYFCARAEASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG

169	LSSB2351HC	QVRLEQSGTAVRKPGASVTISCQASGYNFVKFFIHWVRQR PGQGFIEWGMIEPFRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL VTVSSASTKG
170	LSSB2361HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
171	LSSB2364HC	QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVNYIIHWVRQR PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDVSTEILY MTLSSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDFWGQGSR VTVSSASTKG
172	LSSB2367HC	QVRLSQSGAAIKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFGQSVQGRLSLRRDITYTEVVY MTLSGLTSDDAGHYFCARNEPQYHDGNHSLPGMFDYWGQ GTLVAVSSASTKG
173	LSSB2416HC	QVRLSQSGAAVKKPGASVTIVCETEGYNFIDYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGRPWSGQKVHGRLSLWRDTSTEKVVY MTLTGLTSDDTGLYFCGRNEPQYHDDNGHSLPGMIDYWGQ GTMVTVSSASTKG
174	LSSB2434HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
175	LSSB2483HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
176	LSSB2490HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
177	LSSB2503HC	QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVRYIIHWVRQR PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFGGRLSLTRDVSTEILY MTLTSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDSWGQGSR

		VTVSSASTKG
178	LSSB2525HC	QVRLEQSGNAVRKPGASVTISCQASGYNFVKFFIHWVRQR PGQGFIEWVGMIEPFRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL VTVSSASTKG
179	LSSB2530HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIIHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMEILY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
180	LSSB2538HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFLNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLLTLTRDTSTEMFY MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
181	LSSB2554HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIIHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMEILY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
182	LSSB2573HC	QVRLSQSGAAIKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFGQSVQGRLSLRRDITYTEVVY MTLSGLTSDDTGLYFCARNEPQYHDGNHSLPGMFDSWGQ GTLVAVSSASTKG
183	LSSB2578HC	QVQLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLLTLTRDTSTEMFY MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
184	LSSB2586HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMEILY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
185	LSSB2609HC	QVRLFQSGAAMKKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLLTLTRDISTEMFY MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
186	LSSB2612HC	QVRLEQSGTAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMEILY

		MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
187	LSSB2630HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
188	LSSB2640HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
189	LSSB2644HC	QVRLSQSGAAIKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFGQSVQGRLSLRDITYTEVVY MTLSGLTSDDTGLYFCARNEPQYHDGNGHSLPGMFDSWGQ GTLVAVSSASTKG
190	LSSB2665HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
191	LSSB2666HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK PGLGFIEWGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
192	LSSB2669HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK PGLGFIEWGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
193	LSSB2680HC	QVRLEQSGVAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK PGLGFIEWGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDIHSRPIILTGPGEYGL DLEHMDWTWRILCLLAVAPGCHSQ
194	LSSB2683HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIVHWVRQK PGLGFIEWGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
195	LSSB344HC	QVRLEQSGTAVRKPGASVTISCQCASGYNFVKFFIHGVRQR

		PGQGFIEWVGMIEPFRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL VTVSSASTKG
196	LSSNEC107HC	QVRLVQSGPQVKTAGASMRVSCEASGYRFLDYIIVWIRQT HGQHFEYVGMINPRGGTPWPSSKFRDRLTLTRDIYTDIFY LGLNNLGSGDTAIYFCARLEADGDDYSPKMFDYWGQGTRI IVSAASTKG
197	LSSNEC108HC	QVHTFQSGSSMKKSGASVTISCEATGYNIKNYILHWVRQK PGRGFIEWVGMIDPINGRPWFQGPFRGRLLTLTRDLSTETFY MSLSGLTSDDTATYFCARREADYHDGNGHTLPGMFDFWGP GTLITVSSASTKG
198	LSSNEC109HC	QVSLVQSGPQVKTPGASMRVSCETSGYRFLDYIIVWIRQT HGQHFEYVGMINPRGGTPWPSSKFRDRLTMTRDIHTDTFY LGLNNLRSDDTAIYFCARLEADGDDYSPKMFDYWGQGTRI IVSAASTKG
199	LSSNEC110HC	QVRLVQSGPQMKTPGASLRLSCEVSGYRFLDYFIVWVRQT GGQGFIEYVGMINPRGGRPWSWKFRDRLSLTRDIETDTFY LGLNNLRSDDTAIYFCARLEADGDNYSKPMVDYWGQGTKI IVSPASTKG
200	LSSNEC116HC	QVRLSQSGAAVVKTGASVTISCETEGYNFVNYIIHWVRP PGRGFIEWLGMIDPRNGHPWFAQTVRGRLSLRRDTFKETVY MTLSGLTSDDTGVYFCARNEPQYHSLPGMFYDYGHGTPVT VSSASTKG
201	LSSNEC117HC	QVRLVQSGAQLKKPGASVTVSCEASGYNFVNYIINWVRQT PGRGFIEWVGMIDPRRGRPWSAQKFQGRLLTLTRDIDSEKLY MHLSGLRGDDTAVYYCARQDSDFDHGHGHTLRGMFDSWGQ GSPVTVSSASTKG
202	LSSNEC118HC	QVRLVQSGPQVKTPGASMRISCEASGYRFQDYIIVWIRQT HGQGFIEYVGMINPRGGTPWSSSKFRDRLSLTRDIYTDIFY LGLNNLGSDDTAIYFCARLEADGGDYSPKMFDYWGQGTRI IVSAASTKG
203	LSSNEC11HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFIEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLLTLTRDTSTEMFY MRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG

204	LSSNEC122HC	QVRLVQSGPQVKRPGASIRLSCETSGYRFQDYIVAWIRQT RGQRFEFVGMVNPRGGRPWPSSKFRDRVTLTRDIESETFH LGLNDLTSDDTATYFCARLEADGADYSPKMFDWGWQGTKI VVSPASTKG
205	LSSNEC123HC	QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVNYIIHWVRQR PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFEGRLSLSRDVSTEVLY MTLSSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDYWGWQGSR VTVSSASTKG
206	LSSNEC127HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIIHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGWQGSR VTVSSASTKG
207	LSSNEC18HC	QVRLSQSGAAVMKTGASVTISCETEGFNFVNYIIHWVRRP PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFAQTVRGRLSLRDRTFNEIVY MTLSGLTTDDTGlyFCARNEPQYHSLPGMFDYWGWQGPVT VSSASTKG
208	LSSNEC24HC	QVRLSQSGAAMKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFQGSVQGRLSLRDRTYTEVVY MTLSGLTSDDAGLYFCARNEPQYHDGNHSLPGMFDYWGWQ GTLVAVSSASTKG
209	LSSNEC29HC	QVRLSQSGAAVVKTGASVTISCETEGYTFVNYIIHWVRQS PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQRLRGRLSLRDRSTETVF MTLSGLTSDDTAIYFCARNEPQYYDGS GHSLPGMFDYWGWQ GTRVVVSSASTKG
210	LSSNEC2HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLLTLTRDTSTEMFY MRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGWQ GSLITVSSASTKG
211	LSSNEC33HC	QVRLVQSGPQVKTPGASIRLSCEASGYRFLDYFIVWVRQT PGQGFEYVGMINPRGGRPWSSWKFRDRLSLTREIDTDTFY LGLSNLRSDDTAIYFCARLEADGDDYSPKMVDYWGWQGTKI IVSAASTKG
212	LSSNEC34HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLLTLTRDTSTEMFY MRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGWQ

		GSLITVSSASTKG
213	LSSNEC3HC	QVRLEQSGAAVRTPGASVTLSCQASGYKFVNYIIHWVRQR PGLAFEWVGMIDPYRGRPWSAHSFEGRLSLSRDVSMEILY MTLTSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIISTSGAR
214	LSSNEC46HC	QVQFFQSGSSMKKSGASVTISCEATGYNIKNHILHWVRQK PGRGFEWVGMIDPINGRPWFGQAFRGRLTLTRDLSTETFY MSLSGLTSDDTATYFCARREADYHDGNGHTLPGMFDFWGP GTLVTVSSASTKG
215	LSSNEC48HC	QVRLSQSGAAVVKTGASVTISCETEGYTFVNHIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQRLRGRLSLRRDRSTETVF MTLSGLTSDDIGIYFCARNEPQYFDGSGHSLPGMFDYWGO GTRVVVSSASTKG
216	LSSNEC52HC	QVRLSQSGAAVVKTGASVTISCETEGYTFVNYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQRLQGRLSLRRDRSTETVF MTLSGLTSDDTGIYFCARNEPQYYDGSGLSLPGMFDYWGO GTRVVVSSASTKG
217	LSSNEC56HC	QVRLVQSGPQVKTPGASMRVSCEASGYRFLDYIIVWIRQT HGQHFEYVGMINPRGGTPWPSSKFRDRLSLTRDIHTDTFY LGLNNLGSDDTAIYFCARLEADGDDYSPKMFDHWGQGTRI IVSAASTKG
218	LSSNEC60HC	QVRLEQSGAAVKKPGASVTISCQASGYNFVKFFIIHWVRQR PGQGFEWVGMIEPYRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL VTVSSASTKG
219	LSSNEC66HC	QVRLSQSGAAVMKTGASVTISCETEGYNFVNYIIHWVRRP PGRGFEWLGMIDPKNGHPWFAQAVRGRLSLRRDTFNEVVY MTLSGLTSDDTGLYFCARNEPQYHDGNGHSLPGMFDFWGO GTLVTVSSASTKG
220	LSSNEC70HC	QVRLSQSGAAVVKTGASVTISCETEGYTFVNYIIHWVRQP PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQFRGRRLSLRRDRSTETVF MTLSGLTSDDNGIYFCARNEPQYYDGSGLSLPGMFDYWGO GTRVVVSSASTKG
221	LSSNEC72HC	QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVNYIIHWVRQR PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDVSTEILY MTLSSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDFWGQGSR

		VTVSSASTKG
222	LSSNEC7HC	QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVNYIIHWVRQR PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDVSTEILY MTLNLSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDSWGQGSR VTVSSASTKG
223	LSSNEC82HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
224	LSSNEC89HC	QVRLEQSGGALRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIIHWVRQR PGLGFEWVGMIDPYRGRPWYAHSFAGRLSLSRDTSTETLY MTLSSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMDWTWRILCL LAVVPASTKG
225	LSSNEC8HC	QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNHSLRGMFDYWGQ GSLITVSSASTKG
226	LSSNEC94HC	QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMEILY MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR VTVSSASTKG
227	LSSNEC95HC	QVRLVQSGPQVKRPGASIRLSCESSGYRFQDYIVAWIRQT RGQGFEFVGMVNPRGGRPWPSSRFRDRVTLTRDIESETFY LGLNDLTSDDTATYFCARLEADGSDYSPKMFDFWGQGTKI VVSPASTKG
228	LSSNEC9HC	QVRLVQSGAQLKKPGASVTVSCEASGYNFVNYIINWVRQT PGRSFEWVGMIDPRRGRPWSAQKFQGRRLTLTRDIDSEKLY MHLISGLRGDDTAVYYCARQDSDFHDGHGHTLRGMFDSWGQ GSPVTVSSASTKG
229	LSSB2055HC	QVQLVQSGPELMKPGSSVKVSCRASGDNFLTSTFNWLRQA PGQRLEWMGRFIPSLGLITSAPKFSDRLTITADQATLTAY MELTGLTSEDALYYCARGLCRGGNCRLGPSGWLDPWGRG TQVTVSSASTKG
230	LSSB2066HC	QVVLIQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGSFPITWVRQAPGH GLEWMGGINPFFGTTNYAQKFQGRVSITADESTSTTYLHL

		SDLRSEDTAVYFCARENREKWLVLRSWFAPWGQGLTVTVS SASTKG
231	LSSB2068HC	EESGPGLVKPSQTLSTCSVSGDSVSSGGYFWSWIRQHPT KGLECLGYVYYTGNTYYNPSLKSPPTIEVAMANNQVSLKL GSVTAADTAVYYCARIKRFRGGNYFDTWGHGLLTVTVSSAS TKG
232	LSSB2080HC	LAQLEQSGGGVVKPGGSLRLPCAASGFTFIDYYMAWIRLA PGKGLEWLSYISKNGDYTKYSESLKGRFTISRDNAKNLVI LQLNRLRADDTAIYFCARADGLTYFGELLQYIFDLWGQGA RVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGHASV
233	LSSB2133HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFRNYAVHWVRQA PGQGLEWMGEINGNGNTEYSQKSQGRLTITRDISATTAY MELSSLRSDDTAVYYCARVAYVHVVTTRSLDNWGQGLTVT VSSASTKG
234	LSSB2182HC	QVQIRQSGPGLVKPLETSLSLSCIVFGGSFIAYHWTWIRQA PLKGLEWIGDIDQGGDITYSPSLKSRVTMSVDRSKSQFSL KLSSVTAADAAVYYCVRGPPNRYAVTSFTSGTHRERSSYY FDYWGPGLTVTVSSASTKG
235	LSSB218HC	KAPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSDLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATAIPARFSGSGSGTDFTLSSISLEPEDFAV YFCQQRYDKITFGQGTRLEIQRTVAAPSVFIFPPSDEQ
236	LSSB2277HC	FVQLVESGGGVVQPGTSLRLSCTTSGFIFSDYGMHWVRQA AGKGLEWVAVIWHDGSNRFYADSVKGRFTISRDN SKNAVY LEMNNLRVEDTALYYCARTSMDIDYWGQGPVTVTVSSASTK G
237	LSSB2288HC	QVYLVQSGPELKKPGASVKISCKASGYNFPKYAIHWVRQA PGQGLQWMGWINGDNGDARYSQKLQGRVTPSTDTASVVY MELKRLRSEDTAVYYCARALYPWEIGGVPSTMGDDYWGQG TLITVSSASTKG
238	LSSB331HC	QVHLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVSGGSFSGFFWTWIRQS PGKGLEWIGEVNHSGFTHSNPSLESRATISVAASNTQFSL RLASVTAADTAIYFCALRYFDWSPFRRDITYGTDVWGQGT T VIVSSASTKG
239	LSSNEC101HC	QVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCASGGTFNNHTFNWVRQA PGQGLEWMGRTIPILGSRDYAKTFQDRVTTIADKSTSTVY

		LELRRLKSED TG VYYCATSMYYFD SGGYYRNTDL DKWGQG SLVTVSSASTKG
240	LSSNEC106HC	GLDLEHDGHHKEEPRASVTVSCEASGYNFVNYIIHWVRLT PGRGF EW MG MIDPRRGRPWSAQKFQGRLT LTRDIDSERLY MQLSGLRGDDTAVYFCARQEPDFHDGHGHTLRGMFDSWGQ GSPVSVSSASTKG
241	LSSNEC112HC	QVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCASGGTFSNYAINWVRQA PGQGF EW MG GIIPLFATPTYAQKFQGRVRITADDSTSTAY MELSSLRSDDTAVYFCARPNVVR S ALDYWGQGT LVTVSSA STKG
242	LSSNEC115HC	QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTWVRQS PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRTISLDYSKAQFSL HLKSVTVADTALYYCAGAVKGFWFDEVYNWFGPWSQGT L V TVASASTKG
243	LSSNEC124HC	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGASISSRNWWTWVRQ PPGKGLEWIGEIIYESGATNYNPSLKSRTISVDKSKNQFS LRLTSVTAADTAVYFCARLMTFGGLIGTLDYWGQGT L V T V LQPPPRAHRYHPRNLLQEHLCARVMP
244	LSSNEC125HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSTYAI SWVRQA PGQGLEWMGGIIPSFMSNYAQDFQGRLTITADESTSSVY MELNSLRSED TAVYYCARD FPRFHLVGN YDFWRGT L DRF SYM DLWGRGTAVTVSSASTKG
245	LSSNEC126HC	QVHLVQSGAEAKRPGSSVRVSCRASGGDFSSYTL SWVRQA PGQGIEWMGGVVPM LDTVHYAQKFQGRLT LSVDEGTSTAY MELSSLRSED TAMY YCTRGRQTFRAIWSGPPAVFDIWGQG TLVIVSSASTKG
246	LSSNEC14HC	NGGSLRLSCRVS GF GFHLYEMNWVRQAPGKGLEWISSISG SGESTHYSDSITGRFSMSRDEAKDSL YLQMN NLRVEDTAV YYCTRGFSGMDGTGFSFDTWGRGTMVTVSSGLDTVSLAST KGPSVFPLAPCSRSTSDARLS
247	LSSNEC16HC	AARLDQWGTGLVKPSETLSLKCAVFGVDFPDYTWTWARQA PGKGLEWIGHRDHRGGSSYNPSLSGRATISLDTSKAQFSL HIKSVTVADTATYYCAGAVAGLWFEDAYNWFGPWSQGT L V TVAAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGHASVL
248	LSSNEC21HC	QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTWVRQS

		PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRVTISLDYSKAQFSL HLKSVTVADTALYYCAGAVKGLWFDETYTWFGPWSQGTRV TVASASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTRDLS
249	LSSNEC30HC	QVQLVQSEAEVKKPGSSVKVSCASGGTFRGYTISWVRQA PGQGLEWMGRIIPILGKAIYAPSFQGRVTLTADKSTGTAY MELSLRSDDTAVYYCAKVKMRGSSGYYYLFDWDWGQGLV TVSSASTKG
250	LSSNEC49HC	QVHLVQSGAEVKKPGASVKVSCVSGYTLSELSIHWVRQG PGRGLEWMANFDPEDGETIYAPQFQGRVTLTETDSTDTAY MQLTSLRSEDVAVYYCATDRYTDGTGRWGPGTLVTVSSAST KG
251	LSSNEC54HC	QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTWVRQS PGKGLEWIGHLDHRGGGSYNPSLESRVSISLDYSKAQFSL HLKSVTVADTALYYCAGAVKGFWFDEPSTWFGPWSQGMV TVASASTKG
252	LSSNEC55HC	QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTWVRQS PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRVTISLDYSKAQFSL HLKSVTVADTALYYCAGAVKGFWFDEVYNWFGPGVREPWL PSPQPPRAHRSSPWHPPRAPLVTATVP
253	LSSNEC57HC	QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTWVRQS PGKELEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRVTISLDYSKAQFSL HLKSVTVADTARYYCAGAVKGFWFDDPYTWFGPWSQGLV TVASASTKG
254	LSSNEC5HC	QVHLVQSGAEAKRPGSSVRVSCRASGGDFSSYTLWVRQA PGQGLERMGGVPMPLDTVHYAQKFQGRLTLSVDEGTSTAY MELSSLRSEDVAMYYCTRGRQTFRAIWSGPPVFDIWDGQ TLVSVSSASTKG
255	LSSNEC67HC	QFRLVQSGPEVKNPGSSVTVSCASGGTFSGLGINWVRQA PGQGLEWLGDIKTMYGTTNYAPKFQGRVTITADESTSTSY MELSGLRSEDVAVFYCVRELFHGHPAFGVWGQGTSVIVSS ASTKG
256	LSSNEC74HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGVSWVRQA PGQGLEWMGWISPYSNTNYAQRLQDRVTMTTDTSTNTAY MELRSLRSDDTAVYYCAARSYYYYSMDVWGQGTTVTVSSA STKG

257	LSSNEC77HC	QVQLVQSGADVKKPGASVKVSCKVSGYTVSELSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEDGKTVSAQNFQGRVTMTEDKSTGTAN MELRSLRSED TAVYYCATTVQLIVDFCNGGPCYNFDDWGQ GTLVTVSSASTKG
258	LSSNEC85HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSSYTISWVRQA PGQGLEWMGRLIPLVDITTYAQKFQGRVTITADTSTNTAY MELSNLRSED TAIYHCATSTMIAAVINDAFDLWGQGTTVT VSSASTKG
259	LSSNEC91HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTSYGITWVRQA PGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQDRLTMTTDTSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCAFSRHYGSGNYDYWGQGTLVTVSS ASTKG
260	LSSNEC92HC	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQP PGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARLPIGSGWYGRDYWGQGTLVTVSS ASTKG
261	3A124HC	EVQLLESGGGLVRPGGSLXLSCSASGFTFNSYAMSWVRQA PGKGLEWVSSVSASGEMTYADSVRGRFTISRDNANNALH LQMNSLRAEXTAVYYCAKVG GTVWSGYSNYLDYWGPGTLV TVSSASTKG
262	3A125HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSSNTFTSHYIHWVRQA PGQGLEWMGMINPGGSTRYAPKFQGRVTLTRDTSTRTVYM ELSSLRSED TAVYYCARPQYNLGRDPLDVWGLGTMVTVSS ASTKG
263	3A140HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCADSGFTFRSYSMHWVRQA PGKGLAWVSSISSTSNYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARTFITASWFDSWGQGTLVTVSSA STKG
264	3A144HC	VSGGRFSNYGLSWVRQAPGQGLEWMGRIVPAINRAKYAQK FQGRVILTADKITDTAYMELRSLRSED TAI FYCARDPQIE IRGNAFDIWGQGT VVTVSSASTKG
265	3A160HC	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCNVYGGSMISYYWSWIRQP PGKGLEWIGHVYNSGNTKYSPSLKNRVTISMDTSRNLFSL KVTSVTPADTAVYYCARADYDNIWDSRGGFDLWGQGTLVT VSSASTKG

266	3A18HC	QVQLVQLLQSGAEVKKPGSSVKVSCQISGYGFSNYAISWV RQAPGQGLEWLGRIVPAVGMTEYAQKFQGRVTFTADRSTI TAYMDLRGLRSDDTAVYYCVRDPQVEVRGNAFDIWGQGM VTVSSASTKG
267	3A204HC	QVQLVQSGAEMKKPGASVKVSCKASGHTFTNYMHWRQA PGQGLEWMGMINPTGDSTRYAQRFQGRVTMTRDTSRTVY MELSSLRSDDTAVYYCARAHHDFWRAPVDVWGKGTTVTVS SASTKG
268	3A228HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYNFNDDWIAWVRQR PDKGPEWMGIFYPGDSQATYSPSFQGHVTFESADTSISTAY LQWTSCLKASDTAIYYCARTRCFGANCFNFMVDVWGKGALT VTVSSASTKG
269	3A233HC	QVQLQESGPGVPKPSSETLSLTCTVSGGSMISYYWSWIRQP PGKGLEWIGYIFTNGRTTYSPSLRSRVTISLDTSTNHFSL RLKSVTAADTAIYYCARLDGEAFRYYLDLWGQGNLVTVSS ASTKG
270	3A244HC	IRSFYWHWIRQSPGKGLEWLGSVFDNGLTTHNPSLKSRLT ISEDPSRNQISLKLRSMTAADTAVYYCARGDYDILTSSYQ FDYWGQGLTVAVSSASTKG
271	3A255HC	QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVFGASIRSFYWHWIRQS PGKGLEWLGSVFDNGLTTYNPSLKNRLSISEDPSRNQISL NLRSMTAADTAVYYCARADYDLLTSSYHFDSWGQGLTVTV SSASTKG
272	3A296HC	QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISYYYWSWIRQP PGKGLEWIGDIYYSGTTDYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARRRGQRLLAYFDYWGQGS�VTVSS ASTKG
273	3A334HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAPGYTFIGHYMHWRQA PGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQTFQGRVTMTRDTSISTAY MELTRLRSDDTAVYYCARDLRPMRGNWAMHVWGEGTTVTV SSASTKG
274	3A366HC	CTVSGGSISSAGYYWTWIRQHPGKGLEFIGYIYYIGTTY NPSLKSRLTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYYCARDY TARGRHFFDYWGQGLVTVSSASTKG
275	3A381HC	SSFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFEATSYAQKFQDRLT

		ITTDESTTTAYMDLSSLRSED TAVYYCARAQGDILTEGYF DYWGQGT LVT VSSASTKG
276	3A384HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSFFSNYGISWVRQRP QGLEWMGRIIPAIDDMTYAQTFRGRVTF SADKFTTTAYME LTGLTFEDTATYFCARDPQVNRRGNCFDHWGQGT LVT VSS ASTKG
277	3A419HC	LEWMGRIIPAIDDVTYAQTFRGRVTF SADKFTTTAYMDLT GLRSED TATYFCARDPQVNRRGNCFDHWGQGT LVT VSSAS TKG
278	3A461HC	QVQLVQSGAEVKKPGA AVKISCKASRFTFSSYYIHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTSNAQKFQDRVTLTRDMSTGT VY MELSRLTSED TAVYYCATPEPSSIVAPLYYWGQGT LVT V SASTKG
279	3A474HC	EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFGGHAVSWVRQA PGKGLEWLSQISGTGSR TDYADAVKGRFTVSRDNSKKT VY LQMNSLRVEDTALFYCATRSPGGGYAFDIWGQGAMVT VSS ASTKG
280	3A518HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSAGYYWSWIR QHPEKGLEFIGYIYYLGTTY NPSLKSRSVISIDTSNNQF SLELSSVSAADTAIYYCARDYTASGRHFFDYWGQGT LVT V SSASTKG
281	3A539HC	EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSSMSWVRQA PGKGLEWVSAIGSGRGSTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLS LQMNSLTAEDTATYYCTKTGGLLRFPEVWGKGTTVT VSSA STKG
282	3A576HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIP IFEAASYAQKFQDRLTITTDESTTTAY MDLSSLRSED TAIYYCARAQGDILTEGYFDYWGQGT LVT V SSASTKG
283	3A613HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQP PGKGLEWIGYISYSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARHKS VLLWFRELDYWGQGT LVT V SASTKG
284	3A64HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGVRFSSNAISWVRQA PGQGLEWMGRTPMLGGANHAPSFKGRVTISADESTRTVY

		MEMSSLRYEDTAVYYCASGRREGLNFLLDYWGQGTTLVTVS SASTKG
285	3A650HC	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKTSGYTFTNSYIHWVRQA PGQGLEWMGIINPPGGNTYYAQKFHGRVTLTRDTSTSTVY MELNSLRSED TAVYFCARPHSPTNIPSRPLDYWGQGTTLT VSSASTKG
286	3A67HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPLAELSVHWVRQV PGKGLEWVG GFDPEEGKTVY AQKFQGRVTMTEDRSTDTVY MELISLRYEDTAVYYCATDNPVLQLGELSSSLDYWGQGTL VTVSSASTKG
287	3A779HC	PSETLSLTCTRVSGASISNFIYWTWIRQPAGKGLEWIGRLYS SDKTNYNPSLNGRVTMSLDTSKNQFSLRLTSMTDADTAIY YCAREKGQWVTLPPYYFDSWGQGILVTVSSASTKG
288	3A816HC	NTFTSHYVHWVRQAPGQGLEWMGMINPGGTTRYAPKFQDR VTLTRDTSTRTVYMELRSLRSED TAVYYCARPQYNLGREP LNVWGQGTMTVTVSSASTKG
289	3A869HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGASISNFIYWTWIRQP AGKGLEWVGRLYSSDRNTYNPNPSLNGRVTMSLDTSKNQFSL RLTSMTDADTAIYFCAREKGQWLTVPYYFDSWGQGILVT VSSASTKG
290	3A93HC	CTVSGGSIISYYWNWIRQSPGKGLEWLGYIFDGGRANYNP SLRSRLTMSVDTSKNQISLKVKS VTAADSAIYYCARLDGE AFRIYFDSWGQGTTLVTVSSASTKG
291	3A966HC	QTLTLTCSVSGGSISSAGYYWG WIRQHPGKGLEWIGHIYY SGNTNYPNPSLKSRLSMSVETSKNQFSLNLASVTAADTAVY FCARDYSAAGRHLFDSWGQGILVTVSSASTKG
292	3A978HC	KPSQTLTLTCTVSGGSISSAGYYWTWIRHHPGKGLEFIGY IYHIGTPYYPNPSLKSRLTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADT AIYYCARDYTARGRHFFDYWGQ GALVTVSSASTKG
293	3ANC3HC	QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDED D FRAHLVQWMR QAPGQRLWVGWIKPQTGQPSY AQKFQGRVTLTREVSTST VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT VSSASTKG
294	3ANC42HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFMHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTTRDTFLETVY

		MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTTLVTVS SASTKG
295	3ANC66HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYKFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVY MELRGLRFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTTLVTVS SASTKG
296	3ANC79HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCEAYGYKFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYTSAVNYSPPKYQGRVTMTRDTFLETVY MELRGLRVDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTTLVTVS SASTKG
297	3B10HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSNGSISGGYYWSWLR QFPGKGLEWIGSIHYTGRTMYNP SLMGRPALSMDTSNNQF SLKLRSVTAADTALYFCARDLQWIFVVDPWGQGTTLVTVSS ASTKG
298	3B120HC	LQQQLQVPRLSMWRVFKVAAATGAQTLTVEEPGSSVKVSCK ASGGSSTAYGYSWVRQAPGQGF EWMGRIIPFYGIITYAPK FQGRVTITADRSTSTVYME LTSLT FADTALFFCARDFGDP RNGYYFDSWDQGLWLT VSSASTKG
299	3B126HC	QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGWTFGDSVNSAITWV RQAPGQGLEWMGRFIPILGLSNYAQKFQDRV TINVDRSTN TAYMELSGLRSED TAVYYCARLITGMNAPWFY YMDVWGKG TTITVSSASTKG
300	3B129HC	FICFSVVVRLL EFGGRLVQPGGSLRLSCSASGFTFSNSAM SWVRQAPGKGLEWVSSILSSGVGTFYADSVKGRFTVSRDN SRNTLYLQMKSLRAEDTALYYCAKVQIQQLNFGVITDAGL DVWGKGTTLIVSSASTKG
301	3B142HC	QVQLGQSGTEVKKPGFSVKVSCKASGGSSTAYGYSWVRQA PGQGF EWMGRIIPFYGIITYAPKFQGRVTITADRSTSTVY ME LTSLT FADTALFFCARDFGDPRNGYYFDSWDQGLWLT V SSASTKG
302	3B154HC	QVQLVQSGGEVRKPGSSVKVPCKISGNAFSNYGVNWWRQA PGQGLEWVGRIIPVIGVAQHAPKFQGRVTITADKSTTTAY LELSSLRSDDTAVYFCAKDHGDPRTGY YFDYWGQ GALVTV SSASTKG
303	3B165HC	QVQLLQSGTEVKKPGSSVKVSCRASGWT LGNSPNSAIGWV

		RQAPGQGLEWIGRIIPILDVTNYAQKFQGRVTISADKSTN IAYMEISSLGSEDTAFYYCARVITGMTSPWYFYMDVWGEG TTVIVSSASTKG
304	3B171HC	VQSQVYLVQSGGEVKKPGSSVKVSCKASGDSFSSSVITWV RQAPGQGPWMGRIPVLGVAAYAQNIFYGRVTISADTSSN TAYMELSSSLRFEDTAVFYCARETGRGGNLALRQYFFDSWG QGTTLTVSSPSTKG
305	3B17HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLISCSATGFTFSTHAMHWVRQA PGKGGLEYVSAINSNGRSAFYADSVKGRVTISRDN SKNTLF LQMTSLRAEDTAVYYCVKGPLLRYLDSWGQGTTLTVSSAS TKG
306	3B186HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNEYMSWIRQA PGQGLEWVANIGSSDAYTIYADSVKGRFTISRDN AENTVY LQMNSLRGEDTAVYYCARIIEGYCSNSRCSNYFDPWGQ GAL VTVSSASTKG
307	3B193HC	MFLFLVAGATGVQSQVYLVFPFGPEVKKPGSSVKVSCKASG DSFTSSVITWVRQAPGQGPWMGRVIPVLGVAAYA QKFYG RVTITADTSSNTAYMEVNSLRFEDTAVYYCARETGRGGNL ALRQYFFDSWGQGTTLTVSSPSTKG
308	3B22HC	CQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCVGS GFTFSSSGMHWVRQ APGKGGLEWVAVISSDGSDEYYGDSVEGRFTISRDN SKNTL FLQLDSLEAEDSAVYYCAKTPPHYDALTGYPSSVLEFWGL GTLTVTVSSASTKG
309	3B27HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLISCSATGFTFSTHAMHWVRQA PGKGGLEYVSAINSNGRSAFYADSVKGRVTISRDN SKNTLF LQMTSLRAEDTAVYYCVKGPLLRYLDSWGQGTTLTVSSAS TKG
310	3B29HC	QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGWTFGDSVNSAITWV RQAPGQGLEWMGRFIPILGLSNYAQKFQDRVTINVDRSTN TAYMELSGLRSED TAVYYCARLITGMNAPWFYFYMDVWGKG TTITVSSASTKG
311	3B2HC	SGGRLVQPGGSLRLSCSASGFTLSNSAMSWVRQAPGKGLE WVSSILSSGVGTFYADSVKGRFTVSRDNSRNTLYLQMKSL RAEDTALYYCAKVQIQQLNFGVITDAGLDVWGKGTTLIVS SASTKG

312	3B31HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFTTYDISWVRQA PGQGLEWIGGILPDFGAPSYAQKFQDRVTITTDESSRTAY MELNSLRSEDTAIYYCARGRGDDFWSGESPSWYFDYWGGQ TQVTVSSASTKG
313	3B33HC	PLVQLEPSGVEVKKRGASVKVSCKVSGYSLTELSMHWVRQ APGKGLEWMGSFDPLDGDITIYAQKFQGRVTMTVDTSTD YMDLSSSLRFEDTAVYYCATPSKAYYYDSPNYEGDFYMDVW GKGTTVIVSSASTKG
314	3B40HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVSGSGFTFSSSGMHWVRQA PGKGLEWVAVISSDGSDEYYGDSVEGRFTISRDN SKNTLF LQLDSLEAEDSAVYYCAKTPPHYDALTGYPSSVLEFWGLG TLVTVSSASTKG
315	3B41HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLELSMHWVRQA PGKGLEWMGVFDPLEGDGVIYAEKFRGRVIMTEDTSTD TGYMELTSLRSEDTAIYYCATKAKDYYYESSDYSPIIIYMDV WGKGTTVTVSSASTKG
316	3B44HC	EVRLLSGLLVQPGGSLRLSCSASGFTFSNSALSWVRQA PGKGLEWVSSVSSGGDTFYADSVKGRFTISRDN SRNTLY LQMKSLRAEDTALYYCAKVQIQQLNFGVITDAGMDVWGKG TTVIVSSASTKG
317	3B45HC	VEEPGSSVKVSCASGGSSSTAYGYSWVRQAPGQGF EWMGRIIPFYGIITYAPKFQGRVTITADRSTSTVY MELTRLTFADTALFFCARDYGDPRNGYYFDSWDQGLW LTVSSASTKG
318	3B48HC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRISCSATGFTFSTHAMHWVRQA PGKGLEYSAINSNGRSAFYADSVKGRVTISRDN SKNTLF LQMTSLRAEDTAVYYCVKGPLLRYLDSWGQGT LTVSSASTKG
319	3B50HC	QVQLVQSGPGLVKPSETLSLTCSVSNGSISSGGYYWSWLR QFPKGLEWIGSIHYTGRTFYNPSLMGRTALSMDTS NNQFSLKVSSVTAADTALYYCARELQWMFVVD PWGQGT LTVSSASTKG
320	3B51HC	QVQLLQSGTEVKKPGSSVKVSCRASGWT LGNSPNSAIGWV RQAPGQGLEWIGRIIPILDVTNYAQKFQGRVTISADKSTN IAYMEISSLGSEDTAFYYCARVITGMTSPWYFYMDVW GEGTTVIVSSASTKG

321	3B56HC	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKVSGYSLTELSMHWVRQA PGKGLEWMGVFDPLEGDGVYVQKFRGRVIMTEDTSTD TAYMELTSLSRSEDTAIYYCATKAKDYYYESSDYS PYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKG
322	3B57HC	GSEVQLVESGAEVKKRGASVKVSCKVSGYSLTELSMHWVR QAPGKGLEWMGSFDPLDGDITIYAQKFQGRVTMTVDT STD TAYMDLSSSLRFEDTAVYYCATPSKAYYYDSPNYEGDFYMDV WGKGTTVIVSSASTKG
323	3B5HC	SVVQLVESGPGLVKPSETLSLTCSVSNGSISSGGYWSWL RQFPKGKLEWIGSIHYTGRTMYNPSLMGRPALSMDTSNNQ FSLKLRSVTAADTALYFCARDLQWIFVVD PWGQGTLVTVSSASTKG
324	3B61HC	SVDERLLEFGGRLVQPGGSLRLSCSASGFTFSNSAMSWVR QAPGKGLEWVSSILSSGVGFYADSVKGRFTVSRD NSRNTLYLQMKSLRAEDTALYYCAKVQIQQLNFGVITDAGLDVWG KGTTLIVSSASTKG
325	3B6HC	QLQLKESGPGMVKPSETLSLTCSVSGASVVSANDYWG WIRQAPGKGLECIGIILYTGSTFYNPSLQSRVTISR DPSKNHVS SLTLTSVTAADSAVYYCARIPYHSESYNNVVIGGF DVWGQGTRVTVSSASTKG
326	3B77HC	QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGWTFGDSVNSAI TWVRQAPGQGLEWMGRFIPILGLSNYAQKFQDRVT INVDRSTNTAYMELSSGLRSEDTAVYYCARLITGMNAPW FYMDVWGKGTTITVSSASTKG
327	3B79HC	QVQLGQSGTEVKKPGFSVKVSCKASGGSSTAYGYSWVRQA PGQGFEWMGRIIPFYGIITYAPKFQGRVTITADRSTSTVY MELTS LT FADTALFFCARDFGDPRNGYYFDSWDQGLWLT VSSASTKG
328	3B84HC	SQVQLVESGPGLVKPSETLSLTCSVSNGSISSGGYWSWL RQFPKGKLEWIGSIHYTGRTMYNPSLMGRPALSMDTSNNQ FSLKLSSVTAADTALYFCARDLQWIFVVD PWGQGTLVTVSSASTKG
329	3B86HC	RVHSQVQLVESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISNGGHYW NWIRQHPGKLEWIGHIYNIATTYYNPSLKS RVSISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGRWTIGARIYFDNWG

		QGALVAVSSASTKG
330	3B8HC	QVQLVQSGGEVRKPGSSVKVPCKISGNAFSNYGVNWVRQA PGQGLEWVGRIIPVIGVAQHAPKFQGRVTITADKSTTTAY LELSSLRSDDTAVYFCAKDHGDPRTGYFDYWGQALVTV SSASTKG
331	3B93HC	QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCEASGWTFGSVNSAITWVR QAPGQGLEWMGRTIPFLGISNYAQKFQGRVTITADKSTNI AYVDVTSLSQDTAVYYCARLITGMTAPWFYYMDVWGKGT TVTVSSASTKG
332	3BNC101HC	EVQLVQSGSDVKKPGTTVTISCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGQGLEWIGWINPRTGQPNHAKQLQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LIVSSASTKG
333	3BNC124HC	QSQVHLVQSGAEVKKPGSSVKVSCQASGGTFNTFAINWVR QAPGQGLEWVGGIIPVFGTASYAQKFQGRVTVTTDESRGT AYMELNSLRSEDVAVYYCARGQTDLNDDLWSDYSTPGFDY WGQGTLLTVTVSSASTKG
334	3BNC130HC	RVQLGQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGNSLTEFSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEEGETVPAQKFQKGRVTMTEDTSTNTAY MELSSLRSEDVAVYYCSTEPREMGTLTAGFEYWGQGTLLVI VSSASTKG
335	3BNC149HC	QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVFDHFMQWVR QAPMEGLEWMGWINPRGGYPSYSPTFQGRLLTFTRQPSWDD STITFHMELRGLRHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG TLVTVSSASTKG
336	3BNC177HC	LQPRVHSEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLSCLS MHWVRQAPGKGLEWMGGFDEEDGEITYAQKFQGRVSMTE TSRDTAYMELSSLRSEDVAVYYCATAPRLELGELSSGFHY WGLGTLVTVSSASTKG
337	3BNC17HC	RVQLGQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGNSLTEFSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEEGETVPAQKFQKGRVTMTEDTSTNTAY MELSSLRSEDVAVYYCSTEPREMGTLTAGFEYWGQGTLLVI VSSASTKG
338	3BNC48HC	IWAPLIAVTFVLVHCESLGTCCCCQASGGTFNTFAINWVR QAPGQGLEWVGGIIPVFGTASYAQKFQGRVTVTTDESRGT

		AYMELNSLRSED TAVYYCARGQTDLNDDLWSDYSTPGFDY WGQGLTVTVSSASTKG
339	3BNC58HC	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSVCKVSGYTLSDLSMHWVRQA PGKGLEWMGGFDEEDGEITYAQKFQGRVSMTE DTSRDTAY MELSSLRSED TAVYYCATAPRLELGELSSGFHYWGLGTLV TVSSASTKG
340	3BNC78HC	EVQLVESGAEVKKPGASVKVACKVSGKKLS DLSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDEEDGKISYERKFQGRVTMTEDTARDTAF MEMSSLRSDDTAVYFCAAAPRLDLGELSSGFHFHWGLGTLV SVSSASTKG
341	3BNC82HC	CNPRVHSEVQLVESGAEVKKPGASVKVACKVSGKKLS DLS IHWVRQAPGKGLEWMGGFDEEDGKISYERKFQGRVSMTE D TARDTAFMEMSSLRSDDTAVYFCAAAPRLDLGELSSGFHF WGLGTLTVTVSSASTKG
342	3BNC8HC	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSVCKVSGNSLTEFSIHWVRQA PGKGLEWMGGFDPEEGETVPAQKFKGRLTMTEDTSTNTAY MELSSLRSED TAVYYCSTEPREMGTLTAGFEYWGQGLTVT VSSASTKG
343	3a426hc	QVQLQESGPGLVKPSCTXSLTCSVSNGS ISSGGYYWSWLR QFPKGLEWIGSIHYTGRTMYNP SLMGRPALSM DTSNNQF SLKLSSVTAADTALYFCARDLQWIFVVD PWWGQGLTVTVSS ASTKG
344	3a515hc	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSVCKASGGTFTTYDISWVRQA PGQGLEWMGGILPDFGAPSYAQKFQDRVTIT TDESSSTAY MELNSLRSED TAIYYCARGRGGDFWSGESPSWYFDYWGQG TLVTVSSASTKG
345	3b46HC	GYSEVQLVQSGPGLVKPSQTL SLTCTVSGGSISNGGHYWN WIRQHPGKLEWIGHIYNIATTYYNP SLKSRVSISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGRWTIGARIYFDNWGQ GALVAVSSASTKG
346	3ANC32HC	QVQLVQSGADVKKPGATVTVSCKTDEDEDDFRAHLMQWMR QAPGQRLWVGWIKPQTGQPSYGQKFQGRVTLTREVSTST VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT VSSASTKG
347	3ANC3HC	QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDEDDFRAHLVQWMR

		QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVSTST VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT VSSASTKG
348	3ANC41HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
349	3ANC42HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
350	3ANC66HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYKFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLRFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
351	3ANC70HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYKFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLRFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
352	3ANC75HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
353	3ANC79HC	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCEAYGYKFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYTSAVNYSPLYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLRVDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
354	3ANC87HC	QVQLVQSGGAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRQA PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVEY MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTLVTVS SASTKG
355	3ANC8HC	QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDEDDEDFRAHLVQWMR QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVSTST VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT VSSASTKG

356	3ANC96HC	QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDEDDFRAHLVQWMR QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVSTST VFLQLRLNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT VSSASTKG
357	3B106HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVI VSSASTKG
358	3B16HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPCQFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTK
359	3B180HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPCQFQGRVSLTRQASWDFDT ISFYMDLKALRLDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTKG
360	3B183HC	QVRLQLSGAAVTKPGASVRVSCEASGYEIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS YSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGSQVT VSSASTKG
361	3B191HC	QVRLQLSGAAVTKPGASVRVSCEASGYEIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS YSFYMDLKALRSDDTGVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTKG
362	3B21HC	QVRLQLSGAAVTKPGASVRVSCEASGYEIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS YSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTKG
363	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGPQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTKG
364	3BBM60	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYRDFDVWGSGTQVT

		VSSASTKG
365	3BBM60	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYSIHWWRQA PGQGLQWVGWINPQTGQPNIPRPFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLEALRSDDTAVYFCARQRSYWD F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
366	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLEALRSDDTAVYFCARQRSYWD F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
367	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWD F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
368	3BBM60	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT YSFYMGLKAVRSDDTAIYFCARQRSDFW D F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
369	3BBM60	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWD F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
370	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISGHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWD F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
371	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNIPRQFQGRISLTRQASGDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F G V W G S G T Q V T VSSASTKG
372	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDIDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWD F D V W G S G T Q V T VSSASTKG
373	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT

		FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDFFDVWGSGTQVT VSSASTKG
374	3BBM60	QVHLSHSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDFFDVWGSGTQVT VSSASTKG
375	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDFFDVWGSGTQVT VSSASTKG
376	3BBM60	QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDFFDVWGSGTQVT VSSASTKG
377	3BBM60	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDFFDVWGSGTQVT VSSASTKG
378	3BNC101HC	EVQLVQSGSDVKKPGTTVTISCKADEDEDDEFTAYNYFMHW VRQAPGQGLEWIGWINPRTGQPNHAKQLQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LIVSSASTKG
379	3BNC102HC	QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHFMQWVR QAPGQGLEWMGWINPRGGYPSYSPRFQGRLTFTTRQPSWDD SSVTFHMELRGLRHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG TLVTVSSASTKG
380	3BNC104HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
381	3BNC105HC	HVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRLDDTAIYFCARQRSYWDFFDVWGSGTQVT VSSASTKG
382	3BNC106HC	VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYNYFMHW

		VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
383	3BNC107HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDYLIHWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFEEILF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGGGSQVLVSSA STKG
384	3BNC108HC	QVQLVQSGTAVKKPGASVRVSCQASGYTFTDYFIYWWRQA PGQGLEWLWINPRTSQPSYPYRFQGRVTLTRDIFEEMLY MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSQTQIIIVSSA STKG
385	3BNC10HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
386	3BNC114HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
387	3BNC117HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVWGSQTQVT VSSASTKG
388	3BNC126HC	QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHFMQWVR QAPGQGLEWMGWINPRGGYPSYSPTFQGRLTFTTRQPSWDD STITFHMELRGLGHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG TLVTVSSASTKG
389	3BNC127HC	EVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGQGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
390	3BNC134HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFQEILF MNLRLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSQSQILVSSA STKG

391	3BNC140HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
392	3BNC141HC	VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
393	3BNC142HC	QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVTLTRDTFEEIHF MDLRGLRYDDTATYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVSVSSA STKG
394	3BNC148HC	QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSRGRGTS LTVSSASTKG
395	3BNC149HC	QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHFMQWVR QAPMEGLEWMGWINPRGGYPSYSPTFQGRLTFTTRQPSWDD STITFHMELRGLRHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG TLVTVSSASTKG
396	3BNC151HC	QVQLVQSGATLKKPGASVRISCQAYGYKFTDHLIHWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYAYKFQGRVSLTRDTFEEILF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDLDVWGGGTQLLVSSA STKG
397	3BNC153HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCLTYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA STKG
398	3BNC156HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGGGSQVIVSSA STKG
399	3BNC158HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA

		STKG
400	3BNC159HC	QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQTYGYKFTDHLIHWWRQA PGQGLEWIGWIKPDTGQPSYSSRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCFDVGSGSQVLVSSA STKG
401	3BNC15HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCFDVGSGSQVLVSSA STKG
402	3BNC173HC	QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
403	3BNC175HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
404	3BNC176HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKGLRSDDTAIYFCARQRSYWDVFDVGSGTQVT VSSASTKG
405	3BNC181HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYDYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
406	3BNC186HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
407	3BNC18HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDEFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
408	3BNC193HC	QVQLVQSGTAVKKPGASVRVSCQASGYTFTDYFIYWWWRQA PGQGLEWLWINPRTSQPSYPYRFQGRVTLTRDIFEEMLY

		MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSGTQIIIVSSA STKG
409	3BNC196HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPN NPRQFQGRISLTRQASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQ RSDYWDFDVWGSGTQVT VSSASTKG
410	3BNC20HC	QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
411	3BNC29HC	VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
412	3BNC31HC	QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVLVSSA STKG
413	3BNC33HC	VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
414	3BNC42HC	QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQAYGYKFTDYLIHWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVTLTRDTFEEILF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA STKGA
415	3BNC44HC	EVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
416	3BNC45HC	VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
417	3BNC53HC	QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA

		PGQGLEWIGWIKPETGQPSYAYKFQGRVTLTRDTFEEIHF MDLRGVRNDDTATYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA STKG
418	3BNC54HC	EVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
419	3BNC55HC	QVQLVQSGTAVKRPGASVRVSCQASGYTFTDYFIYWWRQA PGQGLEWLWINPLTSQPSYPSRFQGRLLTLTRDTFDEMLY MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSGTQIIIVSSA STKG
420	3BNC59HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
421	3BNC60HC	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT YSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDFWDFDVWGSGTQVT VSSASTKG
422	3BNC62HC	QVRLLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYEIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS YSFYMDLKALRSDDTGVYFCARQRSYDWDFDVWGSGTQVT VSSASTKG
423	3BNC64HC	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT YSFYMDLKALRSDDTAIYFCARQRSDFWDFDVWGSGTQVT VSSASTKG
424	3BNC65HC	QVQLLPFGGAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPCQFQGRVSLTRPASWDFDT ISFYMDLKALRLDDTAVYFCARQRSYDWDFDVWGSGTQVT VSSASTKG
425	3BNC66HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIAF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHTDYCVFDVWGSGSQIIIVSSA STKG

426	3BNC6HC	QVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
427	3BNC72HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWMGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA STKG
428	3BNC75HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VYSASTKG
429	3BNC79HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT ISFYMDLKALRLDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTKG
430	3BNC81HC	RQVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQ APGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFQEIL FMDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQILVSS ASTKG
431	3BNC84HC	QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFQEILF MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA STKG
432	3BNC86HC	QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTNLRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
433	3BNC87HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWD F DVWGSGTQVT VSSASTKG
434	3BNC89HC	QVQLVQSGTAVKRPGASVRVSCQASGYTFIDHFIYWWRQA PGQGLEWLWINPLTSQPSYPSRFQGRLLTLTRDTFDEMLY MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSGTQIIIVSSA

		STKG
435	3BNC91HC	QVQLLQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPQTGQPNIPRPFQGRVTLTRHASWDFDT FSFYMDLKALRSDDTAIYFCARRRSYCDFDVWGSNGTHVT VSSASTKG
436	3BNC92HC	EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
437	3BNC94HC	QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST STVFMKLTLNRLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS LTVSSASTKG
438	3BNC95HC	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRLFQGRVSLTRHASWDFDT FSFYMDLKAVRSDDTAVYFCARQRSYWDFFDVWGSQTQVT VSSASTKG

Таблица В

SSEQ ID NO:	Антитело	Аминокислотная последовательность легкой цепи
439	8ANC131KC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFFVWYQQKRGQ APRLLIHAPSGRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF AIYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
440	8ANC134KC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFFVWYQQKGGQ APRLLIHGPTDRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF ALYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
441	8ANC13KC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFFVWYQQKRGQ APRLLIHGPSHRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF AIYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
442	8ANC45KC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNFFVWYQQKRGQ APRLLIYGPSNRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF ALYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
443	8ANC50KC	EIVLTQSPTTSLSPGERATLSCRASQGVNLVWYQQKRGQ

		APRLLIYGPSDRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF ALYYCQEYSSTPYNFGTGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
444	8ANC88KC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFVWVYQQKRGQ APRLLIHAPSDRAPGVPDRFSARGSGTDFSLVISSVEPDDF AIYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
445	8anc182kc	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNFVWVYQQKRGQ APRLLIYGPSDRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF ALYYCQEYSSTPYNFGTGTRVDRKRTVAAP
446	8anc192kc	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNFVWVYQQKRGQ APRLLIYGNSDRVPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF ALYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAA
447	8ANC14KC	SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSINNYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGGGSGTDFTLTISSELEPE DFAVYYCQQRANWRLLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQ
448	8ANC16KC	EIVMTQSPDTLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATAVPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED SAVYYCQQYYQWLSYTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQ
449	8ANC195KC	DIQMTQSPSTLAASIGGTVRVSCRASQSITGNWVAWYQQRP GKAPRLLIYRGAALLGGVPSRFSGSAAGTDFTLTIGNLQAE DFGTFYCQQYDTPGTFGQGKVEVKRTVAAPSVFIFPPSD EQ
450	8ANC24KC	SEIVMTQSPATLSMSPGERATLSCRASLSVNTNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSE DFALYYCQQYNHWPQTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQK
451	8ANC5KC	DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCQASQDINNFLNWYQQKPG KAPRLLIYDASNLESGVSSRFSGSRSGTDFTLTISLLPED IATYSCQQYSNLPYTFSGQKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE Q
452	12a12kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAGQGIGSSLQWYQQKPG KAPKLLVHGASNLHRGVPSRFSGSGFHTTFSLTISGLQRDD FATYFCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
453	12a13kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAGQGIGSSLQWYQQKPG

		KAPKLLVHGASNLHRGVPSRFSGSGFHNTTFSLTISGLQRDD FATYFCAVVEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
454	12a16kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQGIGSSLQWYQQKPG RAPNLLVHGASKLHRGVPSRFSGSGFHNTTFSLTISGLQRDD FATYFCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
455	12a1kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSINCQAGQGLGSSLNWYQQKPG RAPKLLVHGASNLQRGVPSRFSGSGFHNTTFTLTISSLQPDD VATYFCAAFQWFGPGTKVEIKRT
456	12a20kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSIHCQAGQGIGSSLNWYQQKPG RAPRLLVHGASNLQRGVPSRFSGSGFHNTTFTLTISSLQPDD VATYWCAALEFFGPGTKVEI
457	12a21kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITINCQAGQGIGSSLNWYQQKPG RAPKLLVHGASNLQRGVPSRFSGSGFHNTTFTLTISSLQPDD VATYFCAVFQWFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
458	12a22kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQAGQGIGSSLNWYQQKPG RAPKLLVYGASNLQRGVPSRFSGSGFHNTTFTLTISSLQPED FATYFCSVYEFLGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
459	12a23kc	DIQMTQSPSSLSVSVGDRVSITCRATQGIGNSLNWYQQKPG KAPKVLIIYGTTKLHGGVPSRFSGGSGSTGTLTIDSLQPED IATYFCQLFEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
460	12a27kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQGIGSSLQWYQQKPG RAPNLLVHGASNLHRGVPSRFSGSGFHNTTFSLTISGLQRDD FATYFCAVLEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
461	12a46kc	DIQMTQSPSSLPASVGDTVTITCQAGQGIGSSLQWYQQRPG RAPNLLVYDASNLQRGVPSRFTGTGFHNTTFTLTIRGLRPED FGTYFCASLEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
462	12a55kc	YIQMTQSPSSLSASIGDRVITITCQAGQGIGSSLNWYQQKPG KAPKLLVHGASNLQRGVSSRFSGSGFHNTTFTLTISSLRPED VGTYFCEVYEFIGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
463	12a56kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSINCQAGQGIGSSLNWYQQKRG KAPKLLVHGASTLQRGVPSRFSGSGFHNTTFTLTISSLQPDD VATYFCESFQWFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
464	12a6kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQGIGSSLQWYQQKPG RAPKLLVHGASNLHRGVPSRFSGSGFHNTSFTLTISSLQPDD VATYFCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ

465	12a7kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSIHCQAGQGIGSSSLKWYQQKSG RAPRLLVHGASNLQRGVPSRFSGSGFHTTFTLTISLQPD VATYWCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
466	LSSB2339LC	QSVLTQPPSASGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNYVYWRQFP GTAPNLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDSDGSVRLFGGGTTTLTVLSQPKAAPSVTLFP PSNGGR
467	LSSB2351LC	QSALTQTPSVSGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNYVYWRQFP GAAPKLLIRRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRLD DEAYYFCATYDSGWSIRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
468	LSSB2364LC	SQAVVTQPPSVSGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNLVYWKQF PGTAPKLLIRRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRP DDEAFYFCATYDSHGSIRLFGGGTLLTVLSQPKAAPSVTLF PP
469	LSSB2367LC	QTVVTQPPSASGTPGQRTVISCSSGGGSNIGGNLVSQYQHFP GAAPKLLIYRNDQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLTISGLRSD DEATYFCAAYDCTLSLRLFGGGTTLNVLQPKAAPSVTLFP PSSEEL
470	LSSB2490LC	QSALTQPPSVSGTPGQNVTVISCSSGGGSNVGGNLVSQYQHFP GAAPKLLIHRDNQRPSPGVPDRFSLKSGNSASLAISGPRSD DEAFYFCAVYDSSLSLGLFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
471	LSSB2530LC	QSALTQPPSASGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNYVYWRQFP GTAPTLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEGFYFCATYDSDGSIRLFGGGTALTIVLSQPKAAPSVTLFP PSSEELK
472	LSSB2554LC	NFMLTQAPSASGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNYVYWRQYP GTAPKLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISELRPD DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTALTIVLSQPKAAPSV
473	LSSB2586LC	NFMLTQPPSASGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNYVYWRQFP GTAPNLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTTTLTVLSQPKAAPSVTLFP P
474	LSSB2612LC	QSVLTQPPSASGAPGQRTVISCSSGGPSNVGGNYVYWRQFP

		GTAPKLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDS DGSIRLFGGGTALT VLSQPKAAP S
475	LSSB2640LC	QLVLTQPPSVSGTPGQNV TISCSGGGSHVGGNLVSWYQHFP GAAPKLLIHRDNQRPSPGVPDRFSALKSGNSASLAISGLRSD DEAFYFCAVYDSSL SLGLFGGGTKLT VLSQPKAAP SVT
476	LSSB2644LC	RTVVTQPPSVSGAPGQ RVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDSSLSGSGVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTL FPPSSEEL
477	LSSB2666LC	QSALTQPPSASGAPGQ RVTISCSGGPSNVGGNYVYWYRQFP GTAPKLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEALYFCATYDS DGSIRLFGGGTALT VLSQPKAAP SVTLFP PGWEE
478	LSSB2680LC	QPVL TQPPSASGAPGQ RVTISCSGGPSNVGGNYVYWYRQFP GTAPNLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAITGLRPD DEAFYFCATYDS DGSIRLFGGGTALT VLSQPKAAP SVTLFP P
479	LSSB2683LC	QSALTQPPSASGAPGQ RVTISCSGGPSNVGGNYVYWYRQFP GTAPNLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDS DGSIRLFGGGTTLTVLSQPKAAP SVTLF
480	LSSB344LC	QSALTQTPSVSGAPGQ RVTISCSGGPSNVGGNYVYWYQQFP GAAPKLLIRRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRLD DEAYYFCATYDSGWSIRLFGGGTRLTVLSQPKAAP SVTLFP PSSEEL
481	LSSNEC107LC	QLVLTQPPSVSATPGQTV TISCSGSGSNVGGNHVYWYRQLP GAAPTLVISKTDHRPSRVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD DEAAYFCATYDTGLSLRLFGGGTRLAVLSQPKAAP SVTLFP PSSEEL
482	LSSNEC108LC	QSALTQPPATSGTPGQ RVTISCSGGGSNVGGNLVSWYQQFP GAAPKLILHRDQRPSPGVPDRFSASKSGTSASLTISGLRSD DEATYFCAAFDSALS LPLFGGGTKLT VLSQPKAAP SVTLFP PSSEEL
483	LSSNEC117LC	QSVLTQVLSVSGTPGQ RVIIISCSGTSSNVGGNLVSWYQHLP GAAPRLLIHRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLVISGLRSD DEADYFCGAYDSTFSLPVFGGGTRLTVLSQPKAAP SVTLFP

		PSSEEL
484	LSSNEC118LC	NFMLTQPPSVSATPGQTVTISCSGSGSNVGGNHVYWRQLP GAAPTLVISKTDHRPSRVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD DEAVYFCATYDTGLSLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTQFP PSSEE
485	LSSNEC122LC	QSALTQPPSVSATPGQTVTISCSGSGSNVGGNHVYWRQLP GAAPTLLISKTNHRPSQVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEADYFCGTYDTSLSLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
486	LSSNEC24LC	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGGGSNIGGNLVSQYQHFP GTAPKLLIYRNDQRPSPGVDRFSGSKSGTSASLTISGLRSD DEATYFCAAYDSSLRLFGGGTTLNVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
487	LSSNEC2LC	QSALTQPPSVSGTPGQNVVTISCSGGGSDVGGNLVSQYQHFP GAAPKLLIHRDNQRPSPGVDRFSALKSGNSASLAISGLRSD DEAFYFCAVYDSSLRLGLFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
488	LSSNEC33LC	QAVVTQPPSVSATPGQTVTISCSGSGSNVGGNHVYWRQLP GAAPTLLISKTNRRPSQVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD DEADYFCATYDSDLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
489	LSSNEC46LC	QSALTQPPAASGAPGQRVTISCSGGGSNVGGNLVSQYQQFP GAAPKLILHRDGQRPSPGVDRFSASKSGTSASLTISGLRSD DEATYFCAAYDSAVSLPVFGGGTKLTVLSQPKAAPLVT
490	LSSNEC48LC	NFMLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGGSNIGGNLVSQYQHFP GAAPKLLIYRNDQRPSPGVDRFSGSKSGTSASLAISGLRSD DKATYFCAAYDSTLSLRLFGGGTTLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEE
491	LSSNEC52LC	QSVLTQVLSVSGTPGQRVVIISCSGTSSNVGGNLVSQYQHLP GAAPRLLIHRDDQRPSPGVDRFSGSKSGNSASLVISGLRSD DEADYFCAAYDSTFSLPVFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSE
492	LSSNEC56LC	QSALTQPPSVSATPGQTVTISCSGSGSNVGGNHVYWRQLP GAAPTLLISKTDHRPSRVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAIYFCATYDTGLSLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP

		PSSEEL
493	LSSNEC60LC	QSALTRTPSVSGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWYQQFP GAAPKLLIRRDDQRPSPGVPDRFSGSGKSGNSASLAISGLRLD DEAYYFCATYDSGWSIRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
494	LSSNEC70LC	QSALTQAPSASGTPGQRTVITSCSGGGSNIGGNLVSQYQHFP GAAPKLLIYRNDQRPSPGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSD DEATYFCAAYDSTLSLRLFGGGTTLAVLSQPKA
495	LSSNEC72LC	NFMLTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNLVYWKQFP GTAPKLLIRRDDQRPSPGVPDRFSGSGKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDSHGSIRLFGGGTLLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
496	LSSNEC7LC	QLVLTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNLVYWKQFP GTAPKLLIRRDDQRPSPGVPDRFSGSGKSGNSASLTISGLRPD DEAFYFCATYDSQGSTRLFGGGTVLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
497	LSSNEC89LC	QSALTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWYRQFP GTAPKLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDSQGSFRVFGGGTALTIVLSQPKAAPSVTLYP PSSEE
498	LSSNEC94LC	NFMLTQPPSASGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWYRQFP GTAPNLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTTLTVLSQPKAAPSVTLFP PSSEEL
499	LSSNEC9LC	QVLSVSGTPGQRVIIISCSGTSSNVGGNLVSQYQHLPGAAPR LLIHRDDQRPSPGVPDRFSGSGKSGNSASLVISGLRSDDEADY FCAAYDSTFSLPVFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLYAPSSEE
500	LSSB2066KC	PVTLSASVGDRVTITCRASEDISKYNWYQHKPGKAPKLLI YTASSLETGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPDDEFATYYCQ QSYTSSVTFGQGTRVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
501	LSSB2080KC	PATLAVSPGERATISCKSSQNLLYSANNQHSLAWYQQRPQG PPKLLLYWASTRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQAEDV AVYYCQQYYSPPTFGQGTKVEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQ L
502	LSSB2133KC	TLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYA

		ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFVTTYCQQT YSNPRMFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
503	LSSB2182KC	KAPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSDLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATAIPARFSGSGSGTDFTLTSSISLEPEDFAVYF CQQRYSKITFGQGTRLEIQRTVAAPSVFIFPPSDEQ
504	LSSB331KC	RGPVTLAVSLGERATITCKSSQSVLVHSNNKNYLSWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPERFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCHQYFSTPRFTFGQGTKVEIKGTVAAPSVFIFPPSD EQL
505	3A124KC	SEIVLTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSLSSSLAWYQQKP GQAPRLLIYDTS DRATGIPARFSGRSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQRSNWAITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
506	3A125KC	EIVLTQSPGTLSSLSPGEXATLSCRASQTISNNYLXWYQQKA GQAPRLLIYGASSGATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGLSPWTFGRGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
507	3A140LC	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYRQH PGKAPKLMINDVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCCSYAGTYSYVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFP PSSEEL
508	3A144KC	APVTLASVGDVTITCRASQPIATFLNWXHKPGQAPKLL IYAASFQRGAPSRYSGSGSGTDFTLTINSLQPEDLATYYC QQTFTDPVTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
509	3A160KC	DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWYQQKPG KVPRLLIYAASRLQSGVTSRFSGSGSGTEFTLTISLLPED AAVYFCQKYDTPMTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
510	3A18KC	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCRANQHRSFLNWXQQTG KAPKLLIYAASLTQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLERED LATYYCQQTYTSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
511	3A204KC	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYATSSLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS D
512	3A228KC	LSVSLGERATINCKSSQSILYSSDKKNYLAWYQQKIGQPPK LLLYWASTRESGIPDRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDVAVY YCQQYYISPFTFGPGTKVDLKRTVAAPSVFIFPPSD

513	3A233LC	NFMLTQPASVSGSPGQSITLSCTGTTS DVRDSNFVSWYQQV PGKAPKLIIYDVSARPSGV SFRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEALYYCSSFTPTNTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT
514	3A244LC	SQSVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGPSTGAVTSGFYPHWFQQ KPGQAPRALIYSTSNKYSWTPARFSGSLLGGKAVLTLSDVQ PDDEAEYYCLLLLLYYGGPWIFGGGTKLTVLVS
515	3A255LC	QAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGFYPHWFQQK PGQAPRALIYSTSNRYSWTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQP EDEAEYYCLLLPYGGPWIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEEL
516	3A296KC	EIVMTQSPATLSVSPGDRATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPATFSGSGFATEFTLTISSLQSED FAVYYCQQYNNWPPAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
517	3A334LC	QSVLTQPPSASGSPGQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQP PGKAPKVIIYEVS KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQA EDEADYYCSSYAGSNNFVFGTGTEVTVVGQPKANPTVTLFP PSSEELL
518	3A366KC	SLSASVGDRVTITCRASESISFYLNWYQQKPGKAPELLIFA TSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQLEDFATYYCQQS SSTPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
519	3A384KC	DIQMTQSPSSLSAYVGDRVTITCRASQNINTYLNWYQQRPG KAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLETED FAVYYCQQTYRSVTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
520	3A419KC	LSAYVGDRVTITCRASQNINTYLNWYQQRPGKAPKLLIYAA STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLETEDFAVYYCQQTY SSVTFGQGTKLETRRTVAAPSVFIFPPSD
521	3A461KC	SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PVQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGT LHPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SD
522	3A474KC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSNYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLSISRLEPE DIAVYYCHQYGSSQRFQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
523	3A518KC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SRYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED

		FATYYCQQSSSKPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
524	3A539LC	NFMLTQPASVSGSPGQSITISCSGTGSDIGVYNYVSWYQQH PGKAPRLMIYDVTNRPSGVSNRFSGSKSGFTASLTISGLQG DDEADYYCSSYSSTNTYVFGTGTHVTVLGQPKANPTVTLFP PSSEEL
525	3A576LC	QSALTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSYHNIGSNAVNWYQQLP GTAPKLLIYSNDQRPSPGVDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE DEADYYCAAWDDSLHVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFPPS SEEL
526	3A613LC	QSALTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSYHNIGSNAVNWYQQLP GTAPKLLIYSNDQRPSPGVDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE DEADYYCAAWDDSLHVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFPPS SEEL
527	3A64KC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITTYLAWLQQKPG KAPKSLIYSASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPED FATYYCQQYNYYPITFGLGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
528	3A650KC	IILFLVATATGSWAQSALTQPRSVSGSLGQSVTISCTGSSS DVGRYNYVSWYQHHPGKAPKLMISDVNKRPSGVDRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDETDYYCCSYAGSYIWVFGG
529	3A67KC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDTDFTLTISSELEPED FAVYYCQQRGIWPLQITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS DE
530	3A779KC	LSASVGDRVITITCRASQSIDRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLHTDVPSRFSGSGAGTYFTLTITSLQPEDFATYYCQQSH SPSFGQESYSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
531	3A816KC	VTLSLSPGERATLSCRASQTISNNYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSGATGLPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCH QYALSPWTFGRGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
532	3A869KC	IILFLVATATGVHSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQ SIDRYLNWYQHKPGKAPKLLIYAASNLTHTDVPSRFSGSGAG TYFTLTITSLQPEDFATYYCQQSHSPSFGQESYSIAFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
533	3A93LC	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTNSDVGYSYVSWFQQHP GKVPKLLIYDVSRSSGVSNRFSGSRSGNTASLTISGLRAE

		DEADYYCGSFTTSLTLVFGGGTKLAVLVSPS
534	3a426kc	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSRYLAWYQQKP GQAPRLIIYDASSRASGIPDRFSGSGSETDFTLTITRLEPE DFAVYYCQLYGTSPKFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS D
535	3a515kc	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSHGDTYLKCF QQRPGQSPRRPIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGV
536	3b129kc	GPATLSVSPGERATLSCRASQSLRNNLAWYQQKTGQSPRLL IYAVSTRATGIPPRFSGGGSGTEFTLTIDSLQSEDFAVYFC QQYDSPQWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
537	3b1711c	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSNDVGGQNFVSWYQQH PGTAPQLLIYDVTNRPAVSSRFSGSKSGNTASLTISGLRT EDEADYYCASFTILNGVDYVFGTGTKVTVLLSPSQPYL
538	3b27kc	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAGQSVSSDLAWYQHKPG QAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQHRTNWPPSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS D
539	3b41kc	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLSISRLEPE DFAVYYCQQYGTSSCTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF
540	3b45kc	EIVLTQSPGTLSSLSPGDRAALSCRASETLSGNSLAWYQQKR GQPPRLLIFAASSRATGIPERFSGGGSGTDFTLTITRLEPE DFAVYFCQQYVDAPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
541	3b46kc	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNNLAWYQQKP GQAPRLMSGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYHCQQYGSSPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
542	3b571c	QSVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH PGKAPKTMIFDVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGRNTFYVFGTGTTVTVQVSPSQPPP
543	3b8kc	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYAQKPG QAPRLIIYGASSRASAIIPDRFRGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQYDDAPITFGHGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
544	3BNC55KC	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCQTSAGYLNWYQQRRGRAP KLLMYDGSRLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT

		YYCQVYEFFGPGTRLDLKSTVAA
545	3BNC60KC	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITTCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAA
546	3anc3kc	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASRDTDNSLTWYQQKPG RPPKLLIYHVNLGPGVPSRFSGSASSATQSTLIISDFQPD DVATYFCQNYEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
547	3b106kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITTCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
548	3b16kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITTCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
549	3b180kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTFITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRGWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
550	3b183kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITTCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
551	3b191kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITTCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
552	3b21kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITTCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
553	3bnc102kc	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGISNSLNWYQQKPG KAPRLLIYGTSTLQRGVPSRFSGSGSGTRFTVTINSLQPED IATYFCQHNEFFGRGKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
554	3bnc104kc	DIQMTQSPSSLSASIGDRVNITCQASRDTGSALNWYQQKVG RPPRLLISAVSNLGAGVPSRFSGRRSQTSTLTINTLQPED IATYFCQHYEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
555	3bnc105kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTFITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSRLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
556	3bnc107kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITTCQTNKGYLNWYQQRGRAP

		KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
557	3bnc108kc	DIQMTQSPSSLSARVGDKVTITYQTSAGYLNWYQQRGRAP KLLMYDGSRLVTGAPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
558	3bnc117kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSGLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
559	3bnc134kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTINCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
560	3bnc142kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCHTNKGYNWYQQRGRAP KLLMFDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEVFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
561	3bnc151kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
562	3bnc153kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRLSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
563	3bnc156kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRLSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
564	3bnc158kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRLSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
565	3bnc159kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
566	3bnc15kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRLSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
567	3bnc176kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSGLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLAEDIATY FCQVYEFVAVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD

568	3bnc193kc	DIQMTQSPSSLSARVGDKVTITCQTSAGYLNWYQQRGRAP KLLMYDGSRLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
569	3bnc196kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLMYDGSTLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
570	3bnc31kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITITCQTNKGYLNWYQQRGRAP KLLMCDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
571	3bnc42kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITITCQTTKGYLNWYQQRGRAP KLLMFDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDLAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
572	3bnc53kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITITCHTNKGYLNWYQQRGRAP KLLMFDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEVFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
573	3bnc62kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
574	3bnc65kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTFITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
575	3bnc66kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITITCQTNKGYLNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRSLSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
576	3bnc75kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
577	3bnc79kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTFITCQANGYLNWYQQRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
578	3bnc81kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITINCQTNKGYLNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSD
579	3bnc84kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITINCQTNKGYLNWYQQRGRAP KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT

		YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
580	3bnc87kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITTCQANGYLNWYQRRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
581	3bnc89kc	DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCQTSAGYLNWYQRRGRAP KLLMYDGSRLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDVAT YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
582	3bnc91kc	DIQMTQSPSSLSARVGDTVITTCQANGYLNWYQRRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD
583	3bnc95kc	DIQMTQSPSSLSASVGDTVITTCQANGYLNWYQRRGKAPK LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD

Таблица 1		
Прямые праймеры лидерной последовательности		
VH1 LEADER-A	ATGGACTGGACCTGGAGGAT	SEQ ID NO:591
VH1 LEADER-B	ATGGACTGGACCTGGAGCAT	SEQ ID NO:592
VH1 LEADER-C	ATGGACTGGACCTGGACAAT	SEQ ID NO:593
VH1 LEADER-D	GGCCTTCTCTTTGTGGTGGC	SEQ ID NO:594
VH1 LEADER-E	ATGGACTGGACCTGGAGGGT	SEQ ID NO:595
VH1 LEADER-F	ATGGACTGGATTTGGAGGAT	SEQ ID NO:596
VH1 LEADER-G	AGGTTCTCTTTGTGGTGGCAG	SEQ ID NO:597
VH3 LEADER-A	TAAAAGGTGTCCAGTGT	SEQ ID NO:598
VH3 LEADER-B	TAAGAGGTGTCCAGTGT	SEQ ID NO:599
VH3 LEADER-C	TAGAAGGTGTCCAGTGT	SEQ ID NO:600
VH3 LEADER-D	GCTATTTTTTAAAGGTGTCCAGTGT	SEQ ID NO:601
VH3 LEADER-E	TACAAGGTGTCCAGTGT	SEQ ID NO:602
VH3 LEADER-F	TTAAAGCTGTCCAGTGT	SEQ ID NO:603
VH4 LEADER-A	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCC	SEQ ID NO:604
VH4 LEADER-B	ATGAAACACCTGTTTCTT	SEQ ID NO:605
VH4 LEADER-C	ATGAAGCACCTGTGGTTCTT	SEQ ID NO:606
VH4 LEADER-D	ATGAAACATCTGTGGTTCTT	SEQ ID NO:607

VH5 LEADER-A	TTCTCCAAGGAGTCTGT	SEQ ID NO: 608
VH5 LEADER-B	CCTCCACAGTGAGAGTCTG	SEQ ID NO: 609
VH6 LEADER-A	ATGTCTGTCTCCTTCCTCATC	SEQ ID NO: 610
VH7 LEADER-A	GGCAGCAGCAACAGGTGCCCA	SEQ ID NO: 611
Обратные праймеры константной области		
3' C γ CH1 (гамма)	GGAAGGTGTGCACGCCGCTGGTC	SEQ ID NO: 612
3' IgG (внутренний)	GTTCGGGGAAGTAGTCCTTGAC	SEQ ID NO: 613

Таблица 2

	Пол	Клада	Год рождения	Год диагноза	CD4+ Т кл/мкл	Копии вируса/мл	Клинический статус
pt1	Мужской	B	1948	1985	354	4722	нонпрогрессор
pt3	Мужской	B	1965	2002	427	880	нонпрогрессор
pt8	Мужской	B	1962	1989	580	<50	отборный контролер
pt12	Мужской	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Таблица 3А

Название АТ	VH	D	JH	(-)	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO
3BNC4	1-2	7-27	2/6	3	R H S D Y C D F D V	614
3BNC23	1-2	6-25/3-3	2/6	3	Q R S D F W D F D V	615
3BNC42	1-2	7-27	2/6	3	R H S D Y C D F D V	616
3BNC53	1-2	3-3	2/6	3	R H S D Y C D F D V	617
3BNC55	1-2	3-3/6-19/5-12	2/6	3	R H S D Y C D F D I	618
3BNC62	1-2	6-25/6-13/6-6	2/6	3	Q R S D Y W D F D V	619

3BNC65	1-2	6-25/6-6	2/6	3	QRSDYWDFDV	620
3BNC66	1-2	7-27	2/6	3	RHTDYCDFDV	621
3BNC72	1-2	7-27	2/6	3	RHSDYCDFDV	622
3BNC79	1-2	6-25/6-6	2/6	3	QRSDYWDFDV	623
3BNC81	1-2	7-27	2/6	3	RHSDYCDFDV	624
3BNC89	1-2	3-3/6-19/5-12	2/6	3	RHSDYCDFDI	625
3BNC91	1-2	2-21/6-25	2/6	3	RRSDYCDFDV	626
3BNC95	1-2	6-25/2-8	2/6	3	QRSDYWDFDV	627
3BNC105	1-2	6-6/6-25	2/6	3	QRSDYWDFDV	628
3BNC107	1-2	7-27/3-3	2/6	3	RHSDYCDFDV	629
3BNC108	1-2	3-3/6-19/6-25	2/6	3	RHSDYCDFDI	630
3BNC117	1-2	6-25/2-8	2/6	3	QRSDYWDFDV	631
3BNC134	1-2	7-27	2/6	3	RHSDYCDFDV	632
3BNC142	1-2	3-3	2/6	3	RHSDYCDFDV	633
3BNC151	1-2	7-27/4-17/3-3	2/6	3	RHSDYCDLDV	634
3BNC156	1-2	3-3/7-27	2/6	3	RHSDYCDFDV	635
3BNC159	1-2	7-27	2/6	3	RHSDYCDFDV	636
3BNC176	1-2	6-25/6-6	2/6	3	QRSDYWDFDV	637
3BNC196	1-2	6-25/6-6/6-13	2/6	3	QRSDYWDFDV	638
3BNC6	1-2	3-16/1-7	2	1	PLRGGDTWHYH S	639
3BNC101	1-2	1-7/3-16	2	1	PLRGGDTWHYH S	640
3BNC102	1-2	3-22/1-26/1-20	2	3	PHSPDDAWSLD V	641
3BNC126	1-2	3-22/1-26/1-20	2	3	PHSPDDAWSLD V	642
3BNC149	1-2	3-22/1-26/1-20	2	3	PHSPDDAWSLD V	643
3ANC3	1-2	2-21/2-15	1/2	1	PRGGRDNWSFH V	644
3ANC42	1-2	ND	2	2	PKSGRDYWSFD L	645
3BNC3	1-69	5-5/5-18/5-24	3	2	ATGYSYGYLDA	646

					FDI	
3BNC8	1-24	5-24/4-17	4	3	EPREMGTLTAG FEY	647
3BNC48	1-69	3-3	4	5	GQTDLNDDLWS DYSTPGFDY	648
3ANC38	1-69	3-3	4	5	GQTDLNDDFWS EYSTPGFDY	649
3BNC49	1-69	3-22/6-19/5-12	6	3	GEFDSSGF DYE SWYPYYMDV	650
3BNC58	1-24	3-16/3-10	4/5	2	APRLELGELSSG FHY	651
3BNC78	1-24		4/5	2	APRLDLGELSS GFHF	652
3BNC78	1-24		4/5	2	APRLDLGELSS GFHF	653
3BNC71	1-24	1-24	4/5	3	DNPLLQSGEFSS SLDN	654
3BNC71	1-24	1-24	4/5	3	DNPLLQSGEFSS SLEN	655
3BNC144	1-69	3-9/5-5	4	3	AQGDILTEGYF DY	656

Таблица 3А продолжение

Название АТ	(+)	Длина	Мутации ТЦ	Набор праймеров	k/l	Vk/l	Jk/l	(-)
3BNC4	1	10	72	новый	k	1D-33	3	1
3BNC23	1	10	79	новый	k	1D-33	3	1
3BNC42	2	10	69	новый	k	1D-33	3	1
3BNC53	2	10	74	новый	k	1D-33	3	1
3BNC55	2	10	64	новый	k	1D-33	1/3	1
3BNC62	1	10	81	новый	k	1D-33	3	1
3BNC65	1	10	82	новый	k	1D-33	3	1
3BNC66	2	10	69	новый	k	1D-33	3	1
3BNC72	1	10	72	новый	k	1D-33	3	1

3BNC79	1	10	76	новый	k	1D-33	3	1
3BNC81	2	10	71	новый	k	1D-33	3	1
3BNC89	2	10	68	новый	k	1D-33	3	1
3BNC91	2	10	76	новый	k	1D-33	3	1
3BNC95	1	10	72	новый	k	1D-33	3	1
3BNC105	1	10	77	новый	k	1D-33	3	1
3BNC107	2	10	69	новый				
3BNC108	2	10	62	новый	k	1D-33	3	1
3BNC117	1	10	72	новый	k	1D-33	3	1
3BNC134	2	10	71	новый	k	1D-33	3	1
3BNC142	2	10	72	новый	k	1D-33	3	1
3BNC151	2	10	69	новый	k	1D-33	3	1
3BNC156	2	10	72	новый	k	1D-33	3	1
3BNC159	2	10	71	новый	k	1D-33	3	1
3BNC176	1	10	72	новый	k	1D-33	3	1
3BNC196	1	10	78	новый	k	1D-33	3	1
3BNC6	3	12	55	новый	k	1D-33	1/3	1
3BNC101	3	12	54	новый				
3BNC102	1	12	63	новый	k	1D-33	1/3	1
3BNC126	1	12	65	новый				
3BNC149	1	2	68	новый				
3ANC3	3	12	59	новый	k	1D-33	3	1
3ANC42	2	12	53	новый	k	1D-33	3	1
3BNC3	0	14	22	новый	L	1-44	1	2
3BNC8	1	14	21	старый	k	3-11	2	0
3BNC48	0	20	18	новый				
3ANC38	0	20	12	новый	l	1-47	1/6	2
3BNC49	0	20	23	старый	k	3-20	3	
3BNC58	1	15	16	старый	k	3-11	2	0
3BNC78	2	15	38	старый				
3BNC78	2	15	39	старый				
3BNC71	0	16	22	старый	k	3-11	5	
3BNC71	0	16	17	старый	k	3-11	5	
3BNC144	0	13	15	старый	k/l	1-44/1-47	1	2

Таблица 3А продолжение

Название АТ	CDR3 (a.o)	SEQ ID NO	(+)	Длина	Мутации ЛЦ	Связыван ие	NEUT	# родственн иков
3BNC4	Q V Y E F	657	0	5	38		+	7
3BNC23	Q V Y E F	658	0	4	50	CD4BS	+	5
3BNC42	Q V Y E F	659	0	5	42		-	1
3BNC53	Q V Y E V	660	0	5	42		+	1
3BNC55	Q V Y E F	661	0	5	32		+	1
3BNC62	Q V Y E F	662	0	5	43		+	4
3BNC65	Q V Y E F	663	0	5	44		Нет данных	1
3BNC66	Q V Y E F	664	0	5	38		+	1
3BNC72	Q V Y E F	665	0	5	38		+	1
3BNC79	Q V Y E F	666	0	5	44		Нет данных	2
3BNC81	Q V Y E F	667	0	5	38		Нет данных	2
3BNC89	Q V Y E F	668	0	5	35		+	1
3BNC91	Q V Y E F	669	0	5	42		+	1
3BNC95	Q V Y E F	670	0	5	39		+	9
3BNC105	Q V Y E F	671	0	5	43		Нет данных	1
3BNC107	Нет данных						Нет данных	1
3BNC108	Q V Y E F	672	0	5	38		+	2
3BNC117	Q V Y E F	673	0	5	39	CD4BS	+	9
3BNC134	Q V Y E F	674	0	5	38		Нет данных	1
3BNC142	Q V Y E V	675	0	5	42		+	1
3BNC151	Q V Y E F	676	0	5	40		Нет данных	1
3BNC156	Q V Y E F	677	0	5	37		+	1
3BNC159	Q V Y E F	678	0	5	39		Нет данных	1
3BNC176	Q V Y E F	679	0	5	41		+	3
3BNC196	Q V Y E F	680	0	5	43		Нет	1

							данных	
3BNC6	Q H Y E F	681	1	5	44		+	24
3BNC101	Нет данных						Нет данных	1
3BNC102	Q H Y E F	682	1	5	34		-	1
3BNC126	Нет данных						Нет данных	1
3BNC149	Нет данных						Нет данных	1
3ANC3	Q H Y E F	683	0	5	47		+	1
3ANC42	Q Q Y E F	684	1	5	41		Нет данных	4
3BNC3	A A W D D T L Y V	685	0	9	19	CD4i	+	7
3BNC8	Q H R S I W P L M C T	686	2	11	10	CD4i	+	3
3BNC48	Нет данных						Нет данных	
3ANC38	G A W D D T L Y V	687	0	9	8	CD4i	-	2
3BNC49	Нет данных					CD4i	Нет данных	2
3BNC58	Q Q R T I W P P G C S	686	1	11	10	CD4i	Нет данных	2
3BNC78	Нет данных						Нет данных	1
3BNC78	Нет данных						Нет данных	2
3BNC71	Нет данных					CD4i	Нет данных	1
3BNC71						CD4i	Нет данных	1
3BNC144	Нет данных		1	9		CD4i	Нет данных	1

Таблица 3b

Название	VH	D	JH	(-)	CDR3 (а.к.)	SEQ ID
----------	----	---	----	-----	-------------	--------

АТ						NO
1NC2	1-46	3-22/5-5	4/5	4	NEADYHDGNGHSLR GMFDY	687
1NC3	1-46	6-19	4/5	3	AEAESQSHSRPIMFDF	688
1NC7	1-46	6-19/1-14	4/5	3	AEAESQSHSRPIMFDS	689
1NC9	1-46	5-12/2-8	4/5	4	QDSDFHDGHHGHTLRG MFDS	690
1NC18	1-46	1-14/2-21	4/5	2	NEPQYHSLPGMFDY	691
1NC24	1-46	3-16	4/5	3	NEPQYHDGNGHSLPG MFDY	692
1NC29	1-46	3-16/6-19	4/5	3	NEPQYYDGSGHSLPG MFDY	693
1NC33	1-46	5-12	4/5	5	LEADGDDYSPKMVD Y	694
1NC46	1-46	3-9/3-16	4/5	3	READYHDGNGHTLPG MFDF	695
1NC48	1-46	3-9/6-19	4/5	2	NEPQYFDGSGHSLPG MFDY	696
1NC52	1-46	3-16/6-19	4/5	3	NEPQYYDGSGHSLPG MFDY	697
1NC56	1-46	5-12/3-9	4/5	5	LEADGDDYSPKMFDH	698
1NC60	1-46	3-22/1-26	1/5	4	LEAESDSHSRPIMFD H	699
1NC66	1-46	3-16	4/5	2	NEPQYHDGNGHSLPG MFDF	700
1NC70	1-46	3-16/6-19	4/5	3	NEPQYYDGSGHSLPG MFDY	701
1NC72	1-46	6-19/1-14	4/5	3	AEAESQSHSRPIMFDF	702
1NC94	1-46	6-13/6-19	4/5	3	AEAASDSHSRPIMFD H	703
1NC95	1-46	3-16/6-	4/5	4	LEADGSDYSPKMFD	704

		19				
1NC107	1-46	3-3/5-12	4/5	5	LEADGDDYSPKMFDY	705
1NC108	1-46	3-9/3-16	4/5	4	READYHDGNGHTLPG MFDF	706
1NC109	1-46	5-1/6-19	4/5	5	LEADGDDYSPKMFDY	707
1NC110	1-46	5-24/6- 19	4/5	4	LEADGDNYSPKMVD Y	708
1NC116	1-46	2-21	4	2	NEPQYHSLPGMFDY	709
1NC118	1-46	3-9/5-12	4	3	LEADGGDYSPKMFDY	710
1NC122	1-46	3-16/3-3	4	4	LEADGADYSPKMFDY	711
1NC123	1-46	6-19	4	3	AEAESQSHSRPIMFD Y	712
1NC127	1-46	6-13/6- 19	4/5	3	AEAASDSHSRPIMFD H	713
1B344	1-46	3-22/1- 26	1/5	4	LEAESDSHSRPIMFD H	714
1B2416	1-46	1-14/3- 16	4	4	NEPQYHDDNGHSLPG MIDY	715
1B2503	1-46	6-19	5	3	AEAESQSHSRPIMFDS	716
1B2573	1-46	3-22	4/5	2	NEPQYHDGNGHSLPG MFDS	717
1NC5	1-69	3-3	3	1	GRQTFRAIWSGPPVV FDI	718
1NC126	1-69	3-3	3	1	GRQTFRAIWSGPPAV FDI	719
1NC16	4-34	3-10	5	2	AVAGLWFEDAYNWF GP	720
1NC21	4-34	3-10	5	2	AVKGLWFDETYTWF GP	721
1NC54	4-34	3-10	5	2	AVKGFWFDEPSTWFG P	722
1NC57	4-34	3-10	5	2	AVKGFWFDDPYTWF GP	723
1NC115	4-34	3-10	5	2	AVKGFWFDEVYNWF	724

					GP	
--	--	--	--	--	----	--

Таблица 3b Продолжение

Название АТ	(+)	Длина	Мутации ТЦ	Набор праймеров	k/l	Vk/l	Jk/l	(-)
1NC2	2	19	74	новый	1	1-47	3	1
1NC3	2	16	86	новый	1	1-47	6/7	1
1NC7	2	16	77	новый	1	1-47	6/7	1
1NC9	4	19	67	новый	1	1-47	3	1
1NC18	1	14	85	новый				
1NC24	2	19	79	новый	1	1-47	3	1
1NC29	1	19	87	новый				
1NC33	0	15	84	новый	1	1-47	3	2
1NC46	3	19	85	новый	1	1-47	3	1
1NC48	1	19	88	новый	1	1-47	3	1
1NC52	1	19	82	новый	1	1-47	3	1
1NC56	2	15	91	новый	1	1-47	3	1
1NC60	3	16	72	новый	1	1-47	3	1
1NC66	2	19	91	новый	1	1-47	3	1
1NC70	1	19	85	новый	1	1-47	3	1
1NC72	2	16	77	новый	1	1-47	6/7	1
1NC94	3	16	81	новый	1	1-47	3	2
1NC95	0	15	93	новый				
1NC107	1	15	90	новый	1	1-47	3	1
1NC108	3	19	85	новый	1	1-47	3	1
1NC109	1	15	85	новый				
1NC110	1	15	88	новый				
1NC116	1	14	83	новый				
1NC118	0	15	86	новый	1	1-47	3	1
1NC122	1	15	94	новый	1	1-47	3	1
1NC123	2	16	78	новый	1	1-47	3	1
1NC127	3	16	81	новый	1	1-47	3	2
1B344	3	16	72	новый	1	1-47	3	1
1B2416	2	19	81	новый				

1B2503	1	16	78	новый	l	1-47	3	1
1B2573	2	19	81	новый				
1NC5	2	18	47	новый	k	3-11	2	0
1NC126	2	18	47	новый				
1NC16	0	16	75	новый	k	1D-39	2/3	0
1NC21	1	16	58	новый				
1NC54	1	16	59	новый				
1NC57	1	16	61	новый				
1NC115	1	16	58	новый				

Таблица 3б Продолжение

Название АТ	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO	(+)	Длина	Мутации ЛЦ	Связы- вание	NEUT	# родстве- нников
1NC2	A V Y D S S L S L G L	725	0	11	47		+	15
1NC3	A T Y D S Q R S I R L	726	2	11	55		+	1
1NC7	A T Y D S Q G S T R L	727	1	11	51		+	1
1NC9	A A Y D S T F S L P V	728	0	11	53	?	+	2
1NC18	Нет данных						Нет данных	1
1NC24	A A Y D S S L S L R L	729	0	11	30		+	2
1NC29	Нет данных						Нет данных	1
1NC33	A T Y D T D L S L R L	730	1	11	49		+	1
1NC46	A A Y D S A V S L P V	731	0	11	52		Нет данных	1
1NC48	A A Y D S T L S L R L	732	1	11	37		Нет данных	1
1NC52	A A Y D S T F S L P V	733	0	11	54		Нет данных	1
1NC56	A T Y D T G L S L R L	734	1	11	58		Нет данных	1
1NC60	A T Y D S G W S I R L	735	1	11	46		+	3
1NC66	A A Y D S T L S L R L	736	1	11	33		Нет данных	1

INC70	A A Y D S T L S L R L	737	1	11	40		Нет данных	1
INC72	A T Y D S Q G S T R L	738	1	11	51		+	2
INC94	A T Y D S D G S I R L	739	1	11	41		-	5
INC95	Нет данных						Нет данных	1
INC107	A T Y D T G L S L R L	740	1	11	58		Нет данных	1
INC108	A A F D S A L S L P L	741	0	11	51		+	1
INC109	Нет данных						Нет данных	1
INC110	Нет данных						Нет данных	1
INC116	Нет данных						Нет данных	1
INC118	A T Y D T G L S L R L	742	1	11	54		Нет данных	1
INC122	G T Y D T S L S L R L	743	1	11	57		Нет данных	1
INC123	A T Y D S H G S I R L	744	2	11	48		-	1
INC127	A T Y D S D G S I R L	745	1	11	41	?	+	5
1B344	A T Y D S G W S I R L	746	1	11	46		+	1
1B2416	Нет данных						Нет данных	1
1B2503	G T Y D S Q G S T R L	743	1	11	49		Нет данных	1
1B2573	Нет данных						-	2
INC5	Q H R S N W P W T	744	2	9		CD4BS	+	1
INC126	Нет данных						Нет данных	1
INC16	Q Q S F A V P Y T	745	0	9	35	Нет данных	Нет данных	1
INC21	Нет данных					Нет данных	Нет данных	1
INC54	Нет данных					Нет данных	Нет данных	1
INC57	Нет данных					Нет данных	Нет данных	1
INC115	Нет данных					Нет данных	Нет данных	1

Таблица 3с

Название АТ	VH	D	JH	(-)	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO
8ANC13	1-46	3-16	6	4	DGLGEVAPDYRYGID V	746
8ANC22	1-46	3-16	6	3	DGLGEVAPAYLYGID A	747
8ANC26	1-46	3-16	6	3	DGLGEVAPAYLYGID A	748
8ANC37	1-46	3-16	6	3	DGLGEVAPAYLYGID A	749
8ANC41	1-46	3-16	6	3	DGLGELAPAYHYGID V	750
8ANC50	1-46	3-16	6	3	DGLGELAPAYQYGID V	751
8ANC88	1-46	3-16	6	4	DGLGEVAPDYRYGID V	752
8ANC127	1-46	3-16	6	3	DGLGEVAPAYLYGID A	753
8ANC131	1-46	3-16	6	3	DGLGEVAPDYRYGID V	754
8ANC142	1-69	3-3	Нет данных	2	TSTYDQWSGLHHDG VMAFSS	755
8ANC46	1-69	3-22/2- 15	3	2	SSGNFEFAFEI	756
8ANC191	1-69	3-22/2- 15	3	2	SSGNYDFAYDI	757
8ANC196	1-69	3-22/2- 15	3	2	SSGNYDFAFDI	758
8ANC14	1-24	6-13/5- 5	4	4	ADRFKVAQDEGLFVI FDY	759

8ANC34	1-24	6-13/5-5	4	4	ADPFKVAQDEGLYVI FDY	760
8ANC58	1-24	6-13/5-5	4	4	ADPFKVAQDEGLYVI FDY	761
8ANC168	1-24	6-13/5-5	4	4	ADPFKVAQDEGLFVI FDY	762
8ANC5	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	763
8ANC7	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	764
8ANC9	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	765
8ANC77	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	766
8ANC107	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	767
8ANC108	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	768
8ANC137	1-69	4-17/3-10	6	8	DRGDTRL LDYGDYED ERYYYGMDV	769
8ANC16	1-69	2-2	3	2	DRSSAIGYC SSISCYK GSFDI	770
8ANC24	1-24	2-2	6	1	GGLYC SSISCIMDV	771
8ANC25	1-24	2-2	6	1	GGLYC SSISCIMDV	772
8ANC38	3-43	3-16	5	1	NGFDV	773

Таблица 3с Продолжение

Название АТ	(+)	Длина	Мутации ТЦ	Набор праймеров	k/l	Vk/l	Jk/l	(-)
8ANC13	1	16	75	новый	k	3-11	2/3	1
8ANC22	0	16	85	новый				
8ANC26	0	16	76	новый	k	3-11	2/3	1
8ANC37	0	16	82	новый	k	3-11	2/3	1
8ANC41	1	16	71	новый	k	3-11	2/3	1

8ANC50	0	16	71	новый	k	3-11	2/3	1
8ANC88	0	16	73	новый	k	3-11	2/3	1
8ANC127	0	16	86	новый				
8ANC131	1	16	75	новый	k	3-11	2/3	1
8ANC142	2	20	72	новый	k	1-5	1/5	1
8ANC46	0	11	30	старый	l	1-40	3	1
8ANC191	0	11	28	старый				
8ANC196	0	11	25	старый				
8ANC14	1	18	11	старый	k	3-11	4	0
8ANC34	0	18	10	новый				
8ANC58	0	18	18	новый				
8ANC168	1	18	11	новый				
8ANC5	3	24	40	старый	k	1D-33	2	0
8ANC7	3	24	37	новый				
8ANC9	3	24	35	старый				
8ANC77	3	24	50	старый				
8ANC107	3	24	38	старый				
8ANC108	3	24	37	старый				
8ANC137	3	24	37	новый				
8ANC16	1	21	12	старый	k	3-15	2	0
8ANC24	0	14	12	старый	k	3-15	1	0
8ANC25	0	14	6	старый				
8ANC38	0	5	70	новый	l	2-11	3	0

Таблица 3с Продолжение

Название АТ	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO	(+)	Длина	Мутации ЛЦ	Связывание	NEUT	# родственников
8ANC13	Q E Y S S T P Y N	774	0	9	50		+	1
8ANC22	Нет данных						Нет данных	1
8ANC26	Q E Y S S T P Y N	775	0	9	55	CD4BS	+	2
8ANC37	Q E Y S S T P Y N	776	0	9	50	CD4BS	+	8

8ANC41	Q E Y S S T P Y N	777	0	9	42		+	2
8ANC50	Q E Y S S T P Y N	778	0	9	46	CD4BS	+	2
8ANC88	Q E Y S S T P Y N	779	0	9	46		Нет данных	1
8ANC127	Нет данных						Нет данных	1
8ANC131	Q E Y S S T P Y N	780	0	9	45	CD4BS	+	1
8ANC142	Q Q Y D T Y P G T	781	0	9	43	?	+	2
8ANC46	Q S Y D R S L R G S V	782	1	11	30	Нет данных	Нет данных	1
8ANC191	Нет данных						Нет данных	1
8ANC196	Нет данных						Нет данных	1
8ANC14	Q Q R A N W R L L T	783	2	10	9	CD4i	+	2
8ANC34	Нет данных						Нет данных	5
8ANC58	Нет данных						Нет данных	3
8ANC168	Нет данных						Нет данных	1
8ANC5	Q Q Y S N L P Y T	784	0	9	17	CD4i	-	2
8ANC7	Нет данных						Нет данных	2
8ANC9	Нет данных						Нет данных	1
8ANC77	Нет данных						Нет данных	3
8ANC107	Нет данных						Нет данных	2
8ANC108	Нет данных						Нет данных	4
8ANC137	Нет данных						Нет данных	1
8ANC16	Q Q Y Y Q W L	785	0	10	13	Нет данных	Нет	8

	S Y T						данных	
8ANC24	Q Q Y N H W P Q T	786	0	9	7	CD4i	+	1
8ANC25	Нет данных						Нет данных	1
8ANC38	C L K K T S S Y V	787	2	9	41	CORE	+	2

Таблица 3d

Название Ат	VH	D	JH	(-)	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO
12A1	1-2	5-12/3-10	4/5	4	D E S G D D L K W H L H P	787
12A2	1-2	4-17	4/5	3	D G S G D D T S W H L H P	788
12A4	1-2	5-12/3-10	4/5	4	D E S G D D L K W H L H P	789
12A6	1-2	1-26/3-10	4/5	2	D G S G D A T S W H L H P	790
12A7	1-2	1-26	4/5	4	D G S G D A R D W H L D P	791
12A9	1-2	3-3	4/5	5	D R R D D D R A W L L D P	792
12A12	1-2	1-26/3-10	4/5	4	D G S G D D T S W H L D P	793
12A13	1-2	1-26	4/5	4	D G S G D D T S W Y L D P	794
12A20	1-2	1-26	4/5	3	D G S G D A R D W H L H P	795
12A22	1-2	3-16	4/5	4	D G G G D D R T W L L D A	796
12A23	1-2	3-3	4/5	5	D R R D D G L D W L L D P	797
12A27	1-2	1-26/3-10	4/5	3	D G S G D D T S W H L H P	798

12A46	1-2	3-10	4/5	1	G G G D G R N W H L H P	799
12A55	1-2	1-26	4/5	4	D G S G D D R N W H L D P	800
12A56	1-2	1-26	4/5	4	D E S G Y D L N W H L D S	801

Таблица 3d Продолжение

Название Ат	(+)	Длина	# Мутации ТЦ	Набор праймеров	k/l	Vk/l	Jk/l	(-)
12A1	2	13	60	новый	k	1D-33	3	0
12A2	2	13	67	новый	k	1D-33	3	10
12A4	2	13	59	новый	k	1D-33	3	0
12A6	2	13	61	новый	k	1D-33	3	1
12A7	1	13	62	новый	k	1D-33	3	1
12A9	3	13	62	новый	k	1D-33	3	1
12A12	1	13	60	новый	k	1D-33	3	1
12A13	0	13	61	новый	k	1D-33	3	1
12A20	3	13	61	новый	k	1D-33	3	1
12A22	1	13	61	новый	k	1D-33	3	1
12A23	2	13	51	новый	k	1D-33	3	1
12A27	2	13	68	новый	k	1D-33	3	1
12A46	3	13	62	новый	k	1D-33	3	1
12A55	1	13	63	новый	k	1D-33	3	2
12A56	1	13	66	новый	k	1D-33	3	1

Таблица 3d Продолжение

Название Ат	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO	(+)	Длина	Мутации ЛЦ	Связывание	NEUT	# родстве нников
12A1	A A F Q W	801	0	5	39		Нет данных	1
12A2	A V L E F	802	0	5	44		+	3
12A4	A V F Q	803	0	5	36	CD4BS	+	3

	W							
12A6	A V L E F	804	0	5	39		+	1
12A7	A V L E F	805	0	5	41		Нет данных	2
12A9	Q L F E F	806	0	5	39		Нет данных	1
12A12	A V L E F	807	0	5	41	CD4BS	+	1
12A13	A V V E F	808	0	5	41		Нет данных	1
12A20	A A L E F	809	0	5	40		+	1
12A22	S V Y E F	810	0	5	39		+	2
12A23	Q L F E F	811	0	5	39		+	1
12A27	A V L E F	812	0	5	40		Нет данных	1
12A46	A S L E F	813	0	5	43		+	1
12A55	E V Y E F	814	0	5	37		+	1
12A56	E S F Q W	815	0	5	37		Нет данных	1

Таблица 3е

Название Ат	VH	D	JH	(-)	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO
3B191	1-2	6-25/6-13/6-6	2/6	3	Q R S D Y W D F D V	816
3B6	4-39	3-9/3-10	3	2	I P Y H S E S Y Y K V V I G G F D V	817
3B8	1-69	4-17/3-22	4	3	D H G D P R T G Y Y F D Y	818
3B27	3-64	3-9/1-26/4-17	5	1	G P L L R Y L D S	819
3B41	1-24	3-16	6	4	K A K D Y Y Y E S S D Y S P Y Y Y Y Y M D V	820
3B46	4-31	3-3/2-8	4/5	0	G S G R W T I G A R I Y F D N	821
3B144	3-30	3-3/3-10/3-16	4/5	2	T P P H Y D V L T G Y P S S V L E F	822
3B117	1-69	5-5/5-18/5-24	3	2	A T G Y S Y G Y L D A F D I	823

3A869	4-4/4-59	6-19/5-12/1-26	4	2	EKGQWLTVPYY FDS	824
3A228	5-51	3-3/2-2	6	1	TRCFGANCFNFM DV	825
3A461	1-46	2-2	4	1	PEPSSIVAPLYY	826
3A18	1-69	3-10/5-24	3	3	DPQVEVRGNAFD I	827
3A125	1-46	1-20/1-7/3-10	3	2	PQYNLGRDPLDV	828
3A255	4-59	3-3/3-9	4	3	ADYDLLTSSYHF DS	829
3A233	4-59/4-61	3-3/4-17	4/5	3	LDGEAFRYYLDL	830

Таблица 3е Продолжение

Название Ат	(+)	Длина	# Мутации ТЦ	Набор праймеров	k/l	Vk/l	Jk/l	(-)
3B191	1	10	81	новый	k	1D-33	3	1
3B6	1	18	50	новый	k	1-9	1/3	0
3B8	2	13	50	новый	k	3-20	1/5	2
3B27	0	9	18	старый	k	3-11	1/5	0
3B41	2	22	17	старый	k	3-20	2	0
3B46	2	15	22	старый	k	3-20	1/4	0
3B144	1	18	23	старый	k	3-15	1/5	0
3B117	0	14	22	новый	l	1-44	1	2
3A869	1	1	33	старый	k	1D-39	5	0
3A228	1	1	34	старый	k	4-1	3	0
3A461	0	1	15	старый	k	3-20	1	0
3A18	1	1	40	старый	k	1D-39	5	0
3A125	1	1	22	старый	k	3-20	1	0
3A255	1	1	35	старый	l	7-43	3	0
3A233	1	1	32	старый	l	2-14	2/3	0

Таблица 3е Продолжение

Название Ат	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO	(+)	Длина	Связы- вание	NEUT	# родстве
----------------	-------------	--------------	-----	-------	-----------------	------	--------------

							ННИКОВ
3B191	Q V Y E F	831	0	5	CD4BS	+	7
3B6	Q Q L A T	832	0	5	GP41	+	11
3B8	Q Q Y D D A P I T	833	0	9	GP41	-	9
3B27	Q H R T N W P P S I T	834	2	11	CD4i	-	3
3B41	Q Q Y G T S S C T	835	0	9	CD4i	-	2
3B46	Q Q Y G S S P P T	836	0	9	GP41	Нет данных	2
3B144	Q Q Y N N W P P I T	837	0	10	Нет данных	Нет данных	4
3B117	A A W D D T L Y V	838	0	9	Нет данных	Нет данных	1
3A869	Q Q S H S P S	839	1	7	CD4BS	+	1
3A228	Q Q Y Y I S P	840	0	7	VAR	+	4
3A461	Q Q Y G T L H P R T	841	2	10	GP41	-	3
3A18	Q Q T Y T S P I T	842	0	9	GP41	-	2
3A125	Q Q Y G L S P W T	843	0	9	GP41	-	4
3A255	L L L P Y Y G G P W I	844	0	11	GP41	-	2
3A233	S S F T P T N T L V	845	0	10	GP41	-	2

Таблица 3f

Название Ат	VH	D	JH	(-)	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO
1B2434	15341	3-22/5-5	1	4	N E A D Y H D G N G H S L R G M F D Y	846
1B218	1-69	3-3	3	1	G R Q T F R A I W S G P P V V F D I	847
1B331	4-34	3-9/3-3	6	3	R Y F D W S P F R R D T Y G T D V	848
1B2174	4-34	3-9/3-3	6	3	R Y L D W S P I G R D T Y G T D V	849
1B2055	1-69	2-21	2/5	1	G L C R G G N C R L G P S G W L D P	850
1B2133	1-3	4-17/2- 21	4	1	V A Y V H V V T T R S L D N	851
1A64	4-59	5-5/5-18	6	2	H E A P R Y S Y A F R R Y Y H Y	852

					GLDV	
1A621	4-59	3-3/3-9	6	1	VISGRITIFYYNYIDV	853
1A577	3-48	3-10/3-16	1	3	GTLWFGESGLRLDH	854
1A732	3-7/3-73	3-22/3-10	6	2	NRRVAMPEAMILSFYMDV	855
1A74	4-34	3-3/3-9	4	1	VVPMFSIFGVVKANYFYDY	856
1A695	4-59	3-3/3-9	3	2	AGLDYNFWNGKGRKGAFDV	857
1A479	1-69	3-22	4	1	GFRGSPFSSGSLYFDS	858
1A182	1-69	4-17/1-26	6	6	AVITDLHTFGDYLEDPSYYMDV	859
1A693	3-23	7-27/3-22	4	1	RGRRQIGDY	860
1A79	5-51	3-9/3-3	3	4	SYYDFSIGDGNDAFDV	861
1A27	3-11	3-6/5-5	5	2	DTTTFTTFGGGPNMGGFDP	862

Таблица 3f Продолжение

Название Аг	(+)	Длина	# Мутации ТЦ	Набор праймеров	k/l	Vk/l	Jk/l	(-)
1B2434	2	19	74	новый	l	1-47	3	1
1B218	2	18	47	новый	k	3-11	2	0
1B331	3	17	40	новый	k	4-1	1/4	0
1B2174	2	17	41	новый	k	4-1	1/4	0
1B2055	2	18	62	новый	k	3-15	1	2
1B2133	1	14	22	новый	k	1D-39	1	0
1A64	5	20	20	старый	l	1-44	3	2
1A621	1	16	30	старый	l	1-47	3	1
1A577	1	14	15	старый	k	1-16	2	0
1A732	2	18	9	старый	k	3-20	3	0
1A74	1	18	23	старый	l	1-51	3	1

1A695	3	19	9	старый	k	1-5	1	1
1A479	1	16	25	старый	k	3-20	1	0
1A182	1	24	28	старый	k	1-5	1	0
1A693	3	9	17	старый	k	1D-39	2	0
1A79	0	16	30	старый	l	1-47	1	3
1A27	0	19	50	старый		1-9	1	0

Таблица 3f Продолжение

Название Ат	CDR3 (а.к.)	SEQ ID NO	(+)	Длина	Связы- вание	NEUT	# родстве- нников
1B2434	A V Y D S S L S L G L	863	0	11	CD4BS	+	7
1B218	Q H R S N W P W T	864	2	9	CD4BS	+	10
1B331	H Q Y F S T P R T	865	2	9	CORE	+	4
1B2174	H Q Y F N T P R T	866	2	9		Нет данных	1
1B2055	Q Q Y E D P P W T	867	0	9	Нет данных	Нет данных	3
1B2133	Q Q T Y S N P R M	868	1	9	CD4i	-	2
1A64	A S W D D S L S G W V	869	0	11	CD4BS	+	24
1A621	A S W D N S L S G P V	870	0	11	CD4BS	+	3
1A577	Q Q Y N S F P P T	871	0	9	CD4BS	+	8
1A732	Q Q Y G R S P	872	1	7	CD4BS	+	1
1A74	G T W D S S L S A V L	873	0	11	CORE	+	2
1A695	Q Q Y D S	874	0	5	CORE	+	2
1A479	H Q Y A Y S P R T	875	2	9	CORE	+	11
1A182	Q Q Y K S Y S G T	876	0	9	CD4i	+	3
1A693	Q H S F G S P P W T	877	1	11	CD4i	-	1
1A79	A A W D D S F D Y V	878	0	10	V3	+	27
1A27	Q Q L R T	879	1	5	GP41	-	8

Таблица 4а

Пациент 3, Клон RU01

	3BNC62	3BNC176	3BNC60	3BNC117	3BNC95	3BNC104
MW965.26	<0,09	<0,10	<0,04	<0,09	<0,07	>50

BaL.26	<0,09	<0,10	<0,04	<0,09	<0,07	0,025
DJ263.8	<0,09	<0,10	<0,04	<0,09	<0,07	0,054
6535.3	0,68	0,46	0,54	0,55	1,0	>50
RHPA4259.7	<0,09	<0,10	<0,05	0,041	<0,07	0,0252
TRO.11	<0,09	<0,10	<0,05	0,077	<0,07	3,791
PVO.4	<0,09	<0,10	0,09	<0,09	<0,07	0,348
YU2.DG	<0,09	<0,10	<0,05	0,054	<0,07	0,034

Пациент 3, Клон RU01 (Продолжение)

	3BNC91	3BNC55	3BNC89	3ANC3	3BNC53	3BNC72
MW965.26	<0,08	0,04	>0,05	0,18	0,09	<0,06
BaL.26	>178	>30	>110	>50	>30	>139
DJ263.8	>178	>30	>110	>50	>30	>139
6535.3	1	2,6	1,7	>50	13,6	8,49
RHPA4259.7	<0,08	2,2	12,4	7,66	100,6	>139
TRO.11	3,06	18,4	52,4	10,76	>155	>139
PVO.4	0,44	3,9	2,7	36,77	>155	>139
YU2.DG	<0,08	0,9	0,39	35,01	>155	>139

Таблица 4а Продолжение

Пациент 3, Клон RU01 Продолжение

	3BNC156	3BNC158	3BNC153	3BNC108
MW965.26	0,08	0,11	0,15	Нет данных
BaL.26	>111	>109	>100	20,6
DJ263.8	>111	>109	>100	>55
6535.3	11,1	9,9	28,9	>55
RHPA4259.7	>111	>109	>100	45,91
TRO.11	>111	>109	>100	>55
PVO.4	>111	>109	>100	>55
YU2.DG	>111	>109	>100	25,5

Пациент 3, Клон RU01 Продолжение

	3BNC142	3BNC66	3BNC42	3BNC102
--	---------	--------	--------	---------

MW965.26	0,14	1,24	Нет данных	>50
BaL.26	>172	>189	>26	>50
DJ263.8	>172	>189	>26	>50
6535.3	>172	>189	>26	>50
RHPA4259.7	>172	>189	>26	>50
TRO.11	>172	>189	>26	>50
PVO.4	>172	>189	NF	>50
YU2.DG	>172	>189	>26	>50

Пациент 3 Клоны RU02-07

	3A67	3A383	3BNC8	3ANC44	3A576	3ANC38
MW965.26	0,1	0,5	0,74	25,49	>50	>50
BaL.26	19,2	5,3	>50	27,91	27	>50
DJ263.8	>50	>50	>50	>50	>50	>50
6535.3	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
RHPA4259.7	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
TRO.11	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
PVO.4	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
YU2.DG	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50

Клон B12 и NIH 45

	B12	VRC01	NIH45-46
MW965.26	0,2	<0,08	0,04
BaL.26	0,2	0,1	<0,04
DJ263.8	>50	0,08	<0,04
6535.3	1,4	0,539	0,14
RHPA4259.7	0,1	0,06	0,034
TRO.11	>50	0,2	1,9
PVO.4	>50	0,2	0,17
YU2.DG	2,2	0,12	<0,05

Таблица 4b

Пациент 1, Клон RU08

	1B2640	1B2530	1B2364	1NC2	1NC9	1B2490
MW965.26	41,76	0,762	1,85	>50	>50	>50
BaL.26	0,08	>50	>25	0,11	1,37	0,058
DJ263.8	>50	2,71	3,75	>50	>50	>50
6535.3	>50	>50	>25	>50	>50	>50
RHPA4259.7	0,04	3,6	2,18	0,59	0,09	0,414
TRO.11	0,23	0,516	0,27	0,17	0,2	1,06
PVO.4	1,05	0,275	0,161	0,37	0,34	2,97
YU2.DG	0,2	0,209	2,46	0,12	0,13	0,125

Пациент 1, Клон RU08 Продолжение

	1B2351	1B344	1NC24	1NC3	1NC7	1NC33
MW965.26	>50	>50	>50	>25	>50	>50
BaL.26	>50	>50	>50	>25	>50	>50
DJ263.8	8,46	12,62	>50	>25	>50	>50
6535.3	>50	>50	>50	>25	>50	22,04
RHPA4259.7	36,48	29,98	>50	>25	34,27	>50
TRO.11	0,331	0,27	0,2	3,37	16,57	>50
PVO.4	0,25	0,27	0,19	6,68	1,39	1,84
YU2.DG	0,058	0,25	0,16	18,26	>50	>50

Пациент 1, Клон RU08 Продолжение

	1NC108	1B2644	1B2339	1NC123
MW965.26	>50	>25	>25	>50
BaL.26	>50	>25	>25	>50
DJ263.8	>50	>25	>25	>50
6535.3	>50	>25	>25	>50
RHPA4259.7	>50	>25	>25	>50
TRO.11	19.37	>25	>25	>50
PVO.4	3.13	>25	>25	>50
YU2.DG	>50	>25	>25	>50

Пациент 1, Клон RU09

	1B218
MW965.26	>119
BaL.26	1,1
DJ263.8	>119
6535.3	3,6
RHPA4259.7	>100
TRO.11	>100
PVO.4	>100
YU2.DG	>100

Таблица 4с

Пациент 8, Клон RU10

	8ANC192	8ANC134	8ANC13	8ANC131	8ANC182	8ANC50	8ANC45
MW965.26	>73	>50	>50	>50	>115	>50	>50
BaL.26	0,08	0,02	0,04	0,06	0,08	0,17	0,296
DJ263.8	<0,03	0,003	0,008	0,004	<0,05	0,04	0,041
6535.3	0,34	0,06	0,27	0,2	0,89	2,27	0,813
RHPA4259.7	>50	>50	>50	>50	>100	>50	>50
TRO.11	>100	>50	>50	>50	>100	>50	>50
PVO.4	0,89	0,46	0,63	0,81	1,2	3,89	4,259
YU2.DG	0,09	0,15	0,21	0,18	0,22	0,42	0,499

Пациент 8, Клоны RU11-15

	8ANC57	8ANC195	8ANC24	8ANC14	8ACN5
MW965.26	24,1	>50	0,29	2,01	>50
BaL.26	4,35	>50	47,53	>50	>50
DJ263.8	30,19	>50	>50	>50	>50
6535.3	>103	0,2	>50	>50	>50
RHPA4259.7	1,65	0,34	>50	>50	>50
TRO.11	32,07	0,18	>50	>50	>50
PVO.4	101,15	0,52	>50	>50	>50
YU2.DG	27,52	0,79	>50	>50	>50

Таблица 4d

Пациент 12, Клон RU16

	12A12	12A21	12A4	12A37	12A22	12A16
MW965.26	0,042	0,075	0,098	0,056	0,06	0,167
BaL.26	0,017	<0,001	<0,001	0,005	0,04	0,042
DJ263.8	0,002	0,035	0,017	0,013	0,08	0,012
6535.3	21,97	>50	>50	>50	>25	15,44
RHPA4259.7	0,086	0,038	0,041	0,042	0,04	0,207
TRO.11	0,288	0,164	0,257	0,827	0,56	0,751
PVO.4	0,928	0,584	0,819	0,516	0,45	2,44
YU2.DG	0,084	0,015	0,018	0,019	0,11	0,234

Пациент 12, Клон RU16 продолжение

	12A20	12A6	12A23	12A46	12A55
MW965.26	0,192	0,112	5,1	>50	0,58
BaL.26	0,035	0,072	0,57	0,013	2,87
DJ263.8	0,05	0,004	0,63	5,79	>50
6535.3	48,73	>24	14,73	48,85	>50
RHPA4259.7	0,109	0,227	0,496	>50	>50
TRO.11	0,689	1,52	2,88	>50	21,45
PVO.4	3,04	3,32	2,24	2,18	0,99
YU2.DG	0,142	0,222	0,053	0,49	0,1

Таблица 4d Продолжение

Клон B12 и NIH45

	B12	VRC01	NIH45-46
MW965.26	0,2	<0,08	0,04
BaL.26	0,2	0,1	<0,04
DJ263.8	>50	0,08	<0,04
6535.3	1,4	0,539	0,14
RHPA4259.7	0,1	0,06	<0,05
TRO.11	>50	0,2	1,9
PVO.4	>50	0,2	0,17
YU2.DG	2,2	0,12	<0,05

Пациент 3, клон RU01

	3BNC62	3BNC176	3BNC60	3BNC117	3BNC95	3BNC104
MW965.26	<0,09	<0,10	0,09	<0,09	<0,07	>50
BaL.26	<0,09	<0,10	<0,04	<0,09	<0,07	0,09
DJ263.8	0,1	<0,10	0,1	0,1	0,1	0,187
6535.3	2,24	1,7	1,77	2,44	4,5	>50
RHPA4259.7	<0,09	<0,10	0,07	0,137	<0,07	0,06
TRO.11	<0,09	<0,10	0,12	0,077	<0,07	30,847
PVO.4	0,23	0,16	0,27	0,19	0,23	0,901
YU2.DG	<0,09	<0,10	0,07	0,054	<0,07	0,097

Пациент 3, клон RU01 Продолжение

	3BNC91	3BNC55	3BNC89	3ANC3	3BNC53	3BNC72	3BNC156
MW965.26	<0,08	0.15	0.16	0.64	0.61	0.37	0.47
BaL.26	>178	>30	>110	>50	>30	>139	>111
DJ263.8	>178	>30	>110	>50	>30	>139	>111
6535.3	6,7	5.53	5.92	>50	73.38	133.665	69.66
RHPA4259.7	0,52	8.03	>110	>50	>155	>139	>111
TRO.11	32,31	41.67	>110	>50	>155	>139	>111
PVO.4	2,65	6.5	10.18	>50	>155	>139	>111
YU2.DG	<0,08	1.07	1.49	>50	>155	>139	>111

Пациент 3, клон RU01 Продолжение

	3BNC158	3BNC153	3BNC108	3BNC142	3BNC66	3BNC42	3BNC102
MW965.26	0,6	0,63	Нет данных	0,8	29,98	Нет данных	>50
BaL.26	>109	>100	>55	>172	>189	>26	>50
DJ263.8	>109	>100	>55	>172	>189	>26	>50
6535.3	97,75	>100	>55	>172	>189	>26	>50
RHPA4259.7	>109	>100	>55	>172	>189	>26	>50
TRO.11	>109	>100	>55	>172	>189	>26	>50
PVO.4	>109	>100	>55	>172	>189	Нет данных	>50
YU2.DG	>109	>100	>55	>172	>189	>26	>50

Таблица 4е Продолжение

Пациент 3, Клоны RU02-07

	3A67	3A383	3BNC8	3ANC44	3A576	3ANC38
MW965.26	16	>25	0,74	>50	>50	>50
BaL.26	>50	>25	>50	>50	>50	>50
DJ263.8	>50	>25	>50	>50	>50	>50
6535.3	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
RHPA4259.7	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
TRO.11	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
PVO.4	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50
YU2.DG	>50	Нет данных	>50	>50	>50	>50

Клон B12 и N1H 45

	B12	VRC01	45-46
MW965.26	Нет данных	<0,08	0,21
BaL.26	Нет данных	0,1	0,06
DJ263.8	Нет данных	0,553	0,06
6535.3	Нет данных	2,7	0,28
RHPA4259.7	0,39	0,185	0,146
TRO.11	>50	0,832	9,56
PVO.4	>50	1,2	0,47
YU2.DG	7,8	0,372	0,08

Таблица 4f

Пациент 1, Клон RU08

	1B2640	1B2530	1B2364	1NC2	1NC9	1B2490	1B2351
MW965.26	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>50
BaL.26	0,32	>50	>25	0,51	19,92	0,3	>50
DJ263.8	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>50
6535.3	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>50
RHPA4259.7	0,25	>50	>25	4,33	0,4	1,97	>50
TRO.11	1,62	2,46	1,77	0,55	0,65	3,58	1,13
PVO.4	2,97	1,25	0,65	1,08	1,32	10,57	0,88
YU2.DG	0,7	7,74	>25	0,39	0,56	0,59	0,48

Пациент 1, Клон RU08 Продолжение

	1B344	1NC24	1NC3	1NC7	1NC33	1NC108	1B2644
MW965.26	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>25
BaL.26	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>25
DJ263.8	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>25
6535.3	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>25
RHPA4259.7	>50	>50	>25	>50	>50	>50	>25
TRO.11	0,89	0,66	>25	>50	>50	>50	>25
PVO.4	0,94	0,6	>25	7,17	10,12	25,08	>25
YU2.DG	1,29	0,55	>25	>50	>50	>50	>25

Таблица 4f Продолжение

Пациент 1, Клон RU08 Продолжение

	1B2339	1NC123
MW965.26	>25	>50
BaL.26	>25	>50
DJ263.8	>25	>50
6535.3	>25	>50
RHPA4259.7	>25	>50
TRO.11	>25	>50
PVO.4	>25	>50
YU2.DG	>25	>50

Пациент 1, Клон RU09

	1B218
MW965.26	>119
BaL.26	5,61
DJ263.8	>119
6535.3	35,12
RHPA4259.7	>100
TRO.11	>100
PVO.4	>100
YU2.DG	>100

Таблица 4g

Пациент 8, Клон RU 10

	8ANC192	8ANC134	8ANC13	8ANC131	8ANC182	8ANC50	8ANC45
TRO.11	>73	>50	>50	>50	>115	>50	>50
BaL.26	0,43	0,11	0,18	0,31	0,73	0,77	7,45
DJ263.8	0,1	0,044	0,069	0,046	0,11	0,15	0,166
6535.3	1,43	2	2,3	1,9	3,93	13,65	10,473
RHPA4259.7	>100	>50	>50	>50	>100	>50	>50
TRO.11	>100	>50	>50	>50	>100	>50	>50
PVO.4	3,94	2,5	3,7	4,9	4,43	14,99	17,315
YU2.DG	0,51	0,616	1,07	0,92	1,46	1,59	2,942

Пациент 8, Клоны RU11-15

	8AN57	8AN195	8AN24	8AN14	8AN5
TRO.11	>103	>50	0,76	6,64	>50
BaL.26	24,76	>50	>50	>50	>50
DJ263.8	>103	>50	>50	>50	>50
6535.3	>103	0,91	>50	>50	>50
RHPA4259.7	14,44	1,56	>50	>50	>50
TRO.11	>103	0,89	>50	>50	>50
PVO.4	>103	1,87	>50	>50	>50
YU2.DG	91,49	2,77	>50	>50	>50

Таблица 4h

Пациент 12, Клон RU16

	12A12	12A21	12A4	12A37	12A22	12A16
MW965.26	0,2	0,85	1,24	0,3	0,21	0,58
BaL.26	0,08	0,004	0,007	0,03	0,14	0,25
DJ263.8	0,31	0,42	1,06	0,57	1,86	0,12
6535.3	>50	>50	>50	>50	>25	>42
RHPA4259.7	0,4	0,13	0,19	0,19	0,13	0,93
TRO.11	0,98	0,57	1,12	3,81	1,94	2,57
PVO.4	3,15	2,09	2,95	1,8	1,49	8,72
YU2.DG	0,31	0,06	0,1	0,07	0,36	1,13

Пациент 12, Клон RU16 Продолжение

	12A20	12A6	12A23	12A46	12A55
--	-------	------	-------	-------	-------

MW965.26	2, 2	0, 52	>50	>50	4, 49
BaL.26	0, 23	0, 47	3, 47	0, 08	>50
DJ263.8	Нет данных	0, 08	30, 81	>50	>50
6535.3	Нет данных	>24	>50	>50	>50
RHPA4259.7	0, 49	1, 02	1, 69	>50	>50
TRO.11	2, 41	5, 15	10, 11	>50	>50
PVO.4	11, 2	17, 34	7, 81	797	4, 3
YU2.DG	0, 67	1, 2	0, 19	0, 25	0, 29

Клон B12 и NIH45

	B12	VRC01	NIH45-46
MW965.26	0, 2	<0, 08	0, 04
BaL.26	0, 2	0, 1	<0, 04
DJ263.8	>50	0, 08	<0, 04
6535.3	1, 4	0, 539	0, 14
RHPA4259.7	0, 1	0, 06	<0, 05
TRO.11	>50	0, 2	1, 9
PVO.4	>50	0, 2	0, 17
YU2.DG	2, 2	0, 12	<0, 05

Таблица 5а

Анализ нейтрализации Tzm-bl in vitro, значения IC50
расширенной панели

	B12	VRC01	NIH45-46	3BNC60	3BNC62	3BNC117	3BNC55
Q842.d12	>50	0,03	0,008	0,01	<0,01	<0,01	0,011
3415.v1.c1	2,5	0,06	0,017	0,1	0,17	0,17	0,11
3365.v2.c20	>50	0,03	0,029	0,02	0,03	0,03	0,221
H086.8*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	>30
ZM53M.PB12	>50	1,3	0,187	0,22	0,3	0,21	12,549
Du172.17*	0,3	>50	>30	3,81	1,72	1,19	3,518
ZM109F.PB4	>50	0,128	0,059	0,22	0,14	0,14	0,083
3016.v5.c45	1,1	0,16	>30	1,4	0,42	1,38	>30
231965.c1	0,07	0,34	0,021	0,07	0,05	0,05	0,505
X1254_c3	>50	0,07	0,027	0,09	0,08	0,08	0,138

250-4*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	0,236
251-18	>50	2,5	1,445	0,35	0,32	0,26	>30
278-50*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	>30
620345.c1*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	>30
R1166.c1	>50	1,7	0,445	0,14	0,32	0,17	0,298

Анализ нейтрализации Tzm-bl in vitro, значения IC50
расширенной панели, продолжение

	1NC9	1B2530	8ANC131	8ANC134	8ANC195	12A12	12A21
Q842.d12	0,02	0,249	0,053	0,061	>30	0,014	0,015
3415.v1.c1	0,266	0,065	0,299	0,323	2,404	0,121	0,82
3365.v2.c20	0,329	4,357	>30	>30	>30	0,068	0,045
H086.8*	>30	>30	>50	>50	0,095	>30	>30
ZM53M.PB12	0,705	0,912	>30	>30	9,626	0,593	0,42
Du172.17*	>30	>30	>30	>30	10,797	0,196	0,126
ZM109F.PB4	0,023	>30	>30	>30	>30	0,148	2,104
3016.v5.c45	>30	>30	>30	>30	0,195	1,163	0,097
231965.c1	0,393	0,168	6,346	>30	0,514	2,217	>30
X1254_c3	>30	>30	>30	>30	1,524	1,032	26,793
250-4*	>30	>30	>50	>50	>50	>30	>30
251-18	1,234	9,847	0,968	1,56	0,284	2,622	1,713
278-50*	>30	>30	>50	>50	>50	>30	>30
620345.c1*	>30	>30	>50	>50	>50	>30	>30
R1166.c1	0,651	0,119	>30	>30	0,986	0,342	0,292

Таблица 5b

Анализ нейтрализации Tzm-bl in vitro, значения IC80
расширенной панели

	B12	VRC01	45-46	3BNC60	3BNC62	3BNC117	3BNC55
Q842.d12	>50	0,096	0,026	0,03	0,03	0,01	0,062
3415.v1.c1	14,1	0,15	0,069	0,37	0,4	0,47	0,388
3365.v2.c20	>50	0,17	0,114	0,08	0,09	0,1	2,341
H086.8*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	>30
ZM53M.PB12	>50	4	0,652	0,76	1,1	0,85	>30

Du172.17*	2,6	>50	>30	>15	12,18	8,9	>30
ZM109F.PB4	>50	0,754	0,22	1,23	0,78	0,88	0,396
3016.v5.c45	4	0,42	>30	7,38	2,35	>15	>30
231965.c1	0,16	1,2	0,1	0,25	0,22	0,22	2,78
X1254_c3	>50	0,19	0,078	0,29	0,27	0,27	0,571
250-4*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	1,922
251-18	>50	11,2	5,255	0,96	1	0,82	>30
278-50*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	>30
620345.c1*	>50	>50	>30	>15	>15	>15	>30
R1166.c1	>50	4,6	1,679	0,51	0,89	0,64	2,351

Анализ нейтрализации Tzm-bl in vitro, значения IC80
расширенной панели, продолжение

	1NC9	1B2530	8ANC131	8ANC134	8ANC195	12A12	12A21
Q842.d12	0,133	2,191	0,179	0,205	>30	0,06	0,066
3415.v1.c1	1,002	0,35	1,555	2,643	17,743	0,418	0,296
3365.v2.c20	2,163	>30	>30	>30	>30	0,192	0,166
H086.8*	>30	>30	>50	>50	5,328	>30	>30
ZM53M.PB12	2,771	4,022	>30	>30	>30	2,069	1,458
Du172.17*	>30	>30	>30	>30	>30	0,992	0,637
ZM109F.PB4	0,146	>30	>30	>30	>30	0,698	13,686
3016.v5.c45	>30	>30	>30	>30	0,872	11,864	0,358
231965.c1	2,276	0,963	>30	>30	2,355	15,102	>30
X1254_c3	>30	>30	>30	>30	6,949	5,777	>30
250-4*	>30	>30	>50	>50	>50	>30	>30
251-18	6,291	>30	5,55	6,281	1,511	9,39	6,063
278-50*	>30	>30	>50	>50	>50	>30	>30
620345.c1*	>30	>30	>50	>50	>50	>30	>30
R1166.c1	2,669	0,684	>30	>30	4,83	1,85	2,137

Таблица 6

Аффинность антител IgG к лигандам YU-2 gp140 и 2CC-core,
измеренная с помощью поверхностного плазмонного резонанса

	gp140			2CC-Core		
	k_a(M⁻¹c⁻¹)	k_d (c⁻¹)	K_D (M)	k_a (M⁻¹c⁻¹)	k_d (c⁻¹)	K_D (M)

12A12	4,59E+04	1,44E-05	3,15E-10	6,33E+04	1,70E-06	2,69E-11
12A21	9,18E+04	3,44E-07	3,75E-12	1,82E+05	3,30E-04	1,81E-09
12AGL	/	/	/	/	/	/
3BNC60	2,73E+04	1,86E-04	6,81E-09	3,02E+04	1,64E-03	5,45E-08
3BNC117	3,04E+04	1,99E-04	6,54E-09	1,49E-03	4,05E+04	3,68E-08
3BNC55	1,31E+04	7,55E-04	5,78E-08	8,15E-04	3,16E+04	2,57E-08
3BNC66	1,60E+04	1,41E-03	8,81E-08	3,96E+04	1,33E-03	3,36E-08
3BNC156	1,13E+04	1,98E-03	1,75E-07	1,88E+04	1,53E-03	8,12E-08
3BNC108	/	/	/	/	/	/
3BNC60GL	/	/	/	/	/	/
8ANC131	6,59E+04	1,09E-03	1,65E-08	4,88E+04	3,23E-03	6,61E-08
8ANC134	1,55E+04	1,74E-03	1,13E-07	2,08E+04	9,57E-04	4,61E-08
8AGL	/	/	/	/	/	/
8ANC195	4,88E+04	1,67E-03	3,43E-08	2,41E+04	1,32E-03	5,47E-08
1NC9	4,83E+04	5,81E-04	1,20E-08	5,11E+04	2,36E-04	4,61E-09
1B2530	4,74E+04	1,62E-03	3,42E-08	6,83E+04	4,02E-04	5,90E-09
1GL	/	/	/	/	/	/
4546	4,26E+04	2,87E-04	6,75E-09	1,12E+05	4,94E-04	4,40E-09
VRC01	1,83E+04	8,08E-06	4,41E-10	2,84E+04	3,25E-05	1,15E-09

Таблица 7а

Отношение замены/молчащие мутации для последовательностей
тяжелой цепи 10 отобранных антител

	Все нуклеотиды	Консенсусные нуклеотиды	Неконсенсусные нуклеотиды
3BNC117HC	1, 8	1, 0	3, 5
3BNC60HC	2, 0	1, 1	4, 4
12A12HC	2, 8	1, 7	6, 3
12A21HC	2, 6	1, 5	4, 8
NIH4546HC	1, 7	0, 9	5, 5
VRC01HC	2, 2	1, 1	22, 0
8ANC131HC	2, 7	1, 3	8, 0
8ANC134HC	2, 2	1, 5	3, 7
1B2530HC	2, 0	0, 9	11, 0

1NC9HC	1,9	0,7	12,0
--------	-----	-----	------

Таблица 7b

Отношение замены/молчащие мутации для последовательностей
легкой цепи 10 отобранных антител

	Все нуклеотиды	Консенсусные нуклеотиды	Неконсенсусные нуклеотиды
3BNC117KC	1,7	0,8	2,8
3BNC60KC	1,7	0,7	4,0
12A12KC	1,7	0,6	4,0
12A21KC	2,5	1,4	4,3
NIH4546KC	1,7	0,9	3,0
VRCO1KC	1,8	0,8	4,0
8ANC131KC	1,5	0,5	4,2
8ANC134KC	1,5	0,5	4,2
1B2530LC	1,9	2,0	1,8
1NC9LC	1,2	0,9	1,8

Таблица 8

Сбор данных о кристаллизации и уточнение статистики

Кристалл	Fab 3BN60
Сбор данных*	
Длина волны (Å)	0,9537
Группа симметрии	P21
Размеры элементарной ячейки	
a (Å)	63,6
b (Å)	155,7
c (Å)	74,8
α, β, γ (°)	90,0, 110,4, 90,0
Разрешение, (Å)	39.172.65
$R_{\text{mrgd}}-F$ (%) [§]	8,3 (55,5)
R_{meas} (%) [§]	7,7 (53,4)
$I/\sigma I$	15,7 (2,5)
Законченность (%)	96,0 (68,1)

Кратность	5,0 (3,6)
Отражения	192709
Уникальные отражения	38111
Уточнение	
Разрешение ($\text{\AA}$)	39.172.65
Число отражений	37086
$R_{\text{work}}/R_{\text{free}}$ (%) [†]	20,7/25,7
RMSD длины связей ($\text{\AA}$)	0,01
RMSD углов связей ($^\circ$)	1,3
Средний B-фактор $\text{\AA}^2$	64,9
Анализ Рамачандрана	
Благоприятные (%)	91,9
Допустимые (%)	7,6
Выбросы (%)	0,5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное биспецифическое анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающая часть, содержащее первое антигенсвязывающее плечо и второе антигенсвязывающее плечо,

где первое антигенсвязывающее плечо и второе антигенсвязывающее плечо специфически связываются с разными эпитопами или молекулами,

где первое антигенсвязывающее плечо содержит

(а) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:892 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:906,

где последовательности области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:892 представляют собой DYFIH, WINPKTGQPN NPRQFQG и QRSDYWDFDV, соответственно; и

где последовательности области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:906 представляют собой QANGYLN, DGSKLER и QVYEF, соответственно;

(b) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:896 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:910, где

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:896 представляют собой NCPIN, WLKPRGGAVNYARKFQG и GKYCTARDYYNWDFEH, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:910 представляют собой RTSQSGSL, SGSTRAA и QQYEF, соответственно;

(с) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:893 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:907,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:893 представляют собой DHFIH, WINPKTGQPN NPRQFQG и QRSDFWDFDV, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:907 представляют собой QANGYLN, DGSKLER и QVYEF, соответственно;

(d) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:894 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:908,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:894 представляют собой DYVLH, WIKPVYGARNYARRFQG и DGSDDTSHWLDLP, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:908 представляют собой QAGQGIGSSLQ, GASNLHR и AVLEF, соответственно;

(e) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:895 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:909,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:895 представляют собой NYILH, LIKPVFGAVNYARQFQG и DESGDDLKWHLHP, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:909 представляют собой QAGQGIGSSLN, GASNLQR и AVFQW, соответственно;

(f) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:898 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:912,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:898 представляют собой EFVIH, LIKRSGRIMTAYNFQD и DGLGEVAPDYRYGIDV, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:912 представляют собой RASQGLNFVV, APSGRAP и QEYSS, соответственно; или

(g) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:899 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:913,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:899 представляют собой EFVIH, LIKRSGRIMTSYKFQD и DGLGEVAPAYLYGIDA, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:913 представляют собой RASQGLNFVV, GPTDRAP и QEYSS, соответственно;

(h) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:900 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:914,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:900 представляют собой KYIIN, MIDPYRGRPWSAHKFQG и AEAASDSHSRPIMFDH, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:914 представляют собой SGGPSNVGGNYVY, RDDQRPSGV и ATYDS, соответственно;

(i) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:901 и области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:914,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:901 представляют собой NYIIN, MIDPRRGRPWSAQKFQG и QDSDFHDGHGHTLRGMFDS, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:915 представляют собой SGTSSNVGGNLVS, RDDQRPSGV и AAYDS, соответственно; или

(j) области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:902 и области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO:916,

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:902 представляют собой LYAVN, QIWRWKSSASHNFRG и TSTYDKWSGLHDGVMAFSS, соответственно, и

где последовательности областей CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO:916 представляют собой RASQSITGNWVA, RGAALLG и QQYDT, соответственно.

2. Выделенное биспецифическое анти-ВИЧ нтитело или его антигенсвязывающая часть по п.1, где первое антигенсвязывающее плечо содержит соответствующие последовательности, указанные в наборе последовательностей SEQ ID NO:892 и 906; 896 и 910; 893 и 907; 894 и 908; 895 и 909; 898 и 912; 899 и 913; 900 и 914; 901 и 915; или 902 и 916.

3. Выделенное биспецифическое анти-ВИЧ антителио или его антигенсвязывающая часть по любому из пп.1-2, где антителио представляет собой антителио человека, гуманизированное антителио или химерное антителио.

4. Выделенное биспецифическое анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающая часть по любому из пп.1-3, где антитело представляет собой рекомбинантное антитело.

5. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую выделенное биспецифическое анти-ВИЧ антитело по любому из пп.1-4 или его антигенсвязывающую часть.

6. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.5.

7. Культивируемая клетка, содержащая вектор по п.6.

8. Способ получения биспецифического анти-ВИЧ антитела или его фрагмент, включающий

получение культивируемой клетки по п.7;

культивирование клетки в среде в условиях, обеспечивающих экспрессию полипептида, кодируемого вектором, и сборку антитела или его фрагмента; и

очистка антитела или его фрагмента от культивируемой клетки или клеточной среды.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая

(i) по меньшей мере одно биспецифическое анти-ВИЧ антитело по любому из пп.1-4 или его антигенсвязывающую часть, нуклеиновую кислоту по п.5 или вектор по п.6; и

(ii) фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где второй терапевтический агент содержит противовирусное средство.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, где второй терапевтический агент содержит второе анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающую часть.

13. Фармацевтическая композиция по п.11, где противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора входа или слияния и ингибитора интегразы.

14. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции или ВИЧ-связанного заболевания, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное

количество по меньшей мере одного биспецифического анти-ВИЧ антитела по любому из пп.1-4 или его антигенсвязывающей части.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где второй терапевтический агент содержит противовирусное средство.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, где второй терапевтический агент содержит второе анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающую часть.

18. Фармацевтическая композиция по п.16, где противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора входа или слияния и ингибитора интегразы.

19. Набор, содержащий:

фармацевтически приемлемую стандартную дозу фармацевтически эффективного количества по меньшей мере одного биспецифического анти-ВИЧ антитела по любому из пп.1-4, и

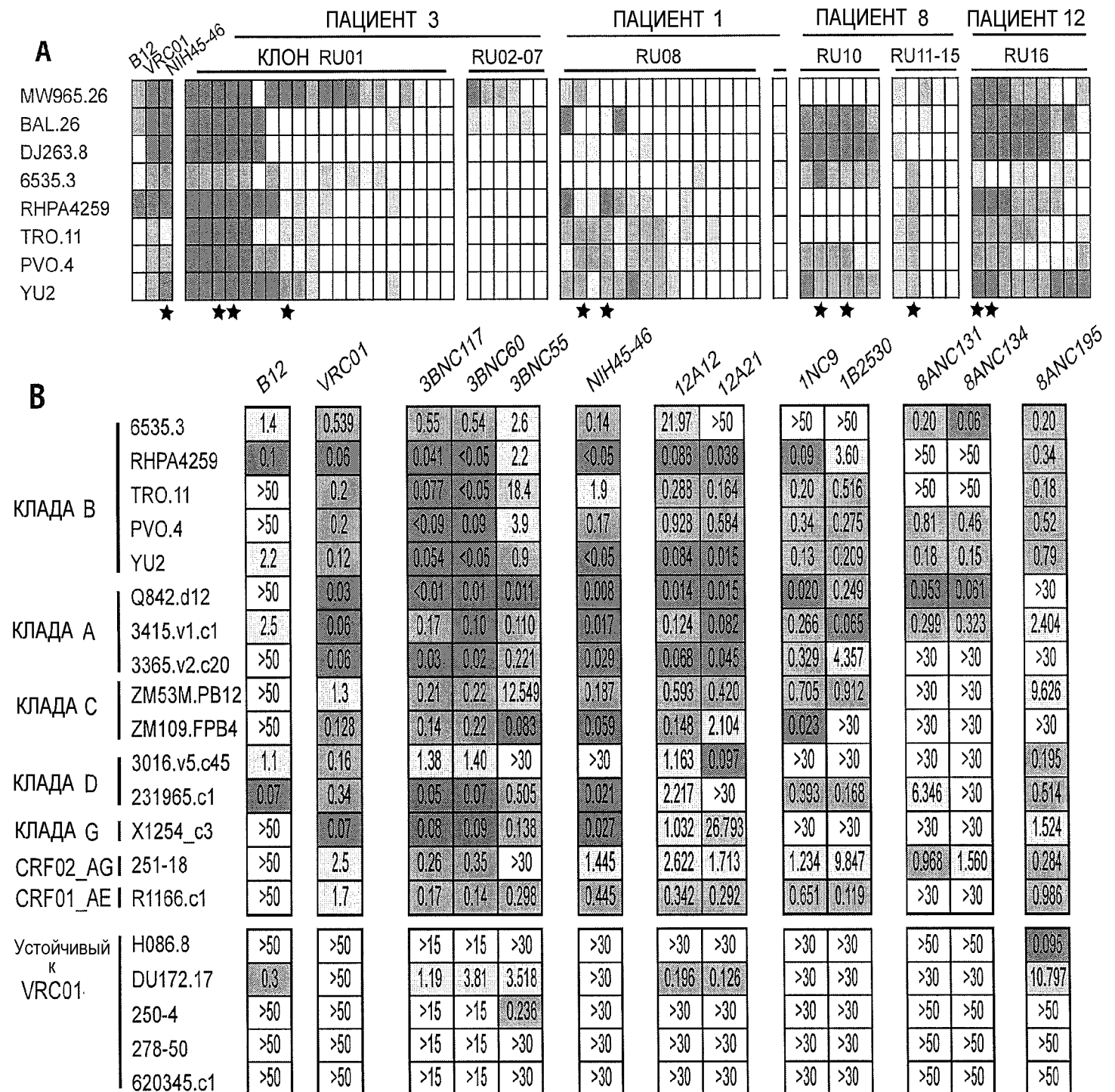
фармацевтически приемлемую стандартную дозу фармацевтически эффективного количества анти-ВИЧ агента.

20. Набор по п.19, где две фармацевтически приемлемые стандартные дозы находятся в форме общей фармацевтически приемлемой стандартной дозы.

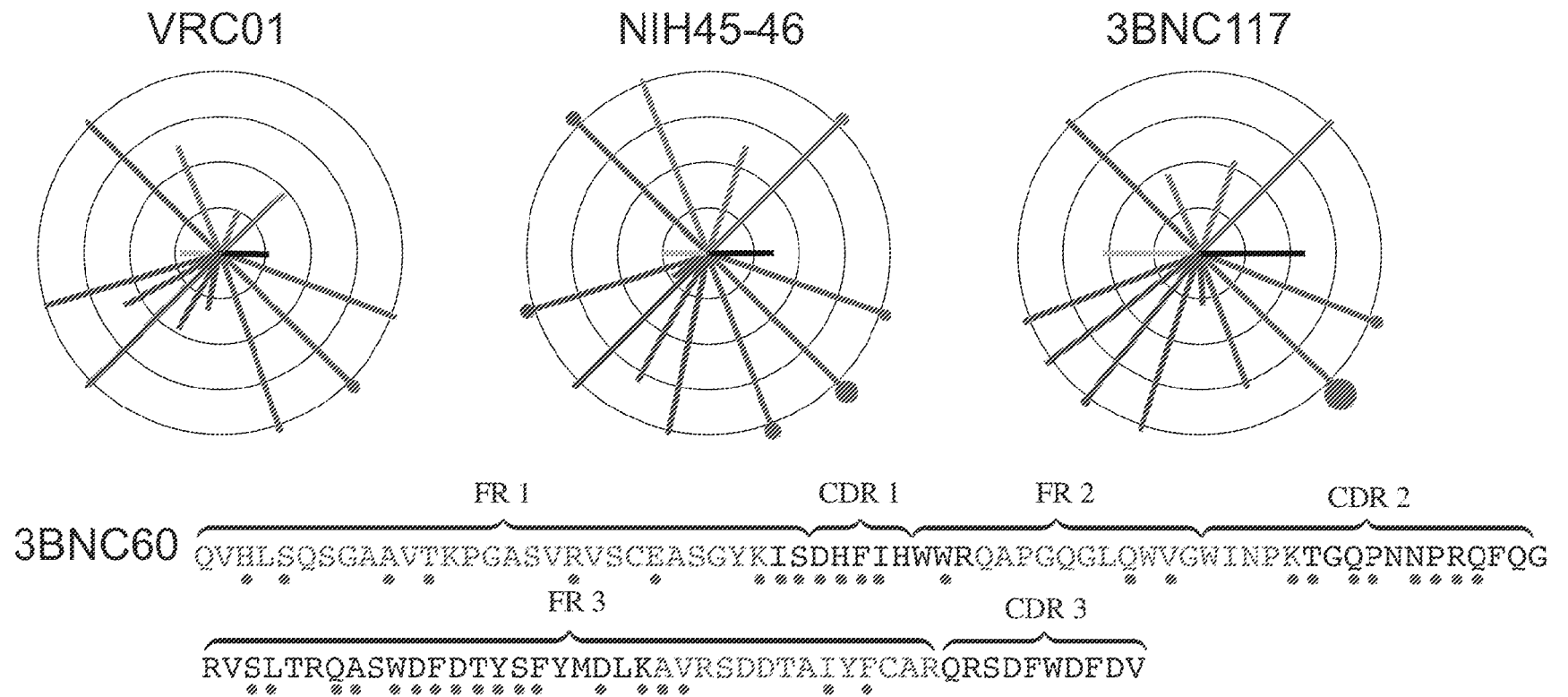
21. Набор по п.19 или 20, где анти-ВИЧ агент выбран из группы, состоящей из ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора входа или слияния и ингибитора интегразы.

По доверенности

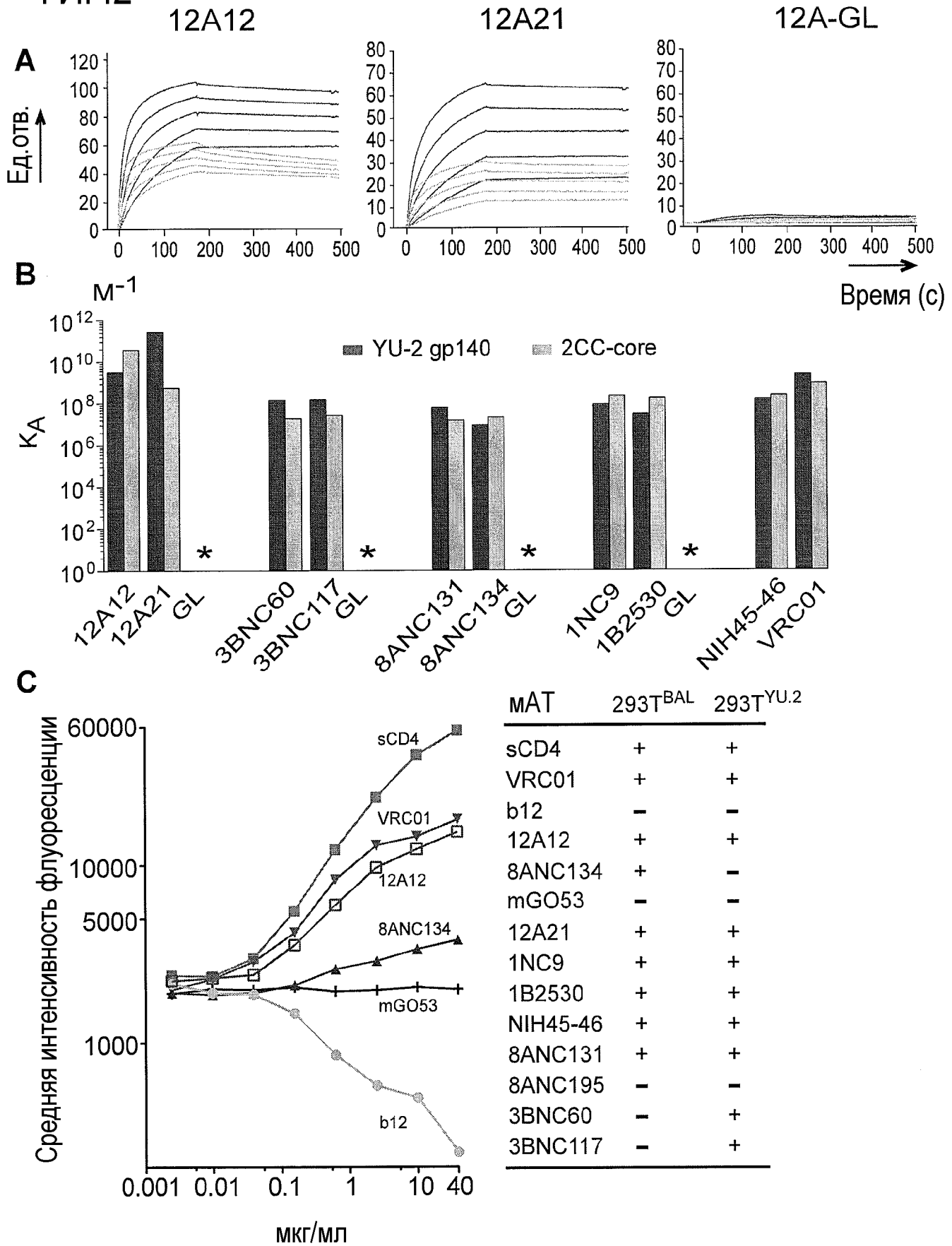
ФИГ.1А-В



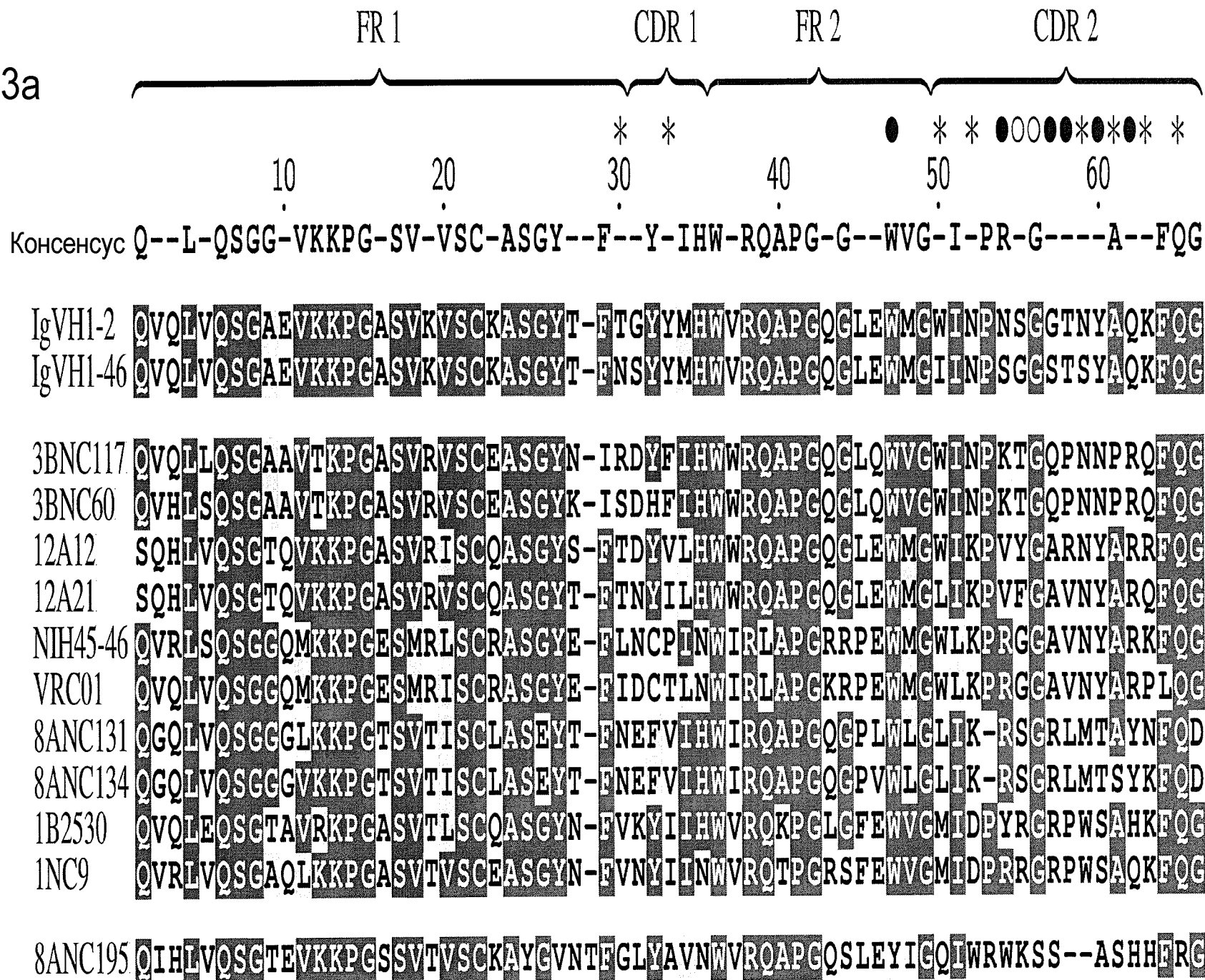
ФИГ.1C-D



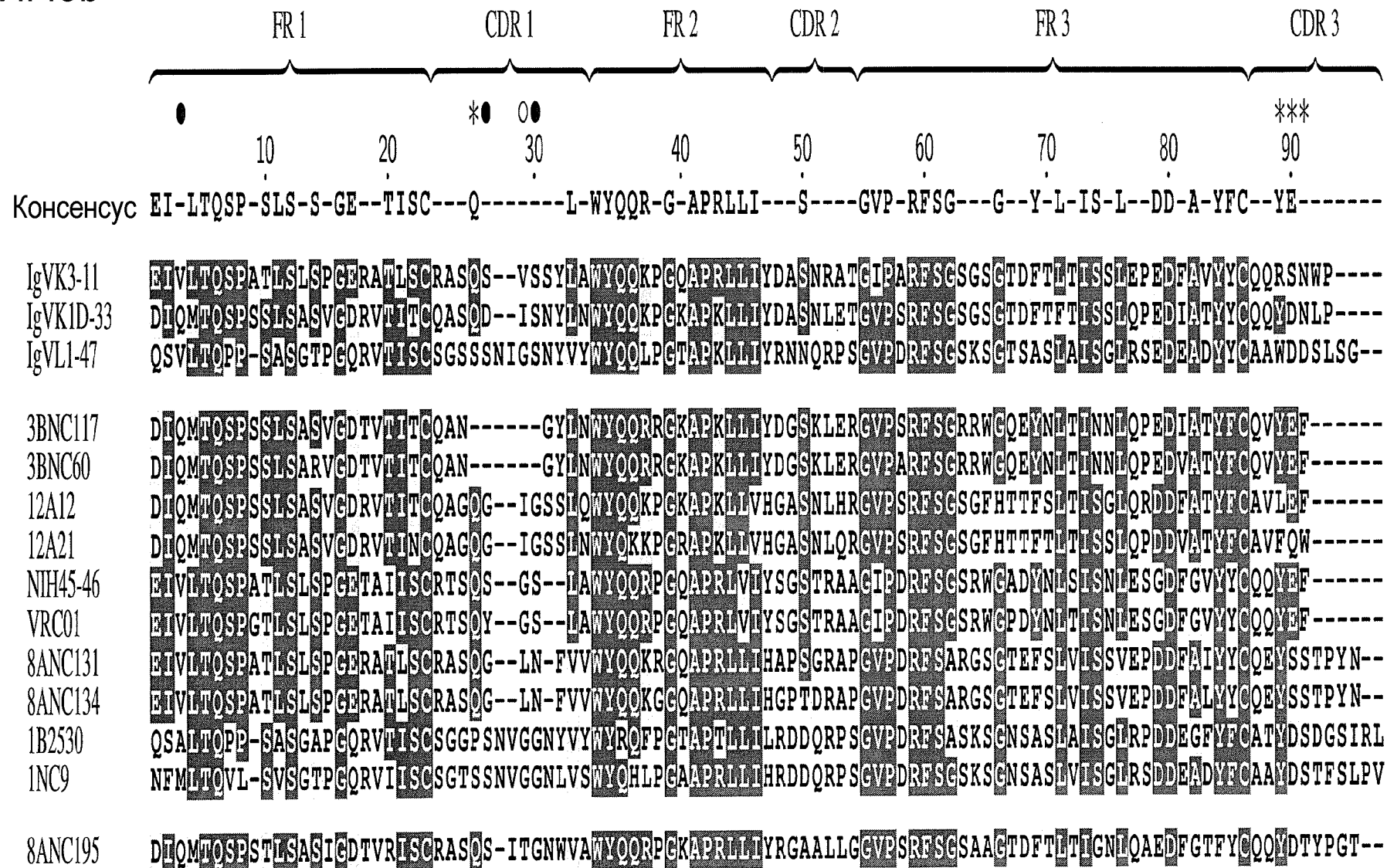
ФИГ.2



ФИГ.3а



ФИГ.3b



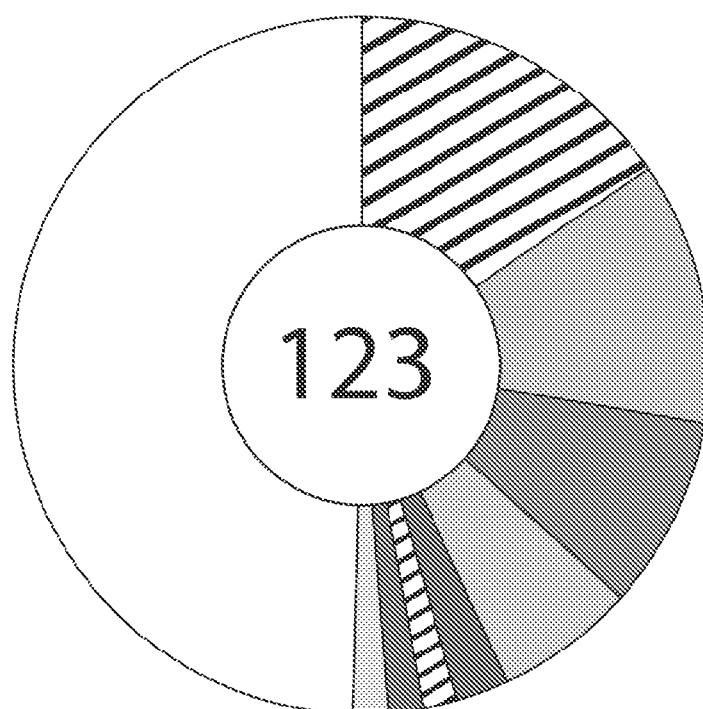
8A	Тяжелая		CDR3 (а.к.)	Мутации		
	VH	JH				
8A1	1-46	6	D G L G E V A P D Y R Y G I D V	85	X	
8A2	4-61	4/5	Q S L S W Y R P S G Y F E S	57	X	
8A3	1-69	6	D R G D T R L L D Y G D Y E D E R Y Y Y G M D V	40	X	X
8A4	1-69	6	S I N A A V P G L E G V Y Y Y Y G M A V	27	X	X
8A5	1-69	6	D R G D T R L L D Y G D Y E D E R Y Y Y G M D V	37	X	
8A6	1-69	6	D R G D T R L L D Y G D Y E D E R Y Y Y G M D V	35	X	X
8A7	1-69	1/2	W D Y Y D S R G Y Y Y G E Y F D L	23	X	
8A8	3-21	6	D T K V G A P R Q D C Y A M D L	29	X	X
8A9	1-46	6	D G L G E V A P D Y R Y G I D V	75	X	
8A10	1-24	4	A D R F K V A Q D E G L F V I F D Y	11	X	X
8A11	1-69	3	D R S S A I G Y C S S I S C Y K G S F D I	12	X	X
8A12	3-48	6	L A E V P P A I R G S Y Y Y G M D V	18	X	X
8A13	3-11	6	A Y G T G N W R G L Y Y Y Y Y G M D V	23	X	X
8A14	3-30	4	S P S Y Y F D Y	9	X	X
8A15	1-46	6	D G L G E V A P A Y L Y G I D A	85	X	
8A16	1-24	6	G G L Y C S S I S C I M D V	12	X	X
8A17	1-24	6	G G L Y C S S I S C I M D V	6	X	X
8A18	1-46	6	D G L G E V A P A Y L Y G I D A	76	X	
8A19	1-24	4	A D R F K V A Q D E G L F V I F D Y	9	X	X
8A20	1-46		D G L G E V A P A Y L Y G I D A	81	X	
8A21	3-30	4/5	E G G L R F L E W L F	13	X	X
8A22	3-21	6	S R P P Q R L Y G M D V	19	X	X
8A23	1-24	4	A D P F K V A Q D E G L Y V I F D Y	10	X	
8A24	3-30	4	D S S G S N W F D Y	22	X	
8A25	1-46	6	D G L G E V A P A Y L Y G I D A	82	X	
8A26	3-43	5	N G F D V	70	X	
8A27	1-24	4	A D P F K V A Q D E G L Y V I F D Y	12	X	
8A28	1-46	6	D G L G E V A P A Y L Y G I D A	85	X	
8A29	1-46	6	D G L G E L A P A Y H Y G I D V	71	X	
8A30	1-69	3	A R A D S H T P I D A F D I	23	X	X

8A	Тяжелая		CDR3 (а.к.)	Мутации		
	VH	JH				
8A31	1-46	6	D G L G E L A P A Y H Y G I D V	71	X	
8A32	1-69	3	S S G N F E F A F E I	30	X	X
8A33	1-69	6	D R W L P Q Y Y Y Y G M D V	3	X	X
8A34	3-7	2	N P E S R C I V G R N R G W C R Y F D	11	X	X
8A35	1-46	6	D G L G E L A P A Y Q Y G I D V	71	X	
8A36	3-30	4	P K F L P G A D I V V V V A A T P F D	2	X	X
8A37	1-46	6	D G L G E L A P A Y H Y G I D V	71	X	
8A38	1-46	6	D G L G E V A P A Y L Y G I D A	83	X	
8A39	3-43	5	N G F D V	70	X	
8A40	1-24	4	A D P F K V A Q D E G L Y V I F D Y	18	X	
8A41	3-33	4/5	E M A V G G T K A L D H	10	X	X
8A42	1-46	4/5	G V S F	41	X	X
8A43	3-11	4/5	D L L H A H D F	13	X	
8A44	3-33	4	D S V A F V L E G P I D Y	23	X	X
8A45	1-2	6	Y S T R Q F F H Y Y Y V T D V	26	X	X
8A46	4-34	6	G K V W G I T A R P R D A G L D	38	X	X
8A47	3-7	4	V R D P N Y N L H F D S	11	X	X
8A48	3-53	4/5	G L R V Y F D L	17	X	X
8A49	1-69	3	D R S S A I G Y C S S I S C Y K G S F D I	8	X	X
8A50	4-39	4/5	Q K G S G T S L L Y	8	X	X
8A51	7-4-1	4/5	D L L E S R T Y Y N D I R D C	7	X	X
8A52	1-69	6	D R G D T R L L D Y G D Y E D E R Y Y Y G M D V	50	X	X
8A53	4-4	4	V R G S W N F D Y	15	X	X
8A54	1-24	5	T Y L A V V P D G F D G Y S S S W Y W F D P	19	X	X
8A55	1-69	3	D R S S A I G Y C S S I S C Y K G S F D I	8	X	X
8A56	4-31	4/5	C Q D G L A S R P I D F	44	X	X
8A57	3-30	4/5	D S V S K S Y S A P P E F	39	X	
8A58	1-46	6	D G L G E V A P D Y R Y G I D V	73	X	
8A59	4-39	5	H V R P Y D R S G Y P E R P N W F D	32	X	X
8A60	1-69	3	N A G A Y F Y P F D I	35	X	
8A61	1-46	6	E M G T F T L L G V V I D H Y D F Y P M D V	24	X	X
8A62	4-34	4	G R G K R C S G A Y C F A G Y F D S	37	X	
8A63	1-46	6	D G L G E V A P A Y L Y G I D A	83	X	

ФИГ.4В

В

Клоны pt8



ΦИГ.5a

	FR 1	CDR 1	FR 2	
		* *	● * * ●	
VRC01	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGKRPEWMGWLKPRG			
VRC02	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCQASGYEFIDCTLNWVRLAPGRRPEWMGWLKPRG			
NIH45-46	QVRLSQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFLNCPINWIRLAPGRRPEWMGWLKPRG			
NIH45-177	QVRLSQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGRRPEWMGWLKPRG			
NIH45-243	QVRLSQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGRRPEWMGWLKPRG			
	CDR 2	FR 3	CDR 3	
	●●●*●*●* *	○ * *●	● ●●*	
VRC01	GAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGKNCD----	YNWDFEHWG		
VRC02	GAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTADDTAVYYCTRGKNCD----	YNWDFEHWG		
NIH45-46	GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYN	WDFEHWG		
NIH45-177	GAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTADDTAVYFCTRGKNCN----	YNWDFEHWG		
NIH45-243	GAVNYARSFQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTADDTAVYFCARGKNCD----	YNWDFEHWG		

ΦИГ.5b

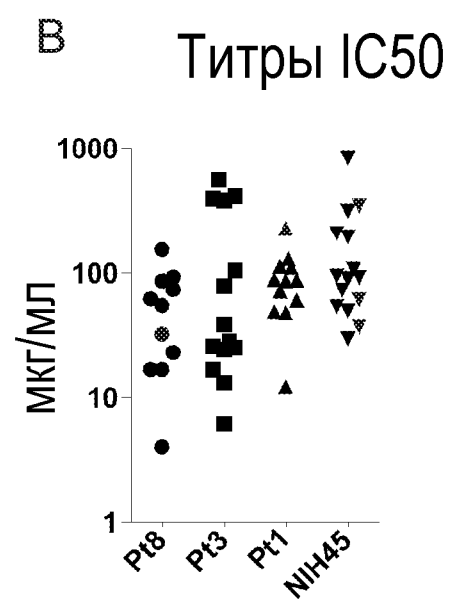
	FR 1	CDR 1	FR 2	CDR 2
VRC01	EIVLTQSPGTLSSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAA			
VRC02	EIVLTQSPGTLSSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAA			
NIH45-46	EIVLTQSPATLSSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAA			
NIH45-177	EIVLTQSPATLSSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAA			
NIH45-243	EIVLTQSPATLSSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAA			
	FR 3	CDR 3		
VRC01	GIPDRFSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQ			
VRC02	GIPDRFSGSRWGPDYNLTIRNLESGDFGLYYCQQYEFFGQ			
NIH45-46	GIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQ			
NIH45-177	GIPDRFSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQ			
NIH45-243	GIPDRFSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQ			

ФИГ.6А

А

IC ₅₀		Pt 1	Pt 3B	Pt 8	NIH45	Pt 12A
Клада В	6535.3	88	400.4	23.2	61	101.3
	RHPA4259.7	113	16.6	154.1	30	30.1
	SC422661.8	49	25.9	16.6	107	62.7
	PVO.4	89	78.1	74.1	195	116.3
	TRO.11	72	24.5	62.2	208	53.6
	YU2.DG	131	25.4	32.7	92	50.6
	H086.8	>132	>132	>132	37	
Клада С	Du172.17	228.42	418.62	86.463	349	
	ZM53M.PB12	60.70	383.37	>227	317	
	ZM109F.PB4	85.82	12.97	>227	73	
Клада А	Q842.d12	12.196	6.168	4.058	50	
	3415.v1.c1	43.26	38.88	16.63	54	
	3365.v2.c20	111.54	28.46	>227	94	
CRF02_AG	250-4	>132	560.58	55.09	90	
	251-18	>340	104.58	92.28	841	
	278-50	>132	>132	>132	>1000	
CRF01_AE	620345.c1	>132	>132	>132	>1000	
Клада D	3016.v5.c45	>340	185.62	>227	ND	
	231965.c1	304.48	86.54	171.56	ND	
Клада G	X1254_c3	222.01	81.48	>227	ND	
CRF01_AE	R1166.c1	>340	52.01	>227	ND	

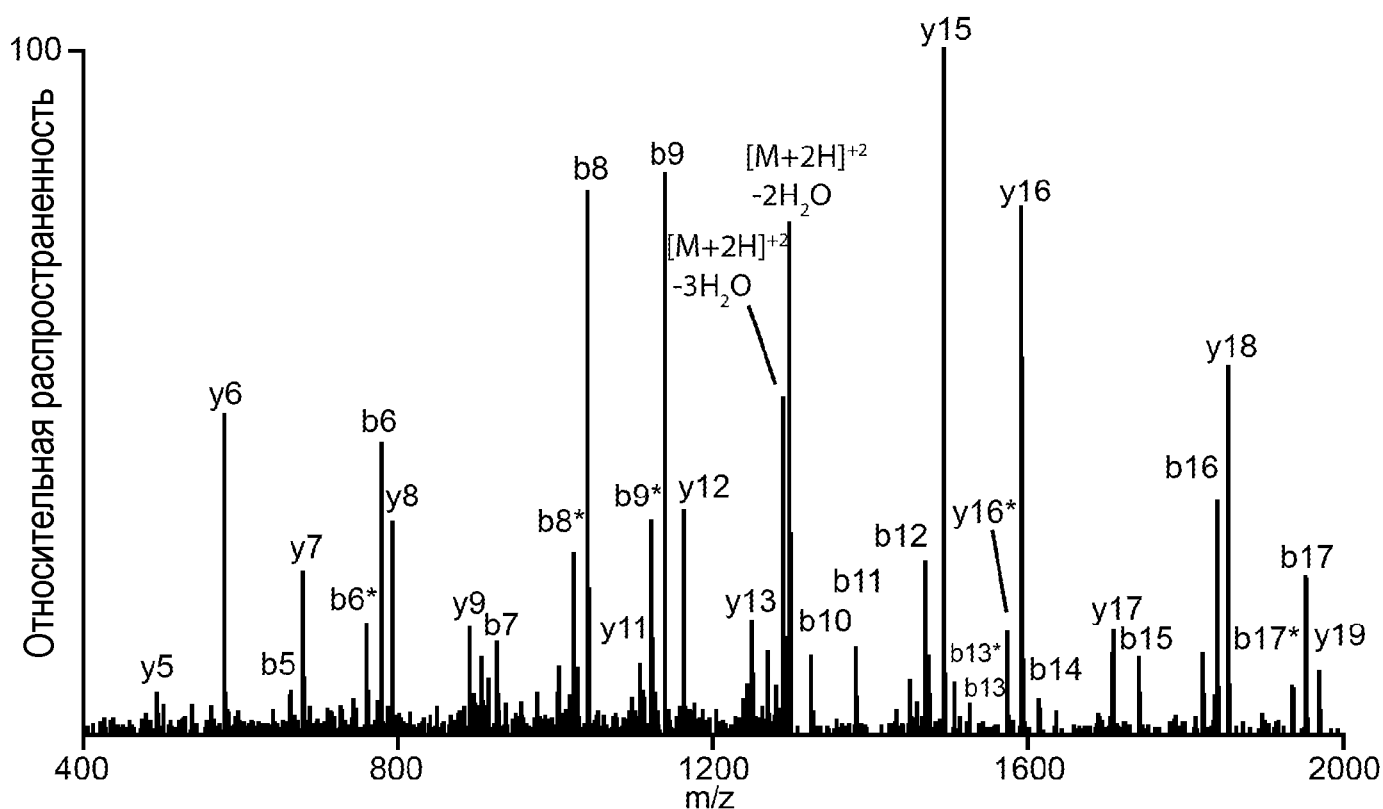
ФИГ.6В



A

H S D Y C [D] [F] [D] [V] [W] [G] [S] [G] [S] [Q] [V] [I] [V] [S] [S] A S T K

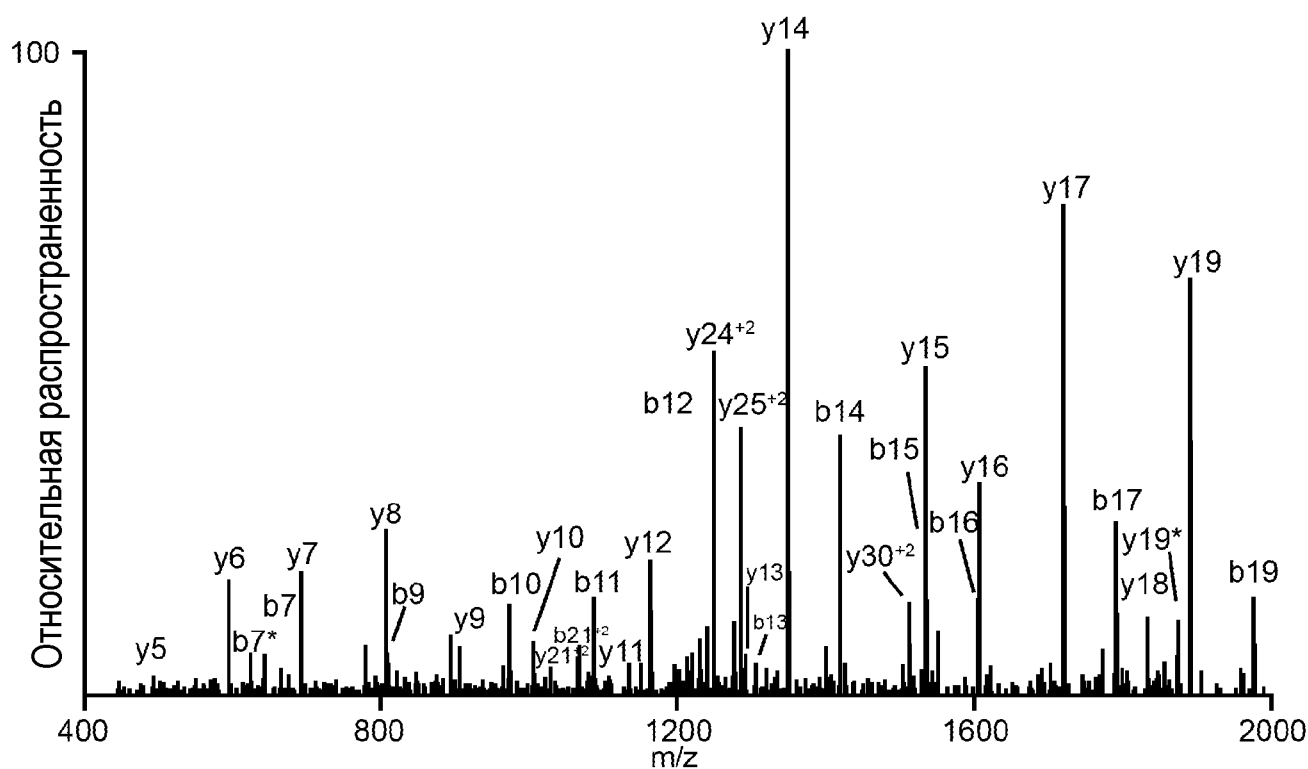
ФИГ.7А



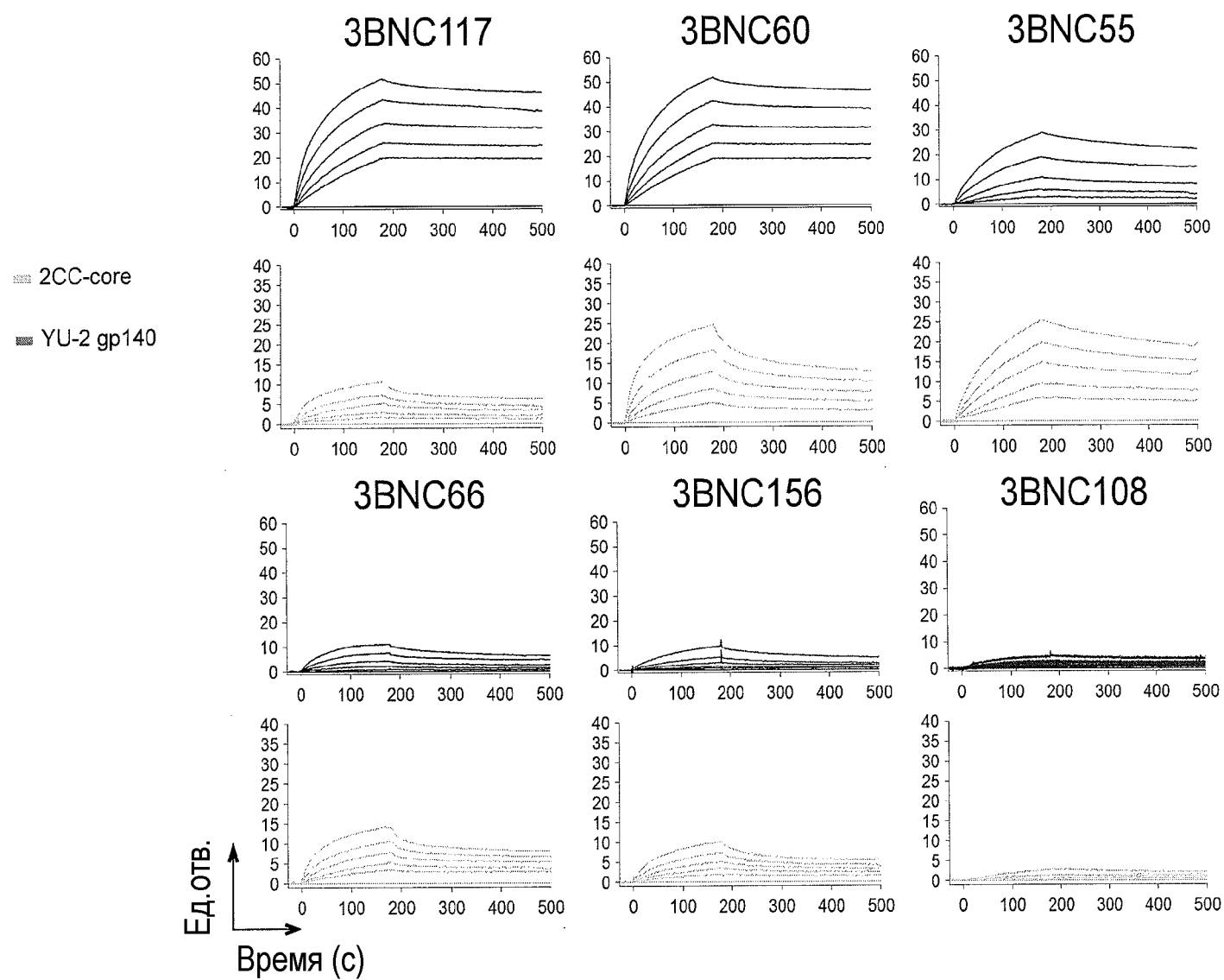
ФИГ.7В

B

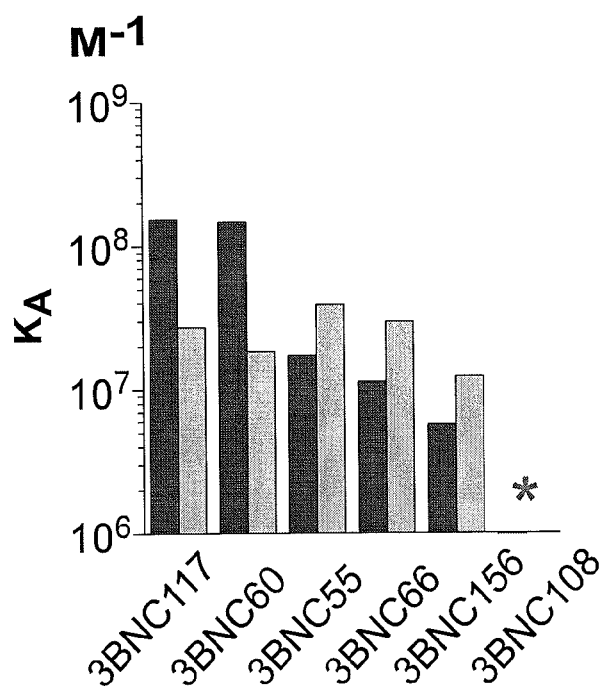
D [G] [L] [G] [E] [V] [A] [P] [A] [Y] [L] [Y] [G] [I] [D] [A] [W] [G] [Q] [G] [T] [T] [V] [I] [V] [T] [S] A S T K



ФИГ.8А



ФИГ.8b



ФИГ.9a

FR 1

[illegible]

ФИГ.9а продол.

		FR 3																															
		* * * * * * * * * * * * * * * *																															
S		I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R									
		230				240				250				260				270				280				290							
IgVH1-2	TCC	---	---	---	---	ATC	AGC	ACA	GCC	TAC	ATG	GAG	CTG	AGC	AGG	CTG	AGA	TCT	GAC	GAC	ACG	GCC	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA					
3BNC60	..g	tgg	gac	ttt	gac	.ca	tat	t.c	ttt	...	...	..c	..c	ag	gca	g.a	...	..g	...	...	...	...	a.t	...	t.	...	...	c..					
3BNC117	..g	tgg	gac	ttt	gac	.ca	ttt	t.c	ttt	...	...	..c	...	ag	gca	..a	...	..g	...	...	...	...	..t	...	t.	...	...	c..					
NIH45-46	.at	---	---	---	---	tc.	ga.	...	...	tt	t.	...	t.	c.	tc	t.	..c	..a	...	...	...	...	..c	...	tt	...	a.t	..g					
VRC01	.at	---	---	---	---	tc.	ga.	...	...	tt	t.	...	...	c.	tc	t.	..c	gta	...	...	...	...	..c	..c	tt	...	a.t	..g					
12A12	.a.	---	---	---	---	gg	gag	t.	...	t.	...	..c	t.	..t	g.a	...	...	...	...	...	...	...	c.a	...	tt	...	...	...					
12A21	.a.	---	---	---	---	gg	gag	t.	...	t.	c.	..c	...	..t	g.c	..c	...	...	...	...	...	...	..c	...	...	...	...	c..					
		FR 1																															
		* * * * * * * * * * * * * * * *																															
Q		V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	N			
		10				20				30				40				50				60				70				80		90	
IgVH1-46	CAG	GTG	CAG	CTG	GTG	CAG	TCT	GGG	GCT	GAG	GTG	AAG	AAG	CCT	GGG	GCC	TCA	GTG	AAG	GTT	TCC	TGC	AAG	GCA	TCT	GGA	TAC	ACC	TTC	AAC			
8ANC131	...	g.	..c	t.	...	...	..c	...	g.	ga	c.	...	..a	...	..a	g	...	..c	a.	...	...	..c	a.	...	ct.	...	..a	...	..a	...	...		
8ANC134	...	g.	...	t.	...	...	..c	...	g.	ga	c.	...	..a	...	..a	g	...	..c	a.	...	...	..c	a.	...	ct.	...	..a	...	..a	...	..t		
1B2530	...	...	...	..aa	..a	..g	...	a.	..c	...	g.	...	...	...	..g	...	..c	..c	...	..c	...	..c	..c	...	..c	..g	..c	..t	...	..a	...	gt.	
INC9	...	...	ga	t.a	t.t	..a	...	..a	c.	t.	...	..a	...	...	...	...	..c	..c	..t	...	g.	..g	...	...	..a	...	gt.	...	gt.	...	...		
		CDR 1						FR 2																									
		* * * *																															
S		Y	Y	M	H	W	V																										
		100						110																									
IgVH1-46	AGC	TAC	TAT	ATG	CAC	TGG	GTG																										
8ANC131	gaa	t.	gt.	..t	...	...	a.t																										
8ANC134	gaa	t.	gt.	..t	...	...	a.t																										
1B2530	aa	...	atc	..t	...	...	...																										
INC9	a.	...	at.	..a	a.t	...	..c																										

ФИГ.9а продол.2

FR 2												CDR 2																											
* * * * *												* * * * *																											
R Q A P G Q G L E W M G												I I N P S G G S T S Y A Q K F Q G																											
120												130				140				150				160				170				180				190			
IgVHI-46	CGA	CAG	GCC	CCT	GGA	CAA	GGG	CTT	GAG	TGG	ATG	GGA	ATA	ATC	AAC	CCT	AGT	GGT	GGT	AGC	ACA	AGC	TAC	GCA	CAG	AAG	TTC	CAG	GGC										
8ANC131	...	...	...	...	...	...	g	...	c	ct	...	c	..	..t	c	...	..a	c	..	a	c	...	c	t	ttg	tg	act	..c	t	t	..t	..a	..a						
8ANC134	a	...	...	...	...	...	g	...	c	..t	...	c	..	..t	c	...	..a	c	..	a	c	...	c	t	ttg	tg	act	t	c	t	..a	...	..a						
IB2530	..c	...	aaa	...	...	...	tc	..c	t	...	...	gt	..c	..g	...	g	...	..c	tac	c	..	c	dg	c	..	tg	c	..	g	..c	..a	..t	...						
INC9	...	...	a	a	...	...	g	a	t	t	...	...	g	..	g	..	g	...	..a	c	c	..c	..g	c	..	tg	c	..	g	...	...	...	...						

FR 3								
* * * * *								
R V T M T R D T								
200		210				220		
IgVHI-46	AGA	GTC	ACC	ATG	ACC	AGG	GAC	ACG
8ANC131	...	c	..gt	c	..cga	..a	...	cgt
8ANC134	...	c	..gt	c	..cga	..a	...	cgt
IB2530	c	..c	t	c	..gt	c	a	..t
INC9	...	c	..t	t	...	c	..	tc

FR 3																											
* * * * *																											
S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R																											
230				240				250				260				270				280				290			
IgVHI-46	TCC	ACG	AGC	ACA	GTC	TAC	ATG	GAG	CTG	AGC	AGC	CTG	AGA	TCT	GAG	GAC	ACG	GCC	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA			
8ANC131	..g	...	g	a	...	...	t	...	...	t	..c	g	g	t	..c	...	c	..	...	...	..t	...	...	..g			
8ANC134	..g	...	g	a	...	..g	t	...	...	t	..c	g	g	t	..c	...	ct	..	c	...	...	...	...	..g			
IB2530	...	t	gaa	t	c	a	..t	...	acc	...	c	...	..a	...	..c	...	...	...	acc	...	t	...	...	..g			
INC9	ga	t	c	gag	a	c	...	...	c	t	t	..t	g	...	...	gg	..c	...	...	..c	..c	..t	..c	..g			

ФИГ.9b

		FR 1																																							
		* * * * * * * * * * * * * * * *																																							
		E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C																																							
		10					20					30					40					50					60														
IgVK3-11		GAA	ATT	GTG	TTG	ACA	CAG	TCT	CCA	GCC	ACC	CTG	TCT	TTG	TCT	CCA	GGG	GAA	AGA	GCC	ACC	CTC	TCC	TGC																	
VRC01		...	...	...	...	...	...	...	...	g	...	...	...	...	...	...	...	...	c	...	t	a	...	t																	
NIH45-46		...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	c	...	t	a	...	t																	
8ANC134		...	...	...	...	g	...	...	...	...	...	...	c	...	...	...	...	...	...	...	...	t	...																		
8ANC131		...	...	...	...	g	...	...	...	...	...	...	c	...	...	...	...	...	...	...	...	t	...																		
		CDR 1										FR 2					FR 2																								
		* * * * *										* * * *					* * * * *																								
		R A S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y																																							
		70					80					90					100					110					120					130					140				
IgVK3-11		AGG	GCC	AGT	CAG	AGT	GTT	AGC	AGC	TAC	TTA	GCC	TGG	TAC	CAA	CAG	AAA	CCT	GGC	CAG	GCT	CCC	AGG	CTC	CTC	ATC	TAT														
VRC01		c	a	...	...	ta	g	tc	---	---	...	...	...	...	t	...	...	gg	c	...	c	...	...	g	...	...															
NIH45-46		c	a	...	...	tc	g	tc	---	---	...	...	...	...	t	...	...	gg	c	...	c	...	...	g	...	...															
8ANC134		...	...	...	...	g	t	g	at	---	t	g	t	...	t	...	a	g	gg	g	...	...	a	t	...	c															
8ANC131		...	...	...	...	g	c	g	a	---	t	g	t	...	t	...	a	g	g	g	...	...	a	t	...	c															
		CDR 2										FR 3																													
		* * * * *										* * * * *																													
		D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T																																							
		150					160					170					180					190					200					210					220				
IgVK3-11		GAT	GCA	TCC	AAC	AGG	GCC	ACT	GGC	ATC	CCA	GCC	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGG	TCT	GGG	ACA	GAC	TTC	ACT	CTC	ACC															
VRC01		tcg	gc	..t	ct	c	...	g	...	...	...	a	...	...	c	...	...	c	gg	...	c	...	a	a	...	...															
NIH45-46		tcg	gt	..t	ct	c	...	g	...	...	...	a	...	...	c	...	...	c	gg	...	g	...	a	a	...	g															
8ANC134		ga	c	t	a	t	g	t	...	...	c	...	g	...	a	...	a	...	c	c	g	...	g	...	t	gt															
8ANC131		c	c	t	..t	ggt	...	c	...	g	...	a	...	a	...	c	c	g	...	c	...	g	...	t	...	gt															

ФИГ.9b продол.

FR 3

	* * * * *											
	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
			230			240			250			260
IgVK3-11	ATC	AGC	AGC	CTA	GAG	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	GTT	TAT
VRC01	...	...	.a.	..g	...	t.g	.g.	...	...	.gt	...	..t
NIH45-46	...	...	.a.	..g	...	t.g	.g.	...	...	.gt	...	..t
8ANC134	..t	..t	tcg	g.g	...	...	..t	...	..c	...	c.a	...
8ANC131	..t	..t	tcg	g.g	...	...	..t	...	..c	...	a.a	...

FR 1

	* * * * * * * * * * * * * * * * * *																			
	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
			10				20			30			40			50		60		70
IgVK1D-33	GAC	ATC	CAG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
3BNC60	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	cg	...	..c	..t	cc	...	..t
3BNC117	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	c	...	.g	...	cc	...	..t
12A21	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	..a	ac
12A12	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	..t	...	...	...	..c	...

CDR 1

FR 2

	Q D I S N Y						* * * *			
	Q	D	I	S	N	Y	L	N	W	Y
	80			90			100			110
IgVK1D-33	CAG	GAC	ATT	AGC	AAC	TAT	TTA	AAT	TGG	TAT
3BNC60	---	---	---	---	gg	..c	...	...	...	..a
3BNC117	---	---	---	---	gg	..c	...	...	...	..a
12A21	...	.g	...	g	tc	.c	...	...	...	..a
12A12	...	.g	...	g	tc	.c	c	c.g	...	..a

ФИГ.9b продол.2

FR 2													CDR 2		
* * * * *													*		
Q K P G K A P K L L I Y													D A S		
120 130 140 150															
IgVK1D-33	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAC	GAT	GCA	TCC
3BNC60	...	.g.	.g.	...	...	...	..a	..a	...	...	...	...	...	gg	...
3BNC117	...	gg	.g.	...	...	...	..a	..a	...	...	...	...	...	gg	...
12A21	a.a	...	...	...	.g.	...	...	...	...	g.	c.	gc	gc	..t	...
12A12	..a	...	...	...	...	...	...	...	...	g.	c.	gc	gc	..t	...

FR 3																			
N L E T G V P S R F S G S G S G T D F T F T																			
160 170 180 190 200 210 220																			
IgVK1D-33	AAT	TTG	GAA	ACA	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGA	AGT	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTT
3BNC60	..a	...	..g	.g.	..c	...	...	g.	...	...	...	...	..a	a.	gg	..a	ca.	..a	..a
3BNC117	..a	...	...	.g.	...	...	...	...	...	...	...	...	..a	a.	gg	..a	ca.	..a	..a
12A21	...	c.t	c.	.g.	...	...	...	..g	...	...	...	...	...	...	..t	cac	...	ac.	..c
12A12	..c	..a	c.c	.g.	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	..tc	cac	...	ac.	..c

FR 3												
* * * * *												
I S S L Q P E D I A T Y Y C												
230 240 250 260												
IgVK1D-33	ATC	AGC	AGC	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	ATT	GCA	ACA	TAT
3BNC60	...	.a.	.at	...	...	..c	...	..c	g.	...	...	..tt
3BNC117	...	.a.	.at	...	...	..c	...	..c	...	...	...	..tt
12A21	...	...	...	...	...	..c	...	g.	..g	...	..c	..t
12A12	...	...	g.	..a	...	.g.	..c	..t	..g	...	..c	..t

ФИГ.9с

FR 1																			
* * * * * * * * * * * * * * * *																			
Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I S C S G S																			
10 20 30 40 50 60 70																			
IgVL1-47	CAG	TCT	GTG	CTG	ACT	CAG	CCA	CCC	TCA	GCG	TCT	GGG	ACC	CCC	GGG	CAG	AGG	GTC	ACC
INC9	a.t	.t.	a..	...	...	...	gtc	.t.	...	.t.	...	...	...	...	...	...	...	...	...
IB2530	...	...	cc	...	...	...	...	...	...	...	...	g	...	...	...	...	...	...	...
CDR 1										FR 2					FR 2				
* * * * *										* * * * *					* * * * *				
S S N I G S N Y V Y W Y Q Q L P G T A P K L L I Y																			
80 90 100 110 120 130 140 150																			
IgVL1-47	AGC	TCC	AAC	ATC	GGA	AGT	AAT	TAT	GTA	TAC	TGG	TAC	CAG	CAG	CTC	CCA	GGA	ACG	GCC
INC9	...	...	...	g..	..c	g..	..c	tg	..t	..c	...	..t	..a	..c	t.g	...	..c	g..	..t
IB2530	cc	...	...	g	..c	g.c	...	...	..c	...	...	..t	g	...	t.t	...	..c	...	...
CDR 2					FR 3														
* * * * *					* * * * * * * * * * * * * * *														
R N N Q R P S G V P D R F S G S K S G T S A S L																			
160 170 180 190 200 210 220																			
IgVL1-47	AGG	AAT	AAT	CAG	CGG	CCC	TCA	GGG	GTC	CCT	GAC	CGA	TTC	TCT	GGC	TCC	AAG	TCT	GGC
INC9	..a	g..	g..	..a	...	...	..t	...	...	...	..c	...	..c	..t	...	...	...	...	..at
IB2530	c.a	g..	g.c	...	...	...	...	...	...	...	...	...	..c	cg	..t	...	...	...	..at
FR 3																			
* * * * * * * * * * * * * * *																			
A I S G L R S E D E A D Y Y C																			
230 240 250 260																			
IgVL1-47	GCC	ATC	AGT	GGG	CTC	CGG	TCC	GAG	GAT	GAG	GCT	GAT	TAT	TAC	TGT				
INC9	.t.	...	...	...	...	...	...	..c	...	...	...	...	..t	...	...				
IB2530	...	...	...	...	...	..a	c.g	..c	...	...	g.	tt.	...	.t.	...				

	FR 1										CDR 1										FR 2										CDR 2																															
	10										20										30										40										50										60											
1B2530	QVQLE	Q	S	G	T	A	V	R	K	P	G	A	S	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	N	F	V	K	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	G	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	S	A	H	K	F	Q	G	
1B2586	QVRL	E	Q	S	G	A	A	V	K	P	G	A	S	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	N	F	V	K	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	G	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	S	A	H	K	F	Q	G	
1B2612	* QVRL	E	Q	S	G	T	A	M	R	K	P	G	A	S	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	N	F	V	K	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	G	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	S	A	H	K	F	Q	G
1B2339	QVRL	E	Q	S	G	A	A	V	K	P	G	A	S	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	N	F	V	K	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	G	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	S	A	H	K	F	Q	G	
1B2680	QVRL	E	Q	S	G	V	A	M	R	K	P	G	A	S	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	N	F	V	K	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	G	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	S	A	H	K	F	Q	G
1NC89	* QVRL	E	Q	S	G	G	A	L	R	K	P	G	A	S	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	N	F	V	K	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	G	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	Y	A	H	S	F	A	G
1NC3	* QVQLE	Q	S	G	T	A	V	R	T	P	G	A	P	V	T	L	S	C	Q	A	S	G	Y	K	F	N	Y	I	I	H	W	V	R	K	P	G	L	A	F	E	W	V	G	M	I	D	P	Y	R	G	R	P	W	S	A	H	S	F	E	G		
1B2364	QVRL	E	Q	S	G	A	A	V	K																																																					

ФИГ.10а, продол.

КЛОН RU08

	FR 3			CDR 3			
	70	80	90	100	110	120	130
1B2530	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2586	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2612	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2339	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2680	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDI	---	HSRPIILTG	PGEYGLDLEHMDWTW	RILCCLLAVAPGCHSQ		
1NC89	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDS	---	HSRPI	---	---	MDWTWRLCCLLAVVPASTKG	
1NC3	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIS	---	---	TSGAR	
1B2364	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	FWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC7	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	SWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC123	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2503	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	SWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2351	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGHGSLVTVSSASTKG	
1B344	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGHGSLVTVSSASTKG	
1B2525	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGHGSLVTVSSASTKG	
1NC60	RLSLSRDVSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGHGSLVTVSSASTKG	
1NC82	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2578	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2538	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2609	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2367	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC24	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2573	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	SWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC116	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC18	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC66	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	FWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC48	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC70	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC52	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC29	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1B2416	RLSLSRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC108	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	FWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC46	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	FWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC117	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	SWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC9	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	SWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC107	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC109	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC56	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	HWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC118	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC110	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC33	RLTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	YWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC122	RVTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	FWGQGSRTVTVSSASTKG	
1NC95	RVTLTRDTSMEILYMTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAESQS	---	HSRPIIMFD	---	---	FWGQGSRTVTVSSASTKG	

FR 1										CDR 1										FR 2										CDR 2													
10					20					30					40					50					60																		
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QAQLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV	SC	EA	SG	Y	N	I	R	D	Y	F	I	H	W	R	O	A	P	G	G	G	L	O	W	V	G	W	I	N	P	K	T	G	O	P	N	N	P	R	F	O	F	G
QVOLLQSG	AAVTKPGASVRV																																										

ФИГ.10б, продол.

КЛОН RU01

	FR 3			CDR 3		
	70	80	90	100	110	120
3BNC75	RVSLTR	HASWDFD	TFSFYMDL	KALR	SDDTAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3B16	RVSLTR	HASWDFD	TFSFYMDL	KALR	SDDTAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC95	RVSLTR	HASWDFD	TFSFYMDL	KALR	SDDTAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC176	RVSLTR	HASWDFD	TFSFYMDL	KALR	SDDTAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3B188	RVSLTR	HASWDFD	TFSFYMDL	KALR	SDDTAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3B180	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC65	RVSLTR	PASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC79*	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC105	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3B183	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3B21	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3B191	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC128	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC23	RVSLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC196	RISLTR	QASWDFD	TISFYMDL	KALRLDD	TAVYFCAR	QRS--DYWDFDVWGS
3BNC91*	RVTLTR	HASWDFD	TFSFYMDL	KALR	SDDTAVYFCARR	RS--DYCDFDVWGS
3BNC134	RVSLTRD	TF--OEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC81	RVSLTRD	TF--OEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC84	RVSLTRD	TF--OEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC107	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC42	RVTLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC142*	RVTLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC53*	RVTLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC123	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC153	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC156*	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC72	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC158	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC66	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC159	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC151	RVSLTRD	TF--EEI	LFMDLR	GLR	SDDTAVYFCARR	HS--DYCDFDVWGS
3BNC108*	RVTLTRD	IF--EEM	LYMDLR	GLR	SDDTGIYFCARR	HS--DYCDFDIWGS
3BNC55	RLTLTRD	TF--DEM	LYMDLR	GLR	SDDTGIYFCARR	HS--DYCDFDIWGS
3BNC89	RLTLTRD	TF--DEM	LYMDLR	GLR	SDDTGIYFCARR	HS--DYCDFDIWGS
3ANC41	RVTMTRD	TF--LET	VYMLRGL	KFDDTAVI	YCATPKSGR	DYWSFDLWG
3ANC87	RVTMTRD	TF--LET	VYMLRGL	KFDDTAVI	YCATPKSGR	DYWSFDLWG
3ANC66*	RVTMTRD	TF--LET	VYMLRGL	KFDDTAVI	YCATPKSGR	DYWSFDLWG
3ANC79	RVTMTRD	TF--LET	VYMLRGL	KFDDTAVI	YCATPKSGR	DYWSFDLWG
3BNC126	RLTFTTR	QPSWDD	STITFHMEL	RGLRHDDTAVY	YCARPHSPDD	AWSLDVWGR
3BNC149	RLTFTTR	QPSWDD	STITFHMEL	RGLRHDDTAVY	YCARPHSPDD	AWSLDVWGR
3BNC102	RLTFTTR	QPSWDD	SSVTFHMEL	RGLRHDDTAVY	YCARPHSPDD	AWSLDVWGR
3ANC3	RVTLTRE	VS-----	TSTVFLQLR	NLRSDDTAVY	YCARPRGGR	DNWSFHVWGR
3ANC32	RVTLTRE	VS-----	TSTVFLQLR	NLRSDDTAVY	YCARPRGGR	DNWSFHVWGR
3BNC104	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC106	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC44	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC127	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC6	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC148	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC173	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC181	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR
3BNC101	RVTLTRE	RS-----	TSTVFMKLT	NLRLDDTAVY	FCARPLRGG	DTWHYHSWGR

ФИГ.10с

	FR 1	CDR 1	FR 2	CDR 2		
	10	20	30	40	50	60
-	GHLVQSGGGXKKPGT	SVTISCLASEYTFTEFTI	HRIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYGFQD		
QGQLVQSGGGVKKPGS	SVTISCLASEYTFTEFTI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYGFQD			
QGHLVQSGGGVKKPGT	SVTLSC	ASEYTFTEFTI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYRFQD		
QGQLVQSGGGGLKKPGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTAYNFQD		
QGQLVQSGGGGLKKPGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTAYNFQD		
QGQLVQSGGGVKKPGAS	VTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTAYKFQD		
QGQLVQSGGGVKKPGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYKFQD		
QGQLVQSGGGVKKPGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPVWLG-LIK	SGSRLMTSYKFQD		
QGQLVQSGGGVKKPGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPVWLG-LIK	SGSRLMTSYKFQD		
QGHLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	VSEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGHLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGHLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEDTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGHLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEDTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGHLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGLLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGQLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGQLVQSGGGGKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGQLVQSGGGVKKLGT	SVTIPC	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGQLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQALGQGLLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGQLVQSGGGVKKLGT	SVTISCL	ASEYTFNEFVI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYQFQD		
QGHLVQSGGGVKKPGS	SVTISCL	ASEYTFTEFTI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYRFQD		
QGHLVQSGGGVKKPGS	SVTISCL	ASEYTFTEFTI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTSYRFQD		
QGQLVQSGGGVKKPGT	SVTISCL	ASEYTFTEFTI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTAYRFQD		
QGQLVQSGGGVKKTGT	SVTISCL	ASEYTFTEFTI	HWIRQAPGQGPLWLG-LIK	SGSRLMTANRFQD		
QGHLVQSGXEVKKPGS	SVKVSCKASG	TF SX	YAIGWVRQAPGQGLEWMGGIIP	ILGTTNYAQRFG		

ФИГ.10с, продол.

КЛОН RU10

		FR 3			CDR 3		
		70	80	90	100	110	120
8ABM1		RLSLRR	DRSTGTVFMELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAP	-AYHYGIDVWGQ	GTTVIVTSASTS-		
8ABM24		RLSVRR	DRSTGTVFMELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAP	-AYHYGIDVWGQ	GTTVIVTSASTS-		
8ABM11		RLSLRR	DRSTGTVFMELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAP	-AYHYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTS-		
8A253		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAP	-DYRYGIDVWGQ	GSTVIVTAASTKG		
8ANC131	*	RLRLRR	DRSTGTVFMELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAP	-DYRYGIDVWGQ	GSTVIVTAASTKG		
8ANC13	*	RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRPEDTAVYYCARDGLGEVAP	-DYRYGIDVWGQ	GSTVIVSAASTKG		
8ANC88		RLNLRR	DRSTGTVFMELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAP	-DYRYGIDVWGQ	GSTVIVTAASTKG		
8ANC134	*	RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRLDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYHYGIDAWGQ	GSTVIVTSASTKG		
8ANC26	*	RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRLDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GSKVIVTPASTKG		
8ANC127		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTKG		
8ANC40		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTKG		
8ABM13		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTS-		
8ANC22		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTKG		
8ABM12		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSAST--		
8A275	*	RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTKG		
8ANC116		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVSSASTKG		
8ANC53		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVSSASTKG		
8ANC2		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTKG		
8ANC30	*	RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAL	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTKG		
8ABM26		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDAWGQ	GTTVIVTSASTS-		
8ABM20		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRIDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDVWGQ	GTTVIVTSASTS-		
8ANC18		RLSLRR	DRSTGTVFMELRGLRIDDTAVYYCARDGLGEVAP	-AYLYGIDVWGQ	GSTVIVTSASTS-		
8ANC182	*	RLSLRR	DRSTGTVFMELRNLRMDDTAVYYCARDGLGELAP	-AYQYGIDVWGQ	GTTVIVSSASTKG		
8ANC41		RLSLRR	DRSTGTVFMELRSLRIDDTAVYYCARDGLGELAP	-AYHYGIDVWGQ	GTTIIVTSASTKG		
8ABM27		GVTITADESTNTAYMDVSSLRSDDTAVYYCAKAPYRPRGSGNYYYAMDVWGQ	GTTVIVSSASTS-				