

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042696

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.03.15

(21) Номер заявки  
201990685

(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

(43) 2019.12.30

(62) 201391713; 2012.05.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
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)

(56) WO-A2-2011038290

TONGQING ZHOU et al., Structural basis  
for broad and potent neutralization of HIV-1 by  
antibody VRC01., Science, 13.08.2010, v. 329 (5993),  
p. 811-817

---

(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.

---

042696 B1

042696 B1

042696

B1

### **Перекрестная ссылка на связанные заявки**

По заявке на данное изобретение 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 непрогрессоров 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 бислое мембраны карбокси-концевой областью. Каждый гликопротеин содержит два сегмента: N-концевой сегмент и C-концевой сегмент. N-концевой сегмент, называемый gp120 благодаря его относительной молекулярной массе, равной приблизительно 120 кДа, выступает в водную среду, окружающую вирион. C-концевой сегмент, называемый gp41, пронизывает мембрану. N-концевой gp120 и C-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 неограчивающих 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 макаков. 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 антигенсвязывающими 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 коровьим 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 три близкородствен-

ных связывающих ВИЧ антитела из 25 миллионов моноклеарных 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 праймерами, используемыми для клонирования.

В некоторых исследованиях сообщалось, что у определенных пациентов происходит продукция антитела против ВИЧ, которые являются нейтрализующими и имеют широкий спектр. В исследованиях сообщалось, 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:

QXXLXQSGGXVKKPGXSVXVSCXASGYXXFXXYXIHXXRQAPGXGXXWVGXIXPRXGXXXXXX

FQGRSLSLTRDXXXXXXXTXXXFMDLXGLRXDDTAVYFCARXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

(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:

EIXLTQSPXSLXSSXGEXXTISCTXXXQXXXXXXXXLXWYQQRXGXARPLLIXXXXXXXGVPRF

SGXXXXGXXYXLXISXLLXDDXAXYFCXXYEXXXXXXX

(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 высококонсервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, которая содержит высококонсервативную консенсусную последовательность. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения выделенного антитела против ВИЧ, содержащего тяжелую цепь, которая содержит высококонсервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, содержащую высококонсервативную 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 консенсусные 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 консенсусные 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, NIH45-46, 8ANC131, 8ANC134, IB2530, INC9 и 8ANC196.

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

ную 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 табл. А или табл. 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 снижения вируса ВИЧ у млекопитающего. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу обнаружения антитела против ВИЧ, содержащего тяжелую цепь, которая содержит высококонсервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, которая содержит высококонсервативную 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 преду-

смотрены реактивы для осуществления ПЦР или масс-спектрометрии.

#### Краткое описание чертежей

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 (табл. 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  $\geq 10$  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 клоды: 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-gr140 и 2CC-sore 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 3B 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 4B 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<sub>H</sub>. (B) Антитела против ВИЧ, которые связываются с 2CC-sore из Pt 8. Клональные семейства представлены по-разному развернутыми секторами. Два клона с высоким уровнем мутаций, которые не амплифицировали с использованием старого набора праймеров, показаны на заштрихованных секторах круговой диаграммы.

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

На фиг. 6 показана нейтрализующая активность сыворотки пациента. (A) 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. (B) На точечной диаграмме суммированы значения  $IC_{50}$ , представленные на A, 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 HSDYCDFDVWGSQSQVIVSSASTK из 3BNC153HC (A) и DGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIVIVTSASTK из 8ANC134HC. (B) 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  $\top$  для ионов b-типа и  $\perp$  для ионов y-типа.

На фиг. 8A и 8B продемонстрирована аффинность антител против ВИЧ. (A) Антитело, связывающееся с gr140 и 2CC-sore, которое измеряли посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Сенсограммы SPR для антитела, связывающего выбранные клоны антитела 3BNC, показаны в зависимости от времени. (B) На столбиковой диаграмме представлена аффинность связывания ( $K_A$ ) для антигенов gr140 и 2CC-sore для выбранных антител IgG, представленных на A. RU, единицы ответа.

На фиг. 9A-9C проиллюстрирован анализ соматических гипермутаций выбранных антител против ВИЧ для последовательностей (A) гена тяжелой цепи иммуноглобулина, (B) гена к легкой цепи и (C) гена  $\lambda$  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 \* обозначают консенсусные остатки, представлены над выравниванием нуклеотидов.

На фиг. 10A-10C представлены последовательности антител из одного размноженного нейтрализующего клона у каждого пациента (A) Pt1, (B) Pt3 и (C) 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 не уникально во множестве вариантов, как показано темно-серым. Подчеркнутые аминокислоты обозна-

чают 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

#### I. 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:

QXXLXQSGGXVKKPGXSVXVSCXASGYXXFXXYXIHWRQAPGXGXXWVGXIXPRXGXXXXAXX

FQGRSLSLTRDXXXXXXTXXXFMDLXLRLXDDTAVYFCARXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

(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:

EIXLTQSPXSLSSXGEXXTISCXXXQXXXXXXXXLXWYQQRXGXARPLLIXXSXXXXGVPXRF

SGXXXGXXYXLLXISXLLXDDXAXYFCXXYEXXXXXXX

(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% идентичны 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 высококонсервативную аминокислотную последовательность тяжелой цепи, и легкую цепь, которая содержит высококонсервативную 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. Высококонсервативную 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 высококонсервативную аминокислотную последовательность тяжелой цепи, и легкую цепь, которая содержит высококонсервативную 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, 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, HO86.8, 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 про-

тив 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 табл. А или 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 NIH45-46, 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 NIH45-46, 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')<sub>2</sub>, 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 антигенсвязывающую часть. Тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (V<sub>H</sub>) и константной области тяжелой цепи (C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub>). Легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (V<sub>L</sub>) и константной области легкой цепи (C<sub>L</sub>).

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 NH<sub>2</sub>-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) доменах 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 антигенсвязывающего участка антитела (см., например, Rabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5<sup>th</sup> 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 антигенсвязывающим последовательностям вариабельной области, получаемым из антител человека. Соответственно, химерные антитела, представляющие главный интерес, в настоящем документе включают антитела, которые имеют одну или несколько антигенсвязывающих 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 антигенсвязывающую 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 антигенсвязывающая или вариабельная область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, но ими не ограничиваются, фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 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 H 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 V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> антитела, соединенные в одну полипептидную цепь. Полипептид sFv дополнительно может содержать полипептидный линкер между доменами V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, 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, p. 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 V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, так что достигают межцепного, но не внутрицепного спаривания V-доменов, что ведет к бивалент-

ному фрагменту, т.е. фрагменту, который имеет два участка связывания антигена. Биспецифические диатела представляют собой гетеродимеры двух "кроссоверных" фрагментов sFv, в которых домены  $V_H$  и  $V_L$  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 антигенсвязывающие фрагменты антител в диапазоне приблизительно от 11 приблизительно до 15 кДа. dAb представляют собой функциональные переменные области тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов ( $V_H$  и  $V_L$  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 WO 9425591 для антител, получаемых из тяжелой цепи Ig Camelidae, а также в US 20030130496, где описано выделение однодоменных полностью человеческих антител из фаговых библиотек.

Fv и sFv представляют собой только частицы с интактными антигенсвязывающими 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. Vorgebaeck, 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 антигенсвязывающий 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), (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')<sub>2</sub>). 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 WO 98/02463; 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 Heterologation. 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 Heterologation. 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 C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3. Согласно некоторым вариантам осуществления, первая константная область тяжелой цепи (C<sub>H</sub>1), 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 можно 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.

ции 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 эквимольным 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, полиоксисилкленами 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 нанокapsулы) 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 № 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 методов 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 (Kieck, et al., 1997, Protein Engineering, 10:1303-1310), можно использовать в качестве альтернативы ранее рассмотрен-

ным 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; 6291650; 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 г.; 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 изобретении, 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 описании). 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 bl2.

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 мышках (например, SCID, bg/nu/xid, NOD/SCID, SCID-hu,

иммунокомпетентные SCID-hu, BALB/c с удаленным костным мозгом) с реконструированными моноклеарными клетками периферической крови человек (PВМС), 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, ненуклеозидные 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; p. 139-158; Akers and Defilippis, 2000, *Peptides and Proteins as Parenteral Solutions*. In: *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*. Philadelphia, PA: Talyor and Francis; p. 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 табл. А, В и на фиг. 10А-10С; 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 табл. А, В и на фиг. 10А-10С; 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 вклю-

ченны 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,  $V_H$  и  $V_L$ , 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 аспарат; 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 описании. 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 табл. А, В и на фиг. 10А-10С; 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 табл. А, В и на фиг. 10А-10С; 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 mM 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 мин 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 во 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 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 т.п.).

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, хемиллюминофоры, 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 высококонсервативную консенсусную последовательность, и легкую цепь, которая содержит высококонсервативную консенсусную последовательность, в биологическом образце, который включает получение содержащего иммуноглобулин биологического образца у млекопитающего, выделение антитела против ВИЧ из указанного образца и идентификацию высококонсервативных 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", "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 снизить 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 ха-

рактеристиками (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 инъекционной 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 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 приблизительно до 50 мг/кг массы организма пациента. В зависимости от типа и тяжести инфекции, приблизительно от 0,1 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 к 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 лечении 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.

Там, 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 публикаций, 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 нонпрогрессоров, 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<sup>+</sup> В-клеток памяти (J.F. Scheid et al., *Nature*, 458, 636 (Apr 2, 2009)). В кратком изложении, CD19<sup>+</sup> 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, Becton Dickinson). Отдельные клетки сортировали на клеточном сортере FACS Aria 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 табл. 1, в полугнездовом подходе. Осуществляли клонирование продуктов ПЦР тяжелой и легкой цепей в соответствующие им векторы экспрессии и 100% идентичность клонированных экспрессионных плазмид с исходным продуктом ПЦР подтверждали посредством секвенирования до экспрессии антител в клетках HEK 293.

## ELISA.

96-луночные планшеты для ELISA с высоким связыванием (Costar) покрывали в течение ночи 100 нг/лунка очищенных антигенов (gp140, gp120, gp41, gp120<sup>core</sup> 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<sub>405 nm</sub>) 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 mGO53 (отрицательные), e1JB40 (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 исключить 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<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup> 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 клонспецифической ПЦР тяжелой цепи иммуноглобулина с использованием первого раунда прямого лидерного праймера и обратного праймера константной области, представленных в табл. 1, с последующими клонспецифическими прямым и обратным праймерами, разработанными на основе результатов секвенирования из анализа отдельных клеток. Продукты ПЦР очищали в геле и клонировали в векторы ТОРО ТА (Invitrogen) согласно инструкциям производителей. Осуществляли скрининг колоний посредством ПЦР с клонспецифическими 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 (Mouquet 2010). Белки YU-2 gp140 и 2СС-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 2СС-core-derivатизированных 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 мМ 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 8, получены из обработки данных Biacore с использованием программного обеспечения Scrubber 2 (Center for Biomolecular Interaction Analysis, University of Utah).

Индукция сайта CD4i.

293Т трансфицировали gp160<sup>BAL.26</sup>Δс или gp160<sup>YU.2</sup>Δс в конструкции pMX-IRES-GFP (Pietzsch et al. 2010) с использованием Eugene<sup>TM</sup>6 (Roche) при соотношении плазмиды:Eugene 1:2. После 48 ч клетки 293Т промывали в PBS и открепляли с использованием буфера для диссоциации клеток, не содержащего трипсин, (Gibco) и ресуспендировали в концентрации  $10^7$  кл/мл в буфере FACS (1× PBS, 2% FBS, 2 мМ ЭДТА). sCD4 (Progenies Pharmaceuticals, Inc.) и добавляли мАТ в экспрессирующие gp160 клетки 293Т 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 меченных 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<sup>YU.2</sup> и 2G12 для gp160<sup>BAL.26</sup>). 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 Mosquito<sup>TM</sup> (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 HT<sup>TM</sup> (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 тартрате калия/натрия, 20 мМ сульфате лития, 10 мМ N-циклогексил-2-аминоэтансульфоновой кислоте (CHES) pH 9,5 в моноклинической группе симметрии P2<sub>1</sub> с двумя Fab в асимметричном элементе. Кристаллы вымачивали в резервуарном растворе с добавлением 15% глицерина в течение 2 ч 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 6M. Данные индексировали, интегрировали и масштабировали с использованием XDS W. Kabsch, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 66, 125 (Feb, 2010) (табл. 8). Молекулярное замещение проводили с использованием Phaser с доменами V<sub>H</sub> и C<sub>H1</sub> из противоопухолевого антитела CTM01 (код PDB 1AD9) и с доменами V<sub>L</sub> и C<sub>L</sub> 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 (табл. 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<sub>H1</sub> 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 мин 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 кумаси перед анализом посредством масс-спектрометрии.

Выделенные Fab фрагменты восстанавливали дитиотреитолом, алкилировали с использованием йодоацетамида, 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 сопряжали 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 следовало 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 с. 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 триптических 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). Расцветочные выравнивания создавали с использованием пакета TeXshade.

#### Консенсус выравнивания.

Консенсусные последовательности для множества последовательностей создавали, основываясь на идентичности и сходстве между остатками (>=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, исполь-

зуемые 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 определить, ограничено ли клонирование антитела против ВИЧ по причине соматических мутаций, разрабатывали новую серию праймеров для того, чтобы избежать этой потенциальной проблемы (табл. 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 корецептора (CD4i).

При непосредственном сравнении новый набор праймеров повышал выход цепей IgH по сравнению с начальным набором праймеров (фиг. 4A). 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. 4A). Для того чтобы определить, 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 три антитела, соответствующие вариантам VRC01, определенную посредством последовательностей IgH и IgL (фиг. 5A и 5B). Пришли к заключению, 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 (табл. 2 и фиг. 6A и 6B). 576 антител, представляющих 201 различных уникальный и разнородный клон, получали из начальной популяции  $1,5 \times 10^5$  IgG<sup>+</sup> В-клеток памяти (табл. 3).

Пример 3.

Специфичность связывания антител против ВИЧ.

Размер клонов антител, захваченных посредством затравки 2CC-core, различался широко в диапазоне 2-76 разнородных членов (табл. 3). Для того чтобы определить, 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 (табл. 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, показывающие паттерны ELISA, которые схожи с VRC01 (эти клональные члены отбирали, основываясь на нейтрализующей активности, табл. 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 определить, являются ли антитела полиреактивными, осуществляли ELISA на очищенной оцДНК, дцДНК, инсулине и LPS. 63% тестированных антител против 2CC-core были полиреактивными. Пришли к заключению, 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, четыре репрезентативных антитела реверсировали в соответствующую зародышевую линию. Реверсиро-



вание вело к полной потере связывания антигена в ELISA для всех четырех протестированных клонов и к потере полиреактивности.

#### Пример 5.

##### Нейтрализация ВИЧ.

Нейтрализующую ВИЧ активность измеряли в стандартизированных анализах *in vitro* с использованием начальной панели из восьми вирусов, содержащих три яруса 1 клады А, В и С и пять 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, табл. 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, табл. 5), включая пять вирусов, которые устойчивы к VRC01 (фиг. 1В и табл. 5).

90% всех протестированных антител показывали некоторую нейтрализующую активность и шесть клонов содержали варианты антител, которые показывали высокие уровни эффективности и ширины (фиг. 1А-С и табл. 4 и 5). Эти клоны также были наиболее распространенными среди тех, которые захвачены посредством 2СС-затравки у каждого из четырех исследованных пациентов (табл. 3). Наиболее впечатляющее из новых антител, 3BNC117, относящееся к клону с 76 членами, показало среднюю IC<sub>80</sub> на комбинированной группе из 14 яруса 2 вирусов 0,5 мкг/мл по сравнению с 1,8 мкг/мл для VRC01 (фиг. 1С, табл. 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). NIH45-46, 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 табл. 4 и 5).

Имела место значительная вариация в ширине и эффективности нейтрализации среди членов пяти клонов наиболее эффективных нейтрализующих антител. Например, 3BNC156, вариант 3BNC117, нейтрализовал только два вируса в начальной панели, и в значительно более высоких концентрациях, чем 3BNC117 (фиг. 1А и табл. 4) и 3BNC55, другой вариант, находился между двумя другими, показывающими активность против шести вирусов при средней IC<sub>50</sub> 4 мкг/мл (фиг. 1 и табл. 4). Наконец, наиболее активные антитела имели высокий уровень гипермутаций. Среднее число мутаций для верхних 10 антител составляло 72 для V<sub>N</sub> и 45 для V<sub>L</sub>, и это связано с их шириной и эффективностью (табл. 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 антигенсвязывающих 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 А. (Radbruch et al., Nat. Rev. Immunol. 6, 741 (Oct, 2006)). Кроме того, родство между плазматическими клетками в костном мозге и циркулирующими В-клетками памяти не определяется точно. Для того чтобы определить, 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<sub>N</sub> для более эффективных антител, клонированных из В-клеток памяти у этих индивидуумов. Далее приведены клонспецифические праймеры для RU01:

CTGCAACCGGTGTACATTCTCAAGTGCAACTGGTGC (прямой) (SEQ ID NO:584), CTGCAACCGGTGTACATTCTCAGGTCCATTTGTCACAG (прямой), (SEQ ID NO:585) TGCGAAGTCGACGCTGACGAGACAGTGACCTGC (обратный) (SEQ ID NO:586), TGCGAAGTCGACGCTGAAGAGACAATAATTG (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 двух и одного дополнительного индивидуума, адсорбировали на затравке 2СС-core и осуществляли масс-спектрометрию элюированных IgG (фиг. 1D, 7 и 10А-10С). Во всех случаях находили диагностические пептиды для высокоактивных вариантов антител (фиг. 7, 10А-10С). Пришли к выводу, 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 определить, связана ли аффинность антитела к gp120 с нейтрализующей активностью, связывание высокоактивных антител, выбранных клональных родственников и ревертированных клеток-предшественников зародышевой линии сравнивали с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (фиг. 2А и 2В, 8 и табл. 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 2СС-соре (фиг. 2А и 2В и табл. 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 2СС-соре не коррелируют с нейтрализующей активностью (фиг. 1, 8, табл. 4 и 6). Связывание с помощью SPR не обнаруживали для любого из тестируемых ревертированных к зародышевой линии антител (фиг. 2В, табл. 6). Приходили к выводу, что антитела против ВИЧ, захваченные посредством YU2 2СС-соре, склонны проявлять более высокую аффинность к соответствующему тримеру gp140, чем к 2СС-соре.

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 определить, является ли это общим признаком высокоактивных антител, HIV-BAL.26ΔC или -YU2 gp160ΔC экспрессировали на поверхности клеток HEK 293T и связывание CD4i антитела измеряли в присутствии или отсутствии CD4 или антител против CD4bs (фиг. 2С). За одним исключением, все высокоактивные тестируемые антитела походили на CD4 и VRC01 в том отношении, что они облегчали связывание антитела против CD4i с ВИЧ-BAL.26 или YU2 gp160ΔC или с обоими (фиг. 2С).

Только высокоактивное 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 (табл. 3). Кроме того, оно отличалось от других высокоактивных антител своим паттерном нейтрализации: оно не нейтрализует какой-либо из вирусов яруса 1 и показывает эффективную активность против H086.8, вируса кланды В, устойчивого ко всем другим протестированным антителам, включая 3BNC117, VRC01 и b12 (фиг. 1А и В и табл. 4 и 5).

#### Пример 8.

Идентичность последовательностей антител против ВИЧ.

Для того чтобы определить, обладают ли высокоактивные антитела против CD4bs общими признаками последовательностей, 10 лучших антител: выравнивали два варианта, каждый из пяти независимо полученных клонов антител от пяти различных пациентов (фиг. 3). Сравнение областей IgV<sub>H</sub> выявляло высококонсервативную консенсусную последовательность, покрывающую 68 остатков IgV<sub>H</sub> (фиг. 3А). Консенсус IgV<sub>H</sub> содержал шесть контактных остатков VRC01-gp120, включая VRC01-Arg 71, который имитирует ключевое взаимодействие Arg59<sub>CD4</sub> и Asp368<sub>gp120</sub> (фиг. 3А). Кроме того, консенсус, содержащий шесть контактных остатков, полностью консервативен в обоих близко родственных зародышевых генах IgV<sub>H</sub> (V<sub>H</sub>1-2 и V<sub>H</sub>1-46), которые дают начало всем антителам в этом классе (фиг. 3А и 3В).

Кодоны, кодирующие консенсусные остатки, обладали высоким уровнем соматических мутаций в десяти 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 (табл. 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<sub>L</sub>, включая три 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 табл. 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 3В). Приходили к выводу, что имеет место значительная конвергенция последовательностей среди высокоактивных агонистических антител против CD4bs (HAAD).

#### Пример 9.

Кристаллическая структура Fab 3BNC60.

Для того чтобы определить, 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<sub>H</sub>, C<sub>H</sub>1, V<sub>L</sub> и C<sub>L</sub> классического Fab и определяющие комплементарность области (CDR) в V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, которые формируют антигенсвязывающий 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 C $\alpha$  атомов) с основными различиями, заключенными в остатках 58-65 CDR2 (нумерация 3BNC60). Наложение структур показывало консервативность области контакта, распознающей gp120. Например, Arg72<sub>3BNC60</sub> принимал схожую конформацию, как у Arg71<sub>VRC01</sub>, который имитирует важный солевой мостик, обычно образуемый между Arg59<sub>CD4</sub> и Asp368<sub>gp120</sub>. Кроме того, Trp47<sub>3BNC60</sub> принимал схожую конформацию, как Trp47<sub>VRC01</sub>, остаток, который контактирует с gp120 и вовлечен в сложную сеть взаимодействий ароматических и алифатических остатков, которые стабилизируют конформации CDRH3 и CDRL3. Gln65<sub>3BNC60</sub>, который соответствует Gln64<sub>VRC01</sub>, 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 C $\alpha$  атомов) и показывало, что некоторые из контактирующих с gp120 остатков структурно консервативны; Tyr91<sub>3BNC60</sub> и Glu91a<sub>3BNC60</sub> принимали схожие конформации, как у Tyr91<sub>VRC01</sub> и Glu96<sub>VRC01</sub>, 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<sub>H</sub> и IgV<sub>L</sub>, включая восемь контактных остатков между VRC01 и шипом ВИЧ (фиг. 3А и 3В). У пяти различных доноров, отобранных по их высокому уровню серологической активности против ВИЧ, эти антитела брали начало только из двух близкородственных генов зародышевой линии IgV<sub>H</sub> и трех IgV<sub>L</sub>, которые соответствуют HAAD консенсусу: V<sub>H</sub>1-2 и V<sub>H</sub>1-46 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<sub>CD4</sub> и Asp368<sub>gp120</sub>; уникальный нейтрализующий паттерн; и неспособность содействовать связыванию антитела против CD4i. Это антитело представляет собой одно из двух различных высокоактивных антител, возникающих у одного пациента, дающих дополнительное подтверждение идее о том, что серологическая нейтрализующая активность является комбинаторной.

Таблица А

| SEQ ID<br>NO: | Антитело | Аминокислотная последовательность<br>тяжелой цепи                                                                                             |
|---------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5             | 8A253HC  | QGQLVQSGGGLKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYNFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV<br>IVTAASTKG |
| 6             | 8A275HC  | QGLLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSASTKG |
| 7             | 8ABM11   | FQGHVQSGGGVKKPGTSVTLSCLASEYTFTEFTIHWIRQ<br>APQGGLWLGLIKRSGRLMTSYRFQDRLSLRRDRSTGTVF<br>MELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDAWGQGT<br>VIVTSASTS    |
| 8             | 8ABM12   | QGHVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSAST    |
| 9             | 8ABM13   | QGHVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEDTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSASTS   |
| 10            | 8ABM14   | GHLVQSGGGXKKPGTSVTISCLASEYTFTEFTIHRIRQAP<br>GQGPLWLGLIKSGRLMTSYGFQDRLSLRRDRSTGTVFME<br>LRLSLRTDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGT<br>VIVTSASTS    |

|    |           |                                                                                                                                                   |
|----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | 8ABM20    | GVHFQGHVLVQSGGGVKKPGSSVTISCLASEYTFTEFTIHW<br>IRQAPGQGFLWLGLIKRSGRLMTSYRFQDRLSLRRDRSTG<br>TVFMELRGLRIDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDVWGQ<br>GTTVIVTSASTS |
| 12 | 8ABM24    | FQQQLVQSGGGVKKPGSSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQ<br>APGQGFLWLGLIKRSGRLMTSYGFQDRLSVRRDRSTGTVF<br>MELRSLRTDDTAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQTT<br>VIVTSASTS      |
| 13 | 8ABM26    | QQQLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGFLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQTTV<br>IVTSASTS       |
| 14 | 8ABM27    | QGHVLVQSGXEVKKPGSSVKVSCASGGTFSXYAIGWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPILGTTNYAQRFGGVTITADESTNTAY<br>MDVSSLRSDDTAVYYCAKAPYRPRGSGNYYYAMDVWGQGT<br>TVIVSSASTS     |
| 15 | 8ANC105HC | QGHVLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGFLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQTTV<br>IVTSASTKG     |
| 16 | 8ANC116HC | QQQLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGFLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQTTV<br>IVSSASTKG      |
| 17 | 8ANC127HC | QGHVLVQSGGGVKKLGTSVTISCLVSEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGFLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQTTV<br>IVTSASTKG     |
| 18 | 8ANC131HC | QQQLVQSGGGLKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGFLWLGLIKRSGRLMTAYNFQDRLLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV<br>IVTAASTKG      |
| 19 | 8ANC134HC | QQQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPVWLGLIKRSGRLMTSYKFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRLDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGSTV                  |

|    |           |                                                                                                                                                 |
|----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | IVTSASTKG                                                                                                                                       |
| 20 | 8ANC13HC  | QGQLVQSGGGVKKPGASVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYKFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRPEDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV<br>IVSAASTKG   |
| 21 | 8ANC171HC | QGHVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSASTKG    |
| 22 | 8ANC18    | GVHFQGHVQSGGGVKKPGSSVTISCLASEYTFTEFTIHW<br>IRQAPGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYRFQDRLSLRRDRSTG<br>TVFMELRGLRIDDVAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDVWGQ<br>GSTVIVTSASTS |
| 23 | 8ANC182HC | QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYRFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRNLRMDDTAVYYCARDGLGELAPAYQYIDVWGQGTTV<br>IVSSASTKG    |
| 24 | 8ANC192HC | QGHVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSASTKG    |
| 25 | 8ANC22HC  | QGHVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEDTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSASTKG    |
| 26 | 8ANC26HC  | QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPVWLGLIKRSGRLMTSYKFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRLDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGSKV<br>IVTPASTKG   |
| 27 | 8ANC2HC   | QGQLVQSGGGVKKLGTSVTIPCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTTV<br>IVTSASTKG   |
| 28 | 8ANC30HC  | QGQLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM                                                            |

|    |           |                                                                                                                                                  |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV<br>IVTSASTKG                                                                                            |
| 29 | 8ANC37HC  | QGHVLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV<br>IVTSASTKG   |
| 30 | 8ANC40HC  | QGHVLVQSGGGVKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV<br>IVTSASTKG   |
| 31 | 8ANC41HC  | QGQLVQSGGGVKKGTGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTANRFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRSLRIDD TAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGTII<br>IVTSASTKG  |
| 32 | 8ANC45HC  | QGQLVQSGGGVKKGTGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTANRFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRSLRIDD TAVYYCARDGLGELAPAYHYGIDVWGQGTII<br>IVTSASTKG  |
| 33 | 8ANC50HC  | QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTAYRFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRNLRMDDTAVYYCARDGLGELAPAYQY GIDVWGQGTIV<br>IVSSASTKG   |
| 34 | 8ANC53HC  | QGQLVQSGGGGKKLGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYQFQDRLSLRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRVDDTAVYYCARDGLGEVAPAYLYGIDAWGQGTIV<br>IVSSASTKG    |
| 35 | 8ANC88HC  | QGQLVQSGGGVKKPGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQA<br>PGQGPLWLGLIKRSGRLMTSYKFQDRNLNRRDRSTGTVFM<br>ELRGLRPDDTAVYYCARDGLGEVAPDYRYGIDVWGQGSTV<br>IVTAASTKG    |
| 36 | 8ANC103HC | QVQLQQWGSGLLKPSETLSLTCAVYGGSFERSYYWNWIRQS<br>PGKGLEWIGEVSHSGSTNYPALKSRVTISVDTSKNQFSL<br>KVKSVTAAADTALYYCSRGRGKRCSGAYCFAGYFDSWGQGG<br>LVVVSSASTKG |
| 37 | 8ANC106HC | EVQLVESGGGVVEPGESLRLSCAASGFTFRSYDMFWVRQA                                                                                                         |

|    |           |                                                                                                                                                        |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | TGKSLEWVSAIGIAGDTYYSGSVKGRFTISRENARTSLYL<br>QLSGLRVEDSAVYFCVRGSPPRIAATEYNYYYGLDVWGQG<br>TTVSVFSASTKG                                                   |
| 38 | 8ANC107HC | VVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVWRQA<br>PGQGLEWMGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDEDERYYYGM<br>DVWGQGTIVIVSSASTKG    |
| 39 | 8ANC108HC | QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVWRQA<br>PGQGLEWMGGIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY<br>LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDEDERYYYGM<br>DVWGQGTIVIVSSASTKG    |
| 40 | 8ANC109HC | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSEHYMSWIRLA<br>PGKGLEWLSYISSSTRTTYSADSVRGRFTISRDTAKQLLF<br>LHMSSLRAEDTAVYYCVRLYGGINGWFDQWGQGTIVSVSS<br>ASTKG              |
| 41 | 8ANC10HC  | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGGSFSNYAFSWVRQA<br>PGEGLWGMRIIPFGTAKYTQKLQGRVTITADKFTSTVY<br>MELSSLRSEDTAIYYCASLHQGPIGYTPWHPPPRAPLGQS<br>VCG                   |
| 42 | 8ANC111HC | QVQLVESGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSHDINWVRQA<br>TGQGLEWMGWMNPNSGDTGYAHKFQGRVTMTRNTPISTAY<br>MELSSLRSEDTAIYYCARGRATSRNTPWAHYDSSGGYYGA<br>GDYWGQGTIVTVSSASTKG |
| 43 | 8ANC112HC | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLFCAASGFANFTYGMHWVRQA<br>PGKGLEWVAVTWHGDSQKYADSVKGRFTISRDNKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAIYYCASDQGGFDDSSGYFAPGGMVDWGR<br>GTTIVIVSSAPTKG       |
| 44 | 8ANC113HC | QVQLVESGAELRKPGESLEISCKASGYSFSSHWIGWARQM<br>PGKGLEWMGIIYPGDSNTIYSPSFQGGVTISADKSINTAY<br>LQWSSLKASDTAMYFCASNYHDYFYWGQGTIVTVSSASTK<br>G                  |
| 45 | 8ANC114HC | EVQLVESGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFTSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDTAIYYCARDRSSAIGYCSSISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTVSSASTKG    |



|    |           |                                                                                                                                                             |
|----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 | 8ANC115HC | QVQLVQSGAEVRKPGSSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVNWRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGI AKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY<br>LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM<br>DVWGQGT TVIVSSASTKG  |
| 47 | 8ANC117HC | EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDTAVYYCARDSSAIGYCSSISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTVSSASTKG          |
| 48 | 8ANC11HC  | QVFLVQLVQSGGLVQPGGSVRLSCTASGFLFSTYSMNWVR<br>QAPGKGLEWVSSISTTSNYIYADSVKGRFTISRNGQGS<br>LYLQLNSLRVEDTAVYYCARDTKVGAPRQDCYAMD LWGQR<br>DHGHRLLSFHQGP IGLPPGALLQ |
| 49 | 8ANC121HC | QVQLLESGLVTPSGTSLACAVSGASISSHHWTVWRQ<br>SPGKGLEWIGEIDRRGTTNPNPSLRSRVTILLDNSKNQFS<br>LSLRSVTAADTAVYYCTKVYAGLFNERTYGM DVWGHGTTV<br>LVSSASTKG                  |
| 50 | 8ANC126HC | QVQLVESGAEVRKPGSSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVNWRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGI AKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYG DYEDERYYYGM<br>DVWGQGT TVIVSSASTKG  |
| 51 | 8ANC130HC | QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSINWVRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGR LTMTEDTSTDTAY<br>MELSSLRSEDTAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG            |
| 52 | 8ANC132HC | QVQLVQSGTEVQKPGASVKVSKCTSGYTF SKYYIHWVRQA<br>PGQGLEWVGRINTDSGGTDYAEKFQGRVTMTRDTSITTVY<br>LEMRLTSDDTAAFYCARGPPHAGGWTIYYYGLDVWGQGT<br>SVIVSSASTKG             |
| 53 | 8ANC133HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGHTLSELSINWVRHV<br>PGKGLEWMGG LDPEDGEAIHEPKFQGR LTMTEDTSTDTAY<br>VELSSLRSEDTAMYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG           |
| 54 | 8ANC136HC | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHHGIHWVRQA<br>PGEGLWVAVISEDGTNIHYEDSVRGRFTISRDN SKNTVD<br>LQMNSLRAEDTAVYYCASLISMRDGA FDLWGQGT RVTVS                           |

|    |           |                                                                                                                                                                            |
|----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | SASTKG                                                                                                                                                                     |
| 55 | 8ANC137HC | QVQLVQSGAEVRKPGSSSLKVSCSSGGTFSRYVNVNRQA<br>PGQGLEWMGGIIPFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVIVSSASTKG                        |
| 56 | 8ANC139HC | QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA<br>PGKGLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCAREGSYYYGMDVWGQGTTVTVSSA<br>STKG                                    |
| 57 | 8ANC140HC | EVQLVQSGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA<br>PGKGLEWVSGISWNSGTIGYADSVRGRFTISRDDAKSSLY<br>LQMNSLRTEDTALYYCAKDGWVGSGSSTLRGSDYWGGTL<br>VTVSSASTKG                               |
| 58 | 8ANC142HC | QIHLVQSGTDVKKPGSSVTVSCKAYGVNTFGLYAVNVVRQ<br>APGQSLEYIGQIWRWKSSASHHFRGRVLISAVDLTGSSPP<br>ISSLEIKNLTSDDTAVYFCTTTSTYDQWSGLHHDGVMFAS<br>SRGQGT LISVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTYGLAHLV |
| 59 | 8ANC143HC | QVQLVQSGAEVRKPGSSSLKVSCSSGGTFSRYVNVNRQA<br>PGQGLEWMGGIIPFGIAKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY<br>LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVIVSSASTKG                        |
| 60 | 8ANC144HC | QLQLQESGPGLVKPWETLVLTCSVSGGSISSGDYYWGWIR<br>QSPGKGPEWIGNIFYSSGNTYYNTSLKSRVTISVDVSKNR<br>FSLKLTSMTAADTAVYYCGRLSNKGWFDPPWGQGT LVSVSS<br>ASTKG                                |
| 61 | 8ANC145HC | QVQLLES G GGLVQRGGSLRLSCTASGFVFNYYWMTWVRQA<br>PGNGLEWVANIDQDGSEKHYLDSVKGRFTISRDNAKNSLY<br>LQMNSLRAEDTAIYYCARVRFKVTAWHRFDSWGQGD LVTV<br>SSTSTKG                             |
| 62 | 8ANC146HC | LVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCVSGYTLTSLSIHWVRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGR LTMTE DTSTDTAY<br>MELSSLRSED TAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG                         |
| 63 | 8ANC147HC | QVQLVESGGGLGQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMSWVRQA<br>AGKGLEWVSGVSGGDTTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLY                                                                                       |

|    |           |                                                                                                                                                        |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | LQMNNLRAEDTAVYYCAKDKGVWGSSDFDYWGQGLTVTVS<br>SASTKG                                                                                                     |
| 64 | 8ANC148HC | QVHLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTTYGISWVRQA<br>PGQGLEWMGWISAHSGDTNYAQLQARVTMTDTSTNTAY<br>MELRSLTSDDTAVYYCARDPRPHYDRGGYSPFDYWGQG<br>TLTVTVSSASTKG          |
| 65 | 8ANC149HC | QVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNIFAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFASPNYAQRFGQGRVTITADESTSTVH<br>MELSSLRSEDTAIYYCAKDAHMHIEEPDYDIWGTSPYY<br>FDYWGQGLTVTVSSASTKG |
| 66 | 8ANC14HC  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSQGYTLTELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDSEDGEAFYKQNFQGRVTMTEDTSTDTAY<br>MELRRLRSEDTAVYYCATADRFKVAQDEGLFVIFDYWGQG<br>TLTVTVSSASTKG      |
| 67 | 8ANC150HC | QVQLLQSGGEVKKPGASVKVSCKVSQGYTLTELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGRVTMTEDTSTDTAY<br>MELSSLRSEDTAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLTVTVSSASTKG      |
| 68 | 8ANC151HC | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA<br>PGKGLEWVSYSISGSSYTIYADSVRGRFTISRDNAKNSLY<br>LQMNSLRDEDTAVYFCARATPPNPLNLYNDSSGSSFDYW<br>GQGLTVTVSSASTKG     |
| 69 | 8ANC153HC | QVQLVQSGAEVRKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVNWRQA<br>PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM<br>DVWGQGTIVIVSSASTKG |
| 70 | 8ANC154HC | QVQLVESGAEVKPGSSLKVSCKSSGGTFSRYVNVNWRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGIKYAQKFQDRVTMTADEPKNTVY<br>LDFNSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM<br>DVWGQGTIVIVSSASTKG   |
| 71 | 8ANC155HC | QVQLVQSGAEIKKPGESLKISCKASGYTFNDYWGVRQM<br>PGKGLEWMGIFYPDDSDSNYSPSFQGRVTISADKSITTAY<br>LQWSTLKASDSAMYFCARLLGDSGAFDIWGQGTIVIVSSA<br>STKG                 |
| 72 | 8ANC156HC | EVQLVESGAEVKPGSSLKVSCKSSGGTFSRFVNVNWRQA                                                                                                                |

|    |           |                                                                                                                                                       |
|----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVIVSSASTKG                                             |
| 73 | 8ANC157HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDTAVYYCARDSSAIGYCSSISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTVSSASTKG   |
| 74 | 8ANC158HC | QVQLVQSGAEVRKPGSSSLKVSCKSSGGTFSRFVNVWRQA<br>PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVIVSSASTKG |
| 75 | 8ANC160HC | QVQLVQSGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSHHGIHWVRQA<br>PGEGLWVAVISEDGTNIHYEDSVRGRFTISRDNKNTVD<br>LQMNSLRAEDTAVYYCASLISMRDGAFDLWGQGTRVTVS<br>SASTKG              |
| 76 | 8ANC161HC | EVQLVQSGGGVLKPGGSLRLSCAASGFTFKNAWMSWVRQA<br>PGKGLEWVGHIKSKTDGGTIDYAAPVKGRFTISRDDSKNT<br>LYLQMNSLKIEDTAVYYCTDIGSGRGWDFHYDSNDWGQ<br>GTLVTVSSASTKG       |
| 77 | 8ANC162HC | EVQLVQSGGGVVQPGRSRLRLSCVVS GFTFSSTFFHWVRQA<br>PGKGLEWVAGMSFHATYIYYADSVKGRFTISRDDSQDTLY<br>LEMDSLRS EDTAIYYCARDPGIHDYGDYAPGAFDYWGQGS<br>PVTVSSASTKG    |
| 78 | 8ANC163HC | LVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGHTLSELSINWVRHV<br>PGKGLEWMGGDPEDGEAIHEPKFQGRLTMTEDTSTD TAY<br>STLSVWAPVAAAMYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG       |
| 79 | 8ANC164HC | EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYSISWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFATTHYGQKFQGRIKITADKSTSTAY<br>MELSLRSEDTAVYYCARDREFYFYGMDVWGQGTTVTVSS<br>ASTKG              |
| 80 | 8ANC165HC | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYAGSFSGYYWTWIRQP<br>PGKGLEWIGEVNHGGSTNYPNPSLKSRLVTSVDTSKNQFSL<br>KLTSVTAADTAVYYCARVSRYDFWSGNYGSYGLDVWGQGT<br>TVTVSSASTKG      |

|    |           |                                                                                                                                                                    |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81 | 8ANC166HC | VVQLVQSGAEVRKPGSSLVKVSCKSSGGTFSRFVVNWVRQA<br>PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM<br>DVWQGQTTVIVSSASTKG            |
| 82 | 8ANC168HC | LVQLVQSGAEVKKPGASVKVSGYSLTELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDSEDGEAIYKQNFQGRVTMTEDTSTDYAY<br>MELSRRLRSEDYAVYYCATADPFKVAQDEGLFVIFDYWGQG<br>TTGHRLLSLHQGPHRLYSLGTLLSRAPIVQTHMA |
| 83 | 8ANC169HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCARDSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTVSSASTKG                 |
| 84 | 8ANC16HC  | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PIEGLEWMGGIIPFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCARDSSAIGYCSSLISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTVSSASTKG                 |
| 85 | 8ANC173HC | QVQLVQWGAGLLKPLETSLTCAVYGGSENGYFWSWIRQT<br>PGKGLEWIGEINHGGSANFNPSLKSRTVMSVDTSKNQFSL<br>KLASVTAADTAIYYCARGRTMVRGDPQRRGGVRMDVWGQG<br>TSVTVSSASTKG                    |
| 86 | 8ANC174HC | QVQLMQSGAEVKRPGASVKVSKAFRHSLLNNGISWIRRA<br>PGRGLEWLWINVYEGNTKYGRRFQGRVTMTTDRSTNTVS<br>MELRSLTSDDTAVYYCARDNHFWSGSSRYYYFGMDVWGQG<br>TTVIVSSASTKG                     |
| 87 | 8ANC175HC | QVQLVQSGGGLVQPGESLRLSCTASGFTFSSYNMNWVRQA<br>PGKGLEWISYISDKSKNKYYADSVRGRFTISRDNQNSLF<br>LQMSSLRDEDTAVYYCTREGPQRSFYFDYWGQGIQTVSS<br>ASTKG                            |
| 88 | 8ANC176HC | QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISNHYWSWIRQP<br>PGKGLEWIGYIYHSGNINYKSSLKSRATISIDTSNNQFSL<br>KLSSVIAADTAVYYCARNFGPGSPNYGMDVWGQGTTVTVS<br>SASTKG                           |
| 89 | 8ANC177HC | VVQLVQSGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSGDFYWSWIR<br>QPPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRLTISVDTSKNQF<br>SLRLSSVTAADTAVYYCARDLNSRIVGALDAFDIWDGQGT                                     |

|    |           |                                                                                                                                                      |
|----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |           | VTVSSASTKG                                                                                                                                           |
| 90 | 8ANC178HC | QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSAISRSGGSTYYADSVKGRFTISIDNSNNTLY<br>LQMNSLRVEDTAVYYCAKREAFYYGAGGYGMDVWGQGTTV<br>TVSSASTKG        |
| 91 | 8ANC179HC | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCEASGFTFTNAWMNWVRQA<br>PGKGLEWVGRIKSQTHGGTTRYAAPVKGRFTISRDDSKHT<br>LYLQMDRLTTEDTAVYYCTGTITGSTFYGYGMDVWGQGT<br>VTVSPASTKG        |
| 92 | 8ANC17HC  | EVQLVESGGGLLQPGGSLRLSCAASGFSFNDFEMNWVRQA<br>PGKGLEWVSYSISNDGTMIHYADSVKGRFTISRDNAKKSLF<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARLAEVPPAIRGSYYYGMDVWGQG<br>TTVTVASASTKG    |
| 93 | 8ANC180HC | QVQLQESGPGLLRPLETSLTCSVSGGSIRGYFWSWVRQP<br>AGRGLEWIGRIYSSGTTRFNPSLKSRLSIDTAKSEVSL<br>NITSVTAADSASYFCAGTSPVHGGLDLWGLGLRVTVSSAS<br>TKG                 |
| 94 | 8ANC181HC | HLVQSGTEVKKPGSSVTVSCKAYGVNTFGLYAVNWVRQAP<br>QQSLEYIGQIWRWKSSASHHFRGRVLISAVDLTGSSPPIS<br>SLEIKNLTSDDTAVYFCTTTSTYDQWSGLHHDGVMAFSSW<br>GQGT LISVSAASTKG |
| 95 | 8ANC184HC | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSIHWVRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGRITMTEDTSTDYAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG      |
| 96 | 8ANC185HC | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTHWMHWVRQA<br>PGKGLVWVSRIHSDGRSTSYADSVKGRFTISRDNANTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARGAAVFGVVIIGGMDLWGQGT<br>TVSSASTKG           |
| 97 | 8ANC186HC | EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFMFKNYAMIIWVRQP<br>PGKGLEWVAVIWIYGGRDQNYADSVKGRFTISRDDSDNTLY<br>LQMNSLRAGDTAVYFCARNSQVGRLMPAAGVWGQGT<br>LTVTVSSASTKG       |
| 98 | 8ANC187HC | EVQLVESGGGLIQRGGSLRLSCVAGFPVSDNHMSWVRQA<br>PGKGLEWVSIIYSDGGTYADSVKGRFTISRDNKNTVYL                                                                    |

|     |           |                                                                                                                                                        |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | QMNSLRATDTAVYYCARDPGFHYGLDVWGQGTTVTVSSAS<br>TKG                                                                                                        |
| 99  | 8ANC188HC | VVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFRSYWMSWVRQA<br>PGRGLEWVANIKQDGSEKYYADSVKGRFTISRDN TKNSLY<br>LQMNSLRAEDTAVFYCASRGDRYGPIDYWGQGTTLTVSSA<br>STKG              |
| 100 | 8ANC191HC | VVQLVESGTEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGSDISWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPMFDIENHAEKFRGRLTITAVKSTGAAY<br>MELSSLRSEDAAVYYCARSSGNYDFAYDIWGQGTRVIVSS<br>ASTKG              |
| 101 | 8ANC193HC | EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDTAVYYCARDRSSAIGYCSSISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTVSSASTKG    |
| 102 | 8ANC194HC | EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFRNFAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSSISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY<br>LQMNSLRGEDTAVYFCAKGVGYDILTGLGDAFDIWGQGTV<br>VAVSSASTKG        |
| 103 | 8ANC195HC | QIHLVQSGTEVKKPGSSVTVSCKAYGVNTFGLYAVNWVRQ<br>APGQSLEYIGQIWRWKSSASHHFRGRVLISAVDLTGSSPP<br>ISSLEIKNLTSDDTAVYFCTTTSTYDKWSGLHHDGVMAFS<br>SWGQGT LISVSAASTKG |
| 104 | 8ANC196HC | VVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGSDISWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPMFDIEDHAQKFRGRLTITADKSTGAAY<br>MELSSLRSEDAAVYYCARSSGNYDFAFDIWGQGTRLIVSS<br>ASTKG              |
| 105 | 8ANC20HC  | QVQLGESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFLFSDYQMSWIRLA<br>PGKGLEWISFISGFGSVYYADSVVEGRFTISRDNARNSLYL<br>QMNNLRAEDTAVYYCARAYGTGNWRGLYYYYYGMVWGHG<br>TTVTVSSASTKG       |
| 106 | 8ANC21HC  | QLQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYTMHWVRQA<br>PGKGLEWVAVISYDGTNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY<br>LQMNSLRGEDTAVYYCARSPSYFFDYWGQGTTLTVSAAST<br>KG                |
| 107 | 8ANC24HC  | QVQLVQSGAEVKMPGASVKVSCKVSGLTELSIHWVRQA                                                                                                                 |

|     |          |                                                                                                                                                                   |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | PGKRLEWMGGFDPEDDERIYAQKFQDRVTMTEDTSTDYAY<br>MDLNSLRSEDYAVYYCTTGGLYCSSISCIMDVWVGQGTTVI<br>VSSASTKG                                                                 |
| 108 | 8ANC25HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSIHWRQA<br>PGKRLEWMGGFDPEDGERIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAY<br>MELNSLRSDDTAVYYCATGGLYCSSISCIMDVWVGQGTTVT<br>VSSASTKG                       |
| 109 | 8ANC27HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDSSEGEAIYKQNFQGRVTMTEDTSTDYAY<br>MELSLRSEDYAVYYCATADRFKVAQDEGLFVIFDYWGQG<br>NPGHRLLSLHQGPGLPPGTLPPKATSGHAARR |
| 110 | 8ANC31HC | QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA<br>PGKGLEWVAVISYDGSNKYADSVKGRFTISRDDSKSTVY<br>LQINSLRAADYAVYFCAREGGLRFLEWLFWGQGTTLTVSS<br>GESSASTKG                      |
| 111 | 8ANC33HC | EFQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCTGSTFSFSSDDMNWRQA<br>PGKGLEWVSSMSDSGSHIYYADFVKGRFTISRDNAKKSLY<br>LQMNSLRAEDYAVYYCAQSRPPQRLYGMVDVWVGQGTTVTVS<br>SASTKG                       |
| 112 | 8ANC34HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDGEASFEPKFQGRVTMTEDTSTDYAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG                    |
| 113 | 8ANC36HC | QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSTHAMHWVRQA<br>PGKGLDWVAVISHDGNQYYADAVKGRFTISRDDSRDTVF<br>LQMNSLRTEDTGVYYCAADSSGSNWFYWGQGILVTVSSA<br>STKG                            |
| 114 | 8ANC38HC | EPMFQPGQSGGVVQSGESLHLSCEASGFKFASQMMHWVR<br>HVPGRGLEWVALISWDGSGKLFADSVRGRFTIHRWNRNS<br>LYLDVKNVRPEDAAIYYCTRNGFDVWVGQGILVTVSSASTK<br>G                              |
| 115 | 8ANC39HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDDEAIYEPKFQGRVTMTEDTSTDYAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG                    |



|     |          |                                                                                                                                                           |
|-----|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116 | 8ANC3HC  | QVHLQESGPRLVRSSETLSLTCSVPGGSIVNPITNYYWSW<br>IRQSPRKGLQWIGDIYYTGTSSRNPSLDSRVSISMDVSRK<br>QISLTLYSVTAADTAVHYCASQSLSWYRPSGYFESWGQGI<br>LVTVSSASTKG           |
| 117 | 8ANC43HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSMKVSCKSSGGTFSNHAISWVRQA<br>PGKGLEWMGGIIPMSGTTNYLQKFQGRVTITADEFATTAY<br>MELSSLTSEDATAVYYCARARADSHTPIDAFDIWGPGRVI<br>VSSASTKG              |
| 118 | 8ANC46HC | QVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDSDIAWVRQA<br>PGQGLEWMGGITPMFDMAKSAQKFRGLIITADKSTGTAY<br>MELSSLRYEDAAVYFCARSSGNFEFAFEIWGQGTGIIVSL<br>ASTKG                  |
| 119 | 8ANC48HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQA<br>TGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQTFQGRVTMTRNTSISTAY<br>MELSSLRSEDATAVYYCARDRWLPQYYYYGMDVWGQGTTVT<br>VSSASTKG             |
| 120 | 8ANC49HC | FVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYWMNWVRQA<br>PGKGLEWVANMKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARNPESRCIVGRNRGWCYFDLWG<br>RGS�VTVSPASTKG         |
| 121 | 8ANC51HC | LVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQA<br>PGKGLEWVAVISYDGSNKFYADSVKGRFTISRDN SKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARPKFLPGADIVVVVAATPFDYWG<br>QGNPGHRLLSFHQGPIGLPPG |
| 122 | 8ANC57HC | PMFQPGQSGGVVQSGESLHLSCEASGFKFASQMMHWVRH<br>VPGRGLEWVALISWDGSGKLFADSVRGRFTIHRWNRNSL<br>YLDVKNVRPEDAAIYYCTRNGFDVWGQGILVTVSSASTKG                            |
| 123 | 8ANC58HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSHTLSELSINWVRHV<br>PGKGLEWMGGLDPEDGEAIHEPKFQGRMTEDTSTDTAY<br>VELSSLRSEDATAMYYCATADPFKVAQDEGLYVIFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG            |
| 124 | 8ANC5HC  | QVQLVQSGAEVRKPGSSLVKSCKSSGGTFSRFVNWVRQA<br>PGQGLEWMGGMIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVIVSSASTKG     |

|     |          |                                                                                                                                                   |
|-----|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125 | 8ANC60HC | LVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCATSGFTTFSTYGMHWVRQA<br>PGKGLEWVAVIWDGSKYKYADSVKGRFTISRDNKNTLF<br>LQMNSLRAEDTAMYYCGREMAVGGTKALDHWGQGTILVTVS<br>SASTKG        |
| 126 | 8ANC63HC | QVQLVQSGAEAKRPGDSVKVSCKASGYTFTEYYIHWRQT<br>PGQGFWMGIIITPGAGNTTYAQKFQGRITVTRDTSAAATVY<br>MELSNLTSEDNAVYFCSRGVSFWGQGTILVTVSSASTKG                   |
| 127 | 8ANC65HC | QVQMVASGGGLVKPGGSLRLSCEASGFTFSDYYMSWVRQA<br>PGKGLEWISYITSGGNALYYADSVKGRFTISRDNKNSLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARDLLHAHDFGRQGTILVTVSSAST<br>KG            |
| 128 | 8ANC67HC | QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCATSGFTSKNYGVHWVRQA<br>PGKGLEWVAVIWDGSKNFYADSVKGRFTISRDRSKNMVY<br>LQMNSLRVEDTAIYYCARDSVAFVLEGPIDYWGQGTILVTV<br>SSASTKG        |
| 129 | 8ANC69HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWRQA<br>PGQGLEWMGWINPSTGGTNFVQKFLGRVTMTSDTSINTAY<br>MELRRLKNDDAAIYYCATYSTRQFFHYVYVTDVWGQGTTV<br>TVSSASTKG      |
| 130 | 8ANC6HC  | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCRASGGSFGNYAINWVRQA<br>PMQGLEWMGGIIPIFGTNTYAQNFRGRVTINADTFNTVN<br>MDLSSLRSEDNAVYYCGRSINAAPVLEGVYYYYGMVAVWG<br>QGTTVTVSSASTKG |
| 131 | 8ANC70HC | QVQLHQWGAGLLKPSDTLSLTGILGVSPPGSLTGYYWTW<br>IRQPPGKLEWIGEVYHSGSTNYNPSLASRVTISMGTTKT<br>QFSLRLTSVTAADSAVYYCASGKVGITARPRDAGLDVWG<br>QGTTVTVTSASTKG   |
| 132 | 8ANC71HC | EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSEYWMWVRQA<br>PGKGLEWVATIKRDGSEESYVDSVKGRFTISRDNKNSLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARVRDPNYNLHFDSWGQGTILVTVS<br>SASTKG         |
| 133 | 8ANC72HC | QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCEASGFVAVGDINYSWVRQ<br>APGKGLEWVSVLYSGGSSQYADSVKGRFTISRDNKNTLY<br>LQMDNLRAEDTAVYYCARGLRVYFDLWGQGILVTVSSAST<br>KG             |

|     |          |                                                                                                                                                                            |
|-----|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 134 | 8ANC74HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDVAVYYCARDRSSAIGYCSSISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTSSASTKG                         |
| 135 | 8ANC75HC | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWR<br>QPPGKGLEWVGSIYYTGSTYYSPSLKSRVTISVDTSQNQF<br>SLKLNSVTAADTAVYYCARQKSGTSLLYWGQGTTLTVSS<br>ASTKG                                   |
| 136 | 8ANC76HC | QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTSYAINWVRQA<br>PGQGLEWMGWINTNTGNPTYAQGFTGRFVFSLETSTVSTAY<br>LQINSLKAEDTAVYYCARDLLESRTYYNDIRDCWGQGTTLV<br>TVSSASTKG                             |
| 137 | 8ANC78HC | QVQLQESGSGLVKPSGTLTLTCAVSNGPISGNWWSWVRQ<br>TPEKGLEWIGEVYHSGSTNHNPSLKSRAITLVDKSKNQFS<br>LNLRSVTAADTAVYYCARVRSWNFDYWGQGITLVTVSSAS<br>TKG                                     |
| 138 | 8ANC79HC | QHQLVPCVAEVRKPGASVKVSKVSGYTLTEISMHWVRQA<br>PGKGLEWMGGFDREDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAY<br>MELSSLRSEDVAVYYCATTYLAVVPDGFDDGYSSSWYFDP<br>WGQGTTLTVSSASMQGFMLLSPTGTLLPRAPLVQTRPGP |
| 139 | 8ANC7HC  | QVQLVQSGAEVRKPGSSSLKVSKSSGGTFSRYVNNWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSDDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVIVSSASTKG                     |
| 140 | 8ANC80HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSTYAFSWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGTENYAQKFQGRVTITADKSTSTAY<br>MELSSLRSEDVAVYYCARDRSSAIGYCSSISCYKGSFDIW<br>GQGTMTVTSSASTKG                         |
| 141 | 8ANC82HC | QVHLEESGPGLVKTSQTLTLTCSVSSYSISRSGYFWTWIR<br>QRPKGLEWIGIYIFNGRTTYNPSLKSRTISRDTSHSQF<br>SLTLNSLSAADTAVYYCGRCQDGLASRPIDFWGQGTTLTV<br>SSASTKG                                  |
| 142 | 8ANC83HC | QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAISGFLFNYYGGQWVRQA<br>PGKGLEWVA AISYDGNRRYYADSAKGRFLISRDTPKNILEY<br>LQIYSLRLDDTAVYYCARDSSVSKSYSAPPEFWGQGTVVTV                                        |

|     |          |                                                                                                                                                         |
|-----|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | SSASTKG                                                                                                                                                 |
| 143 | 8ANC91HC | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSDGSINSNSYYWAWIR<br>QSPGKLEWIGSVYYFGGTYYSPLKSRVTMSVDRSKNQF<br>SLNVSSVTAADTAIYYCARHVRPYDRSGYPERPNWFDPWG<br>RGTLVTVSSASTKG       |
| 144 | 8ANC92HC | RVQLVQSGAEVKKPGSSVTVSCKASGGSFSSYAIWVRQA<br>PGQGLEWVGKVMFGTVHYSQKVQGRVTITADDSTGTSY<br>LELSGLRSADTAVYYCARNAGAYFYPPFDIWGQGTLLIIVSS<br>ASTKG                |
| 145 | 8ANC93HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYHIHWVRHA<br>PGQGLEWMGKINPSRASTKYAKKFQDRVTMTRDTSTSTVY<br>MELSSLRGDDTAVYYCGREMGTFTLLGVVIDHYDFYPM DV<br>WGQGTPVTVSSASTKG   |
| 146 | 8ANC9HC  | QVQLVQSGAEVRKPGSSSLKVSCKSSGGTFSTRYVNVWRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFGIAKYAQKFQDRVTMTADESKNTVY<br>LDFSSLRSGDTAVYYCARDRGDTRLLDYGDYEDERYYYGM<br>DVWGQGTTVTVSSASTKG |
| 147 | 12A10HC  | SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFNTYILHWWRQA<br>PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRQLTRDIYREIAF<br>LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWLHPWGQGTQVIV<br>SPASTKG               |
| 148 | 12A12HC  | SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYSFTDYVLHWWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAF<br>MDLSGLRSDDTALYFCARDGSGDDTSWHLDPWGQGTLVIV<br>SAASTKG             |
| 149 | 12A13HC  | SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYSFTDYVLHWYRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAF<br>MDLSGLRSDDTALYFCARDGSGDDTSWYLDPWGQGTLVIV<br>SAASTKG             |
| 150 | 12A16HC  | SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFNTYILHWWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAY<br>MDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHPWGQGTLVIV<br>SAASTKG             |
| 151 | 12A17HC  | SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFMNYIIHWWRQA<br>PGQRLEWMGWINPVFGARNYAHRFQGRINFDRDINRETFQ                                                                    |

|     |         |                                                                                                                                              |
|-----|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         | MELTGLRSDDTAVYYCARDGSGDARDWHLDPWGQGTLVIV<br>SSASTKG                                                                                          |
| 152 | 12A1HC  | SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA<br>PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDINREIAF<br>LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWLHHPWGQGTQVIV<br>SPASTKG  |
| 153 | 12A20HC | SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFMNYIIHWWRQA<br>PGQRLEWMGWINPVFGARNYAHRFQGRINFDRDINRETFQ<br>MDLTGLRSDDTAVYYCARDGSGDARDWHLHHPWGQGTLVIV<br>SSASTKG |
| 154 | 12A21HC | SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA<br>PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF<br>LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWLHHPWGQGTQVIV<br>SPASTKG  |
| 155 | 12A22HC | SQQLVQSGTQVKKTGASVRVSCQASGYDFTKYLIHWWRQA<br>PGQGLEWMGWMKPVYGATNYAHRFQGRISFTRDIYREIAF<br>MDLNGLRSDDTAVYFCARDGGDDRTWLLDAWGQGTLVIV<br>SSASTKG   |
| 156 | 12A23HC | SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWWRQA<br>PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDINREIAF<br>LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWLHHPWGQGTQVIV<br>SPASTKG  |
| 157 | 12A27HC | SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAF<br>LDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHHPWGQGTLVIV<br>SAASTKG |
| 158 | 12A2HC  | SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAY<br>MDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHHPWGQGTLVIV<br>SAASTKG |
| 159 | 12A30HC | SQQLVQSGTQVKKPGASVRISCQASGYTFTDYVLHWWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYARRFQGRINFDRDIYREIAY<br>MDLSGLRSDDTARYFCARDGSGDDTSWHLHHPWGQGTLVIV<br>SAASTKG |
| 160 | 12A37HC | SQQLVQSGTQVKKTGASVRVSCQASGYDFTKYLIHWWRQA                                                                                                     |

|     |            |                                                                                                                                                       |
|-----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | PGQGLEWMGWMKPVYGATNYAHRFQGRISFTRDIYREIAF<br>MDLNGLRSDDTAVYFCARDGGGDDRTWLLDAWGQGTIVIV<br>SSASTKG                                                       |
| 161 | 12A46HC    | SQQLVQSGAQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNHFLHWRQA<br>PRQGLEWMGWINPVHGGGRNYARRFQGRINFRDVYQETAY<br>MELSGLRNDDTATYFCARGGGDGRNWLHPWGQGTIVIVS<br>AASTKG              |
| 162 | 12A4HC     | SQHLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWRQA<br>PGQGLEWMGLIKPVFGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF<br>LDLSGLRSDDTAVYYCARDESGDDLKWLHPWGQGTQVIV<br>SPASTKG             |
| 163 | 12A55HC    | SQQLVQSGAQVKKPGASLRVSCQASGYTFMNYLLHWRQA<br>PGQGLEWMGWINPVYGAVNYAHRFQGRITFSRDVYREIAY<br>MDLNGLRSDDTAVYFCARDGSGDDRNWHLDPWGQGTIVIV<br>SSASTKG            |
| 164 | 12A56HC    | SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTNYILHWRQA<br>PGRGLEWMGLIKPVYGAVNYARQFQGRIQLTRDIYREIAF<br>LDLSGLRPDDTAVYYCARDESGYDLNWLHLDWSWGQGTQVIV<br>SPASTKG          |
| 165 | 12A6HC     | SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFTDYVLHWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPVYGARNYAHRFQGRINFDRDVYREIAY<br>MDLSGLRSDDTAVYFCARDGSGDATSWHLHPWGQGTIVIV<br>SSASTKG            |
| 166 | 12A7HC     | SQQLVQSGTQVKKPGASVRVSCQASGYTFMNYIIHWRQA<br>PGQRLEWMGWINPVFGARNYAHRFQGRINFDRDINRETFQ<br>MELTGLRSDDTAVYYCARDGSGDARDWHLDPWGQGTIVIV<br>SSASTKG            |
| 167 | 12A9HC     | QVTLVQSGAEVKKPGASVRISCRASGFTFDDYSDYSFIPT<br>TYLIHWFRQAPGQGLEWMAWINSVNGGRNIARQFQGRVTV<br>ARDRSNSIAFLEFSGLRHDDTAVYFCARDRRDDDRAWLLD<br>PWGQGTIVTVSSASTKG |
| 168 | LSSB2339HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK<br>PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMELLY<br>MTLTSLSDDTATYFCARAEASDSHSRPIMFDHWGQGSR<br>VTVSSASTKG          |

|     |            |                                                                                                                                                    |
|-----|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 169 | LSSB2351HC | QVRLEQSGTAVRKPGASVTISCQASGYNFVKFFIHWVRQR<br>PGQGFWEVGMIEFFRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY<br>MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL<br>VTVSSASTKG     |
| 170 | LSSB2361HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 171 | LSSB2364HC | QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVNYIIHWVRQR<br>PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDVSTEILY<br>MTLSSLSRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDWQGQSR<br>VTVSSASTKG     |
| 172 | LSSB2367HC | QVRLSQSGAAIKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFGQSVQGRLSLRRDITYEVVY<br>MTLSGLTSDDAGHYFCARNEPQYHDDGNGHSLPGMFDYWGQ<br>GTLVAVSSASTKG |
| 173 | LSSB2416HC | QVRLSQSGAAVKKPGASVTIVCETEGYNFIDYIIHWVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGRPWSGQKVHGRLSLWRDTSFEKVY<br>MTLTGLTSDDTGLYFCGRNEPQYHDDGNGHSLPGMIDYWGQ<br>GTMVTVSSASTKG |
| 174 | LSSB2434HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 175 | LSSB2483HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 176 | LSSB2490HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 177 | LSSB2503HC | QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSCQASGYNFVRYIIHWVRQR<br>PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFGGRLSLTRDVSTEILY<br>MTLTSLSRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDSWGQGSR                  |

|     |            |                                                                                                                                                     |
|-----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | VTVSSASTKG                                                                                                                                          |
| 178 | LSSB2525HC | QVRLEQSGNAVRKPGASVTISCQASGYNFVKFFIHWVRQR<br>PGQGFWEVGMIEFFRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY<br>MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHSLS<br>VTVSSASTKG      |
| 179 | LSSB2530HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIIHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAE AASDSHSRPIMFDHWGQ GSR<br>VTVSSASTKG  |
| 180 | LSSB2538HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFLNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGR LTLTRDTSTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 181 | LSSB2554HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIIHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAE AASDSHSRPIMFDHWGQ GSR<br>VTVSSASTKG  |
| 182 | LSSB2573HC | QVRLSQSGAAIKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP<br>PGRGFEWLG MIDPRNGRPWFQSVQGR LSLRRDTYTEVVY<br>MTLSGLTSDDTGLYFCARNEPQYHDGNGHSLRGMFD SWGQ<br>GTLVAVSSASTKG |
| 183 | LSSB2578HC | QVQLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGR LTLTRDTSTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 184 | LSSB2586HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAE AASDSHSRPIMFDHWGQ GSR<br>VTVSSASTKG  |
| 185 | LSSB2609HC | QVRLFQSGAAMKKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGR LTLTRDISTEMFY<br>MRLDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 186 | LSSB2612HC | QVRLEQSGTAMRKPGASVTLSCQASGYNFVKYIVHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY                                                              |



|     |            |                                                                                                                                                                  |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGS<br>VTVSSASTKG                                                                                                           |
| 187 | LSSB2630HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG                 |
| 188 | LSSB2640HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG                 |
| 189 | LSSB2644HC | QVRLSQSGAAIKKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFGQSVQGRSLRRDTYTEVY<br>MTLSGLTSDDTGLYFCARNEPQYHDGNGHSLPGMFDSWGQ<br>GTLVAVSSASTKG                  |
| 190 | LSSB2665HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG                 |
| 191 | LSSB2666HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGS<br>VTVSSASTKG                 |
| 192 | LSSB2669HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGS<br>VTVSSASTKG                 |
| 193 | LSSB2680HC | QVRLEQSGVAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDIHSRPIILTGPG EYGL<br>DLEHMDWTWRILCLLAVAPGCHSQ |
| 194 | LSSB2683HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIVHWVRQK<br>PGLGFEWVG MIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSM EILY<br>MTLTSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGS<br>VTVSSASTKG                 |
| 195 | LSSB344HC  | QVRLEQSGTAVRKPGASVTISCQCASGYNFVKFFIHGVRQR                                                                                                                        |

|     |             |                                                                                                                                                    |
|-----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |             | PGQGFVWVGMIEPFRGRPWSAGNFQGRLSLSRDVSTETLY<br>MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL<br>VTVSSASTKG                                                 |
| 196 | LSSNEC107HC | QVRLVQSGPQVKTAGASMRVSCASGYRFLDYIIVWIRQT<br>HGQHFEYVGMINPRGGTPWPSSKFRDRLTLTRDIYDTTFY<br>LGLNNLGSGDTAIYFCARLEADGDDYSPKMFYWGQGTRI<br>IVSAASTKG        |
| 197 | LSSNEC108HC | QVHTFQSGSSMKKSGASVTISCEATGYNIKNYILHWVRQK<br>PGRGFVWVGMIDPINGRPWFGQPFRGRLTLTRDLSTETFY<br>MSLSGLTSDDTATYFCARREADYHDGNGHTLPGMFDFWGP<br>GTLITVSSASTKG  |
| 198 | LSSNEC109HC | QVSLVQSGPQVKTPGASMRVSCETSGYRFLDYIIVWIRQT<br>HGQHFEYVGMINPRGGTPWPSSKFRDRLTMTRDIHTDTFY<br>LGLNNLRSDDTAIYFCARLEADGDDYSPKMFYWGQGTRI<br>IVSAASTKG       |
| 199 | LSSNEC110HC | QVRLVQSGPQMKTPGASLRLSCEVSGYRFLDYFIVWVRQT<br>GGQGFVWVGMINPRGGRPWSSWKFRDRLSLTRDIETDTFY<br>LGLNNLRSDDTAIYFCARLEADGDNYSKPMVDYWGQGTKI<br>IVSPASTKG      |
| 200 | LSSNEC116HC | QVRLSQSGAAVVKTAGASVTISCETEGYNFVNYIIHWVRRP<br>PGRGFVWVGMIDPRNGHPWFAQTVRGRLSLRDTFKETVY<br>MTLSGLTSDDTGVYFCARNEPQYHSLPGMFYWGHTPVT<br>VSSASTKG         |
| 201 | LSSNEC117HC | QVRLVQSGAQLKKPGASVTVSCEASGYNFVNYIINWVRQT<br>PGRGFVWVGMIDPRRGRPWSAQKFQGRRLTLTRDIDSEKLY<br>MHLSGLRGDDTAVYYCARQDSDFDHGHGHTLRGMFDSWGQ<br>GSPVTVSSASTKG |
| 202 | LSSNEC118HC | QVRLVQSGPQVKTPGASMRISCEASGYRFQDYIIVWIRQT<br>HGQGFVWVGMINPRGGTPWSSSKFRDRLSLTRDIYDTTFY<br>LGLNNLGSGDTAIYFCARLEADGGDYSPKMFYWGQGTRI<br>IVSAASTKG       |
| 203 | LSSNEC11HC  | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFVNYFVHWVRQR<br>PGRGFVWVGMINPRGGRPWSAQSVQGRRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG |

|     |             |                                                                                                                                                  |
|-----|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 204 | LSSNEC122HC | QVRLVQSGFPQVKRPGASIRLSCETSGYRFQDYIVAWIRQT<br>RGQRFEFVGMVNPGRGPWPSSKFRDRVTLTRDIESETFH<br>LGLNDLTSDDTATYFCARLEADGADYSPKMFDFWQGQTKI<br>VVSPASTKG    |
| 205 | LSSNEC123HC | QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSQCASGYNFVNYIIHWVRQR<br>PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFEGRLSLSRDVSTEVLY<br>MTLSSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDYWQGQSR<br>VTVSSASTKG   |
| 206 | LSSNEC127HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQK<br>PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLRDTSMEILY<br>MTLSLKSDDTATYFCARAEAAADSHSRPIMFDHWQGQSR<br>VTVSSASTKG     |
| 207 | LSSNEC18HC  | QVRLSQSGAAVMKTGASVTISCETEGFNFVNYIIHWVRRP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFAQTVRGRLSLRDRTFNEIVY<br>MTLSGLTTDDTGLYFCARNEPQYHSLPGMFDYWQGTPVT<br>VSSASTKG      |
| 208 | LSSNEC24HC  | QVRLSQSGAAMKPGASVTISCETEGYTFINYIIHWVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGRPWFGQSVQGRLSLRDRTYTEVVY<br>MTLSGLTSDDAGLYFCARNEPQYHDGNGHSLPGMFDYWGO<br>GTLVAVSSASTKG |
| 209 | LSSNEC29HC  | QVRLSQSGAAVKTGASVTISCETEGYTFVNYIIHWVRQS<br>PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQRLRGRLSLRDRSTETVF<br>MTLSGLTSDDTAIYFCARNEPQYYDGSGLSLPGMFDYWGO<br>GTRVVVSSASTKG  |
| 210 | LSSNEC2HC   | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGO<br>GSLITVSSASTKG |
| 211 | LSSNEC33HC  | QVRLVQSGFPQVKTPGASIRLSCASGYRFLDYFIVWVRQT<br>PGQGFEYVGMINPRGGRPWSWKFDRDLTLTREIDTDTFY<br>LGLSNLRSDDTAIYFCARLEADGDDYSPKMVDYWQGQTKI<br>IVSAASTKG     |
| 212 | LSSNEC34HC  | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGO                  |

|     |            |                                                                                                                                                   |
|-----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | GSLITVSSASTKG                                                                                                                                     |
| 213 | LSSNEC3HC  | QVRLEQSGAAVRTPGASVTLSQCASGYKFNVIHWHVRQR<br>PGLAFEWVGMIDPYRGRPWSAHSFEGRLSLSRDVSMEILY<br>MTLTLRLSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIISTSGAR                      |
| 214 | LSSNEC46HC | QVQFFQSGSSMKKSGASVTISCEATGYNIKNHILHWHVRQK<br>PGRGFEWVGMIDPINGRPWFQAFRGRLTLTRDLSTETFY<br>MSLSGLTSDDTATYFCARREADYHDGNGHTLPGMFDWFGP<br>GTLVTVSSASTKG |
| 215 | LSSNEC48HC | QVRLSQSGAAVKTGASVTISCETEGYTFVNHIIHWHVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQRLRGRSLRRDRSTETVF<br>MTLSGLTSDDIGIYFCARNEPQYFDGSGHSLPGMFDYWGQ<br>GTRVVVSSASTKG  |
| 216 | LSSNEC52HC | QVRLSQSGAAVKTGASVTISCETEGYTFVNYIIHWHVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQRLQGRSLRRDRSTETVF<br>MTLSGLTSDDTGIYFCARNEPQYYDGSGLHSLPGMFDYWGQ<br>GTRVVVSSASTKG |
| 217 | LSSNEC56HC | QVRLVQSGPQVKTPGASMRVSCASGYRFLDYIIIVWIRQT<br>HGQHFEYVGMINPRGGTPWPSSKFRDRLSLTRDIHTDTFY<br>LGLNNLGSDDTAIYFCARLEADGDDYSPKMFHDHWGQGTRI<br>IVSAASTKG    |
| 218 | LSSNEC60HC | QVRLEQSGAAVKKPGASVTISCQASGYNFVKFFIHWVRQR<br>PGQGFEWVGMIEPYRGRPWSAGNFQGRSLSRDVSSTETLY<br>MTLNNLRSDDTAVYFCARLEAESDSHSRPIMFDHWGHGSL<br>VTVSSASTKG    |
| 219 | LSSNEC66HC | QVRLSQSGAAVMKTGASVTISCETEGYNFVNYIIHWHVRRP<br>PGRGFEWLGMIDPKNGHPWFAQAVRGRSLRRDTFNEVVY<br>MTLSGLTSDDTGLYFCARNEPQYHDGNGHSLPGMFDWFGQ<br>GTLVTVSSASTKG |
| 220 | LSSNEC70HC | QVRLSQSGAAVKTGASVTISCETEGYTFVNYIIHWHVRQP<br>PGRGFEWLGMIDPRNGHPWFGQFRGRSLRRDRSTETVF<br>MTLSGLTSDDNGIYFCARNEPQYYDGSGLHSLPGMFDYWGQ<br>GTRVVVSSASTKG  |
| 221 | LSSNEC72HC | QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSQCASGYNFVNYIIHWHVRQR<br>PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRSLSRDVSSTEILY<br>MTLSSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDWFGQGSR                 |

|     |            |                                                                                                                                                    |
|-----|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | VTVSSASTKG                                                                                                                                         |
| 222 | LSSNEC7HC  | QVRLEQSGAAVRKPGASVTLSQCASGYNFVNYIIHWVRQR<br>PGLDFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDVSTEILY<br>MTLNSLRSDDTATYFCARAEAESQSHSRPIMFDSWGQGSR<br>VTVSSASTKG     |
| 223 | LSSNEC82HC | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 224 | LSSNEC89HC | QVRLEQSGGALRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIIHWVRQR<br>PGLGFEWVGMIDPYRGRPWYAHSAFAGRLSLSRDTSTETLY<br>MTLSSLKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMDWTWRILCL<br>LAVVPASTKG   |
| 225 | LSSNEC8HC  | QVRLFQSGAAMRKPGASVTISCEASGYNFMNYFVHWVRQR<br>PGRGFEWLGMINPRGGRPWSAQSVQGRLTLTRDTSTEMFY<br>MRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFDYWGQ<br>GSLITVSSASTKG  |
| 226 | LSSNEC94HC | QVRLEQSGAAMRKPGASVTLSQCASGYNFVKYIVHWVRQR<br>PGLGFEWVGMIDPYRGRPWSAHKFQGRLSLSRDTSMEILY<br>MTLTSLSKSDDTATYFCARAEAAASDSHSRPIMFDHWGQGSR<br>VTVSSASTKG   |
| 227 | LSSNEC95HC | QVRLVQSGFPQVKRPGASIRLSCCESSGYRFQDYIVAWIRQT<br>RGQGFEFVGMVNPRGGRPWSSRFRDRVTLTRDIESETFY<br>LGLNDLTSDDTATYFCARLEADGSDYSPKMFDFWGQGTKI<br>VVSPASTKG     |
| 228 | LSSNEC9HC  | QVRLVQSGAQLKKPGASVTVSCEASGYNFVNYIINWVRQT<br>PGRSFEWVGMIDPRRGRPWSAQKFQGRRLTLTRDIDSEKLY<br>MHLSGLRGDDTAVYYCARQDSDFDHGHGHTLRGMFDSWGQ<br>GSPVTVSSASTKG |
| 229 | LSSB2055HC | QVQLVQSGFELMKPGSSVKVSCRASGDNFLTSTFNWLRQA<br>PGQRLEWMGRFIPSLGLITSAPKFSRDLTITADQATLTAY<br>MELTGLTSEDALYYCARGLCRGGNCRLGPGSWLDPWGRG<br>TQVTVSSASTKG    |
| 230 | LSSB2066HC | QVVLIQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGSFPITWVRQAPGH<br>GLEWMGINPFFGTTNYAQKFQGRVSIADDESTSTTYLHL                                                                 |

|     |             |                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |             | SDLRSEDVAVYFCARENREKWLVLRSWFAPWGQGLVTVS<br>SASTKG                                                                                                                |
| 231 | LSSB2068HC  | EESGPGLVKPSQTLTLTCSVSGDSVSSGGYFWSWIRQHPT<br>KGLECLGYVYYTGNTYYNPSLKSPTIEVAMANNQVSLKL<br>GSVTAADTAVYYCARIKRFRGGNYFDTWGHGLLVTVSSAS<br>TKG                           |
| 232 | LSSB2080HC  | LAQLEQSGGGVVKPGGSLRLPCAASGFTFIDYYMAWIRLA<br>PGKGLEWLSYISKNGDYTKYESLKGRTISRDNANKLVI<br>LQLNRLRADDTAIYFCARADGLTYFGELLQYIFDLWGQGA<br>RVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGHASV |
| 233 | LSSB2133HC  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFRNYAVHWVRQA<br>PGQGLEWMGEINGNGNTEYSQKSQGRLTITRDISATTAY<br>MELSSLRSDDTAVYYCARVAYVHVVTTRSLDNWGQGLVT<br>VSSASTKG                       |
| 234 | LSSB2182HC  | QVQIRQSGPGLVKPLETSLSCIVFGGSFIAYHWTWIRQA<br>PLKGLEWIGDIDQGGDITYSPSLKSRVTMSVDRSKSQFSL<br>KLSSVTAADAAVYYCVRGPPNRYAVTSFTSGTHRERSSYY<br>FDYWGPGLTVTVSSASTKG           |
| 235 | LSSB218HC   | KAPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSDLAWYQQKPGQAPR<br>LLIYDASNRATAIPARFSGSGSGTDFTLSSISLEPEDFAV<br>YFCQQRYDKITFGQGRLEIQRTVAAPSVFIFPPSDEQ                                    |
| 236 | LSSB2277HC  | FVQLVESGGGVVQPGTSLRLSCTTSGFIFSDYGMHWVRQA<br>AGKGLEWVAVIWHGDSNRFYADSVKGRFTISRDNASKNAVY<br>LEMNNLRVEDTALYYCARTSMDIDYWGQGTPTVTVSSASTK<br>G                          |
| 237 | LSSB2288HC  | QVYLVQSGPELKKPGASVKISCKASGYNFPKYAIHWVRQA<br>PGQGLQWMGWINGDNGDARYSQLQGRVTPSTDTSASVVY<br>MELKRLRSEDVAVYYCARALYPWEIGGVPSTMGDDYWGQG<br>TLITVSSASTKG                  |
| 238 | LSSB331HC   | QVHILQQWGAGLLKPSETLSLTCAVSGGSFSGFFWTWIRQS<br>PGKGLEWIGEVNHSGFTHSNPSLESRATISVAASNTQFSL<br>RLASVTAADTAIYFCALRYFDWSPFRDITYGTDVWGQGT<br>VIVSSASTKG                   |
| 239 | LSSNEC101HC | QVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCKASGGTFNNHTFNVVRQA<br>PGQGLEWMGRITIPILGSRDYAKTFQDRVTIIADKSTSTVY                                                                            |

|     |             |                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |             | LELRRLKSEDTGVYYCATSMYYFDSGGYYRNTDLKDWQG<br>SLVTVSSASTKG                                                                                                           |
| 240 | LSSNEC106HC | GLDLEHDGHHKEEPRASTVVSCEASGYNFVNYIIHWVRLT<br>PGRGFWEWMGMDPRRGRPWSAQKFQGRLTLTRDIDSERLY<br>MQLSGLRGDDTAVYFCARQEPDFHDGHGHTLRGMFDSWGQ<br>GSPVSVSSASTKG                 |
| 241 | LSSNEC112HC | QVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCASGGTFSNYAINWVRQA<br>PGQGFWEWMGGIIPLFATPTYAQKFQGRVRITADDSTSTAY<br>MELSSLRSDDTAVYFCARPNVVRSDLYWGQGLTVTVSSA<br>STKG                           |
| 242 | LSSNEC115HC | QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTVVRQS<br>PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRTISLDYSKAQFSL<br>HLKSVTVADTALYYCAGAVKGFWFDEVYNWFGPWSQGTLV<br>TVASASTKG                      |
| 243 | LSSNEC124HC | QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGASISSRNWTVVRQ<br>PPGKGLEWIGIEIYESGATNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFS<br>LRLTSVTAADTAVYFCARLMTFGGLIGTLDYWGQGLTVTV<br>LQPPPPRAHRYHPRNLLQEHLCARVMP   |
| 244 | LSSNEC125HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSTYAIWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPSFMSNYAQDFQGRLTITADESTSSVY<br>MELNSLRSEDTAVYYCARDFFRHLVGNDFWRGTLDRF<br>SYMDLWGRGTAVTVSSASTKG               |
| 245 | LSSNEC126HC | QVHLVQSGAEAKRPGSSVRVSCRASGGDFSSYTLWVRQA<br>PGQGIEWMGGVVPMLDTVHYAQKFQGRLTLSVDEGTSTAY<br>MELSSLRSEDTAMYYCTRGRQTFRAIWSGPPAVFDIWGQG<br>TLVIVSSASTKG                   |
| 246 | LSSNEC14HC  | NGGSLRLSCRVSFGFGHLYEMNWVRQAPGKGLEWISSISG<br>SGESTHYSDSITGRFSMSRDEAKDSLQMNLRVEDTAV<br>YYCTRGFSMGDGTGFSFDTWGRGTMVTVSSGLDTSVSLAST<br>KGPSVFPLAPCSRSTSDARLS           |
| 247 | LSSNEC16HC  | AARLDQWGTGLVKPSETLSLKCAVFGVDFPDYTWTVARQA<br>PGKGLEWIGHRDHRGGSSYNPSLSGRATISLDTSKAQFSL<br>HIKSVTVADTATYYCAGAVAGLWFEDAYNWFGPWSQGTLV<br>TVAAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGHASVL |
| 248 | LSSNEC21HC  | QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFTDYNWTVVRQS                                                                                                                          |

|     |            |                                                                                                                                                               |
|-----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRTISLDYSKAQFSL<br>HLKSVTVADTALYYCAGAVKGLWFDETYTWFGPWSQGTRV<br>TVASASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTRDLS                                          |
| 249 | LSSNEC30HC | QVQLVQSEAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRGYTISWVRQA<br>PGQGLEWMGRIIPILGKAIYAPSFQGRVTLTADKSTGTAY<br>MELSLRLSDDTAVYYCAKVKMRGSSGYLFDWGGQGLV<br>TVSSASTKG                    |
| 250 | LSSNEC49HC | QVHLVQSGAEVKKPGASVKVSGYTLSELSIHWVRQG<br>PGRGLEWMANFDPEDGETIYAPQFQGRVTLTEDTSTDYAY<br>MQLTSLRSEDYAVYYCATDRYTDTRWGPGLVTVSSAST<br>KG                              |
| 251 | LSSNEC54HC | QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFDTYNWTWVRQS<br>PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRSISLDYSKAQFSL<br>HLKSVTVADTALYYCAGAVKGFWFDEPSTWFGPWSQGTMV<br>TVASASTKG                  |
| 252 | LSSNEC55HC | QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFDTYNWTWVRQS<br>PGKGLEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRTISLDYSKAQFSL<br>HLKSVTVADTALYYCAGAVKGFWFDEVYNWFGPVGREPWL<br>PSPQPPRAHRSSPWHPPRAPLVATVP |
| 253 | LSSNEC57HC | QARLDQWGTGLLKPSETLSLKCAVFGVLFDTYNWTWVRQS<br>PGKELEWIGHLDHRGGGNYNPSLESRTISLDYSKAQFSL<br>HLKSVTVADTARYYCAGAVKGFWFDDPYTWFGPWSQGLV<br>TVASASTKG                   |
| 254 | LSSNEC5HC  | QVHLVQSGAEAKRPGSSVRVSCRASGGDFSSYTLWVRQA<br>PGQGLERMGGVPMPLDTVHYAQKFQGRLTLSVDEGTSTAY<br>MELSSLRSEDYAMYCTRGRQTFRAIWSGPPVVDIWGQG<br>TLVSVSSASTKG                 |
| 255 | LSSNEC67HC | QFRLVQSGFEVKNPGSSVTVSCKASGGTFSGLGINWVRQA<br>PGQGLEWLGDIKTMYGTTNYAPKFQGRVTITADESTSTSY<br>MELSGLRSEDYAVFYCVRELFGHHFAFGVWGQGTSVIVSS<br>ASTKG                     |
| 256 | LSSNEC74HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVSWVRQA<br>PGQGLEWMGWISPYSGNTNYAQLQDRVTMTTDTSTNTAY<br>MELSLRLSDDTAVYYCAARSYYYYSMDVWGQGTTVTVSSA<br>STKG                       |



|     |            |                                                                                                                                                 |
|-----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 257 | LSSNEC77HC | QVQLVQSGADVKKPGASVKVSCKVSQYTVSELSIHWRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEDGKTVSAQNFQGRVTMTEDKSTGTAN<br>MELRSLRSEDVAVYYCATTVQLIVDFCNGGPCYNFDDWGQ<br>GTLTVSSASTKG |
| 258 | LSSNEC85HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSSYTISWVRQA<br>PGQGLEWMGRLLPLVDITTYAQKFQGRVTITADTSTNTAY<br>MELSNLRSEDVAVYYCATSTMIAAVINDAFDLWGQGTITV<br>VSSASTKG    |
| 259 | LSSNEC91HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTSYGITWVRQA<br>PGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQDRLTMTTDTSTSTAY<br>MELRSLRSDVAVYYCAFSRHYGSGNYDYWGQGTITVSS<br>ASTKG         |
| 260 | LSSNEC92HC | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQP<br>PGKGLEWIGEINHSGSTNPNPSLKSRTVISVDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARLPISGWYGRDYWGQGTITVSS<br>ASTKG          |
| 261 | 3A124HC    | EVQLLESQGGGLVRPGGSLXLSASGFTFNSYAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSSVSASGEMTYADSVRGRFTISRDNANNAH<br>LQMNSLRAEDTAVYYCAKVGTVWSGYSNYLDYWGPGTLV<br>TVSSASTKG       |
| 262 | 3A125HC    | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSNTFTSHYIHWRQA<br>PGQGLEWMGMINPGGSTRYAPKFQGRVTLTRDTSTRTVYM<br>ELSSLRSEDVAVYYCARPQYNLGRDPLDVWGLGTMVTVSS<br>ASTKG         |
| 263 | 3A140HC    | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCADSGFTFRSYSMHWVRQA<br>PGKGLAWVSSISSTSNYIYYADSVKGRFTISRDNANKSLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARTFITASWFDSWGQGTITVSSA<br>STKG         |
| 264 | 3A144HC    | VSGGRFSNYGLSWVRQAPGQGLEWMGRIVPAINRAKYAQK<br>FQGRVILTADKITDTAYMELRSLRSEDVAVFYCARDPQIE<br>IRGNAFDIWGQGTIVTVSSASTKG                                |
| 265 | 3A160HC    | QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCNVYGGSMISYYWSWIRQP<br>PGKGLEWIGHVYNSGNTKYSPLKNRVTISMDTSRNLFSL<br>KVTSVTPADTAVYYCARADYDNIWDSRGGFDLWGQGTITV<br>VSSASTKG      |

|     |         |                                                                                                                                              |
|-----|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 266 | 3A18HC  | QVQLVQLLQSGAEVKKPGSSVKVSCQISGYGFSNYAISWV<br>RQAPGQGLEWLGRIVPAVGMTIYAQKQGRVTFADRSIT<br>TAYMDLRGLRSDDTAVYYCVRDPQVEVRGNAFDIWGQGT<br>MTVSSASTKG  |
| 267 | 3A204HC | QVQLVQSGAEMKKPGASVKVSCKASGHTFTNYYMHWRQA<br>PGQGLEWMGMINPTGDSTRYAQRFGQGRVTMTTRDTSTR<br>TVY MELSSLRSDDTAVYYCARAHHDFWRAPVDVWGKGTT<br>TVSSASTKG  |
| 268 | 3A228HC | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKTSGYNFNDWIAWVRQR<br>PDKGPEWMGIFYPGDSQATYSPSFQGHVTFSDTSISTAY<br>LQWTSLKASDTAIYYCARTRCFGANCFNFMVWVGKGTA<br>LTVSSASTKG   |
| 269 | 3A233HC | QVQLQESGPGPVKPSSETLSLTCTVSGGSMISYYWSWIR<br>QPGKGLEWIGYIFTNGRTTYSPLRSRVTISLDTSTNHFS<br>LRLKSVTAADTAIYYCARLDGEAFRYLLDLWGQGNLTV<br>SSASTKG      |
| 270 | 3A244HC | IRSFYWHWIRQSPGKGLEWLGSVFDNGLTTHNPSLKSRL<br>TISEDPSRNQISLKLRSMTAADTAIYYCARGDYDILTSS<br>YQFDYWGQGLVAVSSASTKG                                   |
| 271 | 3A255HC | QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVFGASIRSFYWHWIR<br>QSPGKGLEWLGSVFDNGLTTPNPSLKNRLSISEDPSRNQ<br>ISLNLRSMTAADTAIYYCARADYDLLTSSYHFDSWGQGL<br>VTVSSASTKG  |
| 272 | 3A296HC | QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR<br>QPGKGLEWIGDIYYSGTTDYNPSLKSRTISVDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAIYYCARRRGQRLLAYFDYWGQGS<br>LTVSSASTKG      |
| 273 | 3A334HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAPGYTFIGHYMHWRQA<br>PGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQTFQGRVTMTTRDTSIS<br>TAY MELTRLRSDDTAVYYCARDLRPMRGNWAMHVWGE<br>GTTVTVSSASTKG |
| 274 | 3A366HC | CTVSGGSISSAGYYWTWIRQHPGKGLEFIGYIYYIGT<br>TYYNPSLKSRLTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIYY<br>CARDYTARGRHFFDYWGQGLVTVSSASTKG                            |
| 275 | 3A381HC | SSFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFEATSYAQKQFQ<br>DRLT                                                                                                |

|     |         |                                                                                                                                                |
|-----|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         | ITTDESTTTAYMDLSSLRSED TAVYYCARAQGDILTEGYF<br>DYWGQGT LVT VSSASTKG                                                                              |
| 276 | 3A384HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSFFSNYGISWVRQRP<br>QGLEWMGRIIPAIIDMTYAQTFRGRVTF SADKFTTTAYME<br>LTGLTFEDTATYFCARDPQVNRRGNCFDHWGQGT LVT VSS<br>ASTKG     |
| 277 | 3A419HC | LEWMGRIIPAIIDVTYAQTFRGRVTF SADKFTTTAYMDLT<br>GLRSED TATYFCARDPQVNRRGNCFDHWGQGT LVT VSSAS<br>TKG                                                |
| 278 | 3A461HC | QVQLVQSGAEVKKPGAAVKISCKASRFTFSYYIHVWRQA<br>PGQGLEWMGIINPSGGSTNAQKFQDRVTLTRDMSTGTVY<br>MELSRLTSED TAVYYCATPEPSSIVAPLYYWGQGT LVT VSS<br>SASTKG   |
| 279 | 3A474HC | EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFGGHAVSWVRQA<br>PGKGLEWLSQISGTGSR TDYADAVKGRFTVSRDNSKKT VY<br>LQMNSLRVEDTALFYCATRSPGGGYAFDIWGQGAMVT VSS<br>ASTKG   |
| 280 | 3A518HC | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSAGYYWSWIR<br>QHPEKGLEFIGYIYYLGTTYNP SLKSRVSIIDTSNNQF<br>SLELSSVSAADTAIYYCARDYTASGRHFFDYWGQGT LVT V<br>SSASTKG   |
| 281 | 3A539HC | EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSSMSWVRQA<br>PGKGLEWVSAIGSGRGSTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLS<br>LQMNSLTAEDTATYYCTKTGGLLRFP EVWGKGTTVT VSSA<br>STKG    |
| 282 | 3A576HC | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAISWVRQA<br>PGQGLEWMGGIIPIFEASYAQKFQDRLTITTDESTTTAY<br>MDLSSLRSED TAIYYCARAQGDILTEGYFDYWGQGT LVT V<br>SSASTKG   |
| 283 | 3A613HC | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQP<br>PGKGLEWIGYISYSGSTNYP SLKSRVTISVDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARHKS VLLWFRELDYWGQGT LVT VSS<br>SASTKG |
| 284 | 3A64HC  | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKTSGVRFSSNAISWVRQA<br>PGQGLEWMGRITPMLGGANHAPSFKGRVTISADESTRTVY                                                            |

|     |          |                                                                                                                                                 |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | MEMSSRLRYEDTAVYYCASGRREGLNFLLDYWGQGTTLTVS<br>SASTKG                                                                                             |
| 285 | 3A650HC  | QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCCKTSGYTFTNSYIHVWRQA<br>PGQGLEWMGIINPPGGNTYYAQKFHGRVTLTRDTSTSTVY<br>MELNSLRSEDYAVYFCARPHSPTNIPSRPLDYWGQGTTLV<br>VSSASTKG   |
| 286 | 3A67HC   | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSQGYPLAELSVHWVRQV<br>PGKGLEWVGGFDPPEGKTVYAQKFQGRVTMTEDRSTDTVY<br>MELISLRYEDTAVYYCATDNFVLQLGELSSSLDYWGQGT<br>LTVSSASTKG  |
| 287 | 3A779HC  | PSETLSLTCRVSGASISNFWYWTWIRQAPAGKLEWIGRLYS<br>SDKTNYNPSLNGRVTMSLDTSKNQFSLRLTSMTDADTAIY<br>YCAREKGQWVTLPPYYFDSWGQGILVTVSSASTKG                    |
| 288 | 3A816HC  | NTFTSHYVHWVRQAPGQGLEWMGMINPGGTTRYAPKFQDR<br>VTLTRDTSTRTVYMELRSLRSEDYAVYYCARPQYNLGR<br>EP LNVWGQGTMTVTVSSASTKG                                   |
| 289 | 3A869HC  | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGASISNFWYWTWIRQ<br>AGKLEWVGRLYSSDRNTYNPSLNGRVTMSLDTSKNQFSL<br>RLTSMTDADTAIYFCAREKGQWLTPPPYYFDSWGQGILV<br>TVSSASTKG     |
| 290 | 3A93HC   | CTVSGGSIISYYWNWIRQSPGKLEWLGIFDGGRANYNP<br>SLRSRLTMSVDTSKNQISLKVSVTAADSAIYYCARLDGE<br>AFRYFDSWGQGTTLTVTVSSASTKG                                  |
| 291 | 3A966HC  | QTLSTLTCVSGGSISSAGYYWGWRQHPGKLEWIGHIYY<br>SGNTNPNPSLKSRLSMSVETSKNQFSLNLASVTAADTAVY<br>FCARDYSAAGRHLFDSWGQGILVTVTVSSASTKG                        |
| 292 | 3A978HC  | KPSQTLSTCTVSGGSISSAGYYWTWIRHHPGKLEFIGY<br>IYHIGTPYYNPSLKSRLTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADT<br>AIYYCARDYTARGRHFFDYWGQALVTVTVSSASTKG                      |
| 293 | 3ANC3HC  | QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCCKTDEDEDDFRAHLVQW<br>MR QAPGQRLWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVST<br>ST VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRG<br>TLTVTVSSASTKG |
| 294 | 3ANC42HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTTRDTFLET<br>VY                                                        |

|     |          |                                                                                                                                                               |
|-----|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTTLVTVS<br>SASTKG                                                                                                           |
| 295 | 3ANC66HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYKFTDHFHWWRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLETVY<br>MELRGLRFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTTLVTVS<br>SASTKG                    |
| 296 | 3ANC79HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSC EAYGYKFTDHFHWWRQA<br>PGQGLEWMGWINPYTS AVNYS PKYQGRVTMTRDTFLETVY<br>MELRGLRVDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGTTLVTVS<br>SASTKG                 |
| 297 | 3B10HC   | QVQLQESGPGLVKPS ETL SLTCSV SNGSISSGGYYWSWLR<br>QFPKGLEWIGSIHYTGRTMYNPSLMGRPALSM DTSNNQF<br>SLKLRSVTAADTALYFCARDLQWIFVVDPWGQGTTLVTVSS<br>ASTKG                 |
| 298 | 3B120HC  | LQQLQVPRLSMWRVFKVAAATGAQTLTVEEPGSSVKVSK<br>ASGGSSTAYGYSWVRQAPGQGF EWMGRIIPFYGIITYAPK<br>FQGRVTITADRSTSTVY MELTSLTFADTALFFCARDFGDP<br>RNGYYFDSWDQGLWLTVSSASTKG |
| 299 | 3B126HC  | QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCASGWTFGDSVNSAITWV<br>RQAPGQGLEWMGRFIPILGLSNYAQKFQDRVTINVDRSTN<br>TAYMELSGLRSEDTAVYYCARLITGMNAPWFYYMDVWGKG<br>TTITVSSASTKG               |
| 300 | 3B129HC  | FICFSVVRLLEFGGRLVQPGGSLRLSCSASGFTFSNSAM<br>SWVRQAPGKGLEWVSSILSSGVGTFYADSVKGRFTVSRDN<br>SRNTLYLQMKSLRAEDTALYCAKVQIQQLNFGVITDAGL<br>DVWGKGTTLIVSSASTKG          |
| 301 | 3B142HC  | QVQLGQSGTEVKKPGFSVKVSCASGGSSTAYGYSWVRQA<br>PGQGF EWMGRIIPFYGIITYAPKFQGRVTITADRSTSTVY<br>MELTSLTFADTALFFCARDFGDPRNGYYFDSWDQGLWLT<br>VSSASTKG                   |
| 302 | 3B154HC  | QVQLVQSGGEVRKPGSSVKVPCKISGNAFSNYGVNWVRQA<br>PGQGLEWVGRIIPVIGVAQHAPKFQGRVTITADKSTTTAY<br>LELSSLRSDDTAVYFCAKDHGDPRTGYYFDYWGQ GALVTV<br>SSASTKG                  |
| 303 | 3B165HC  | QVQLLQSGTEVKKPGSSVKVSCRASGWT LGNSPNSAIGWV                                                                                                                     |

|     |         |                                                                                                                                                               |
|-----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         | RQAPGQGLEWIGRIIPILDVTNYAQKFQGRVTISADKSTN<br>IAYMEISSLGSEDTAFYYCARVITGMTSPWYFYMDVWGEG<br>TTIVIVSSASTKG                                                         |
| 304 | 3B171HC | VQSQVYLVQSGGEVKKPGSSVKVSKASGDSFSSSVITWV<br>RQAPGQGPPEWMGRIPVLGVAAYAQNIFYGRVTISADTSSN<br>TAYMELSSLRFEDTAVFYCARETGRGGNLALRQYFFDSWG<br>QGTTLVTVSSPSTKG           |
| 305 | 3B17HC  | EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCSATGFTTFSTHAMHWVRQA<br>PGKGLEYSAINSNRSAFEYADSVKGRVTISRDNKNTLF<br>LQMTSLRAEDTAVYYCVKGPLRLRYLDSWGQGTTLVTVSSAS<br>TKG                      |
| 306 | 3B186HC | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNEYMSWIRQA<br>PGQGLEWVANIGSSDAYTIYADSVKGRFTISRDNANTVY<br>LQMNSLRGEDTAVYYCAREIEGYCSNSRCSNYFDPWQGQAL<br>VTVSSASTKG                 |
| 307 | 3B193HC | MFLFLVAGATGVQSQVYLVFPFGEVKKPGSSVKVSKASG<br>DSFTSSVITWVRQAPGQGPPEWMGRVIPVLGVAAYAQKFY<br>RVTITADTSSNTAYMEVNSLRFEDTAVYYCARETGRGGNL<br>ALRQYFFDSWGQGTTLVTVSSPSTKG |
| 308 | 3B22HC  | CQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCVSGGFTFSSSGMHWVRQ<br>APGKGLEWVAISSDGSDEYYGDSVEGRFTISRDNKNTL<br>FLQLDSLEAEDSAVYYCAKTPPHYDALTYGPSSVLEFWGL<br>GTLVTVSSASTKG                |
| 309 | 3B27HC  | EVQLVESGGGLVQPGGSLRISCSATGFTTFSTHAMHWVRQA<br>PGKGLEYSAINSNRSAFEYADSVKGRVTISRDNKNTLF<br>LQMTSLRAEDTAVYYCVKGPLRLRYLDSWGQGTTLVTVSSAS<br>TKG                      |
| 310 | 3B29HC  | QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSKASGWTFGDSVNSAITWV<br>RQAPGQGLEWMGRFIPILGLSNYAQKFQDRVTINVDRSTN<br>TAYMELSGLRSEDTAVYYCARLITGMNAPWFYFYMDVWGKG<br>TTITVSSASTKG              |
| 311 | 3B2HC   | SGGRLVQPGGSLRLSCSASGFTLSNSAMSWVRQAPGKGLE<br>WVSSILSSGVGTIFYADSVKGRFTVSRDNSRNTLYLQMKSL<br>RAEDTALYYCAKVQIQQLNFGVITDAGLDVWGKGTTLIVS<br>SASTKG                   |

|     |        |                                                                                                                                                  |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 312 | 3B31HC | EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFTTYDISWVRQA<br>PGQGLEWIGGILPDFGAPSYAQKFQDRVTITDESSRTAY<br>MELNSLRSEDTAIYYCARGRGGDFWSGESPSWYFDYWGQG<br>TQVTVSSASTKG   |
| 313 | 3B33HC | PLVQLEPSGVEVKRGASVKVSKVSGYSLTELSMHWVRQ<br>APGKGLEWMGSFDPLDGDITIAQKFQGRVTMTVDTSTD<br>YMDLSSSLRFEDTAVYYCATPSKAYYYDSPNYEGDFYMDVW<br>GKGTTIVSSASTKG  |
| 314 | 3B40HC | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVSGGFTFSSSGMHWVRQA<br>PGKGLEWVAISSDGSDEYYGDSVEGRFTISRDNKNTLF<br>LQLDSLEAEDSAVYYCAKTPPHYDALTGYPSSVLEFWGLG<br>TLVTVSSASTKG   |
| 315 | 3B41HC | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQA<br>PGKGLEWMGVFDPLEGDGVYAEKFRGRVIMTEDTSTD<br>TGYMELTSRLSEDTAIYYCATKAKDYESSDYSPYYYYMDV<br>WGKGTTVTVSSASTKG |
| 316 | 3B44HC | EVRLLESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSNSALSWVRQA<br>PGKGLEWVSSVSSGGDTFYADSVKGRFTISRDNKNTLY<br>LQMKSLRAEDTALYYCAKVIQQLNFGVITDAGMDVWGKG<br>TTIVVSSASTKG    |
| 317 | 3B45HC | VEEPGSSVKVSKASGGSSYAGYSWVRQAPGQGFWEWGR<br>IIPFYGIITYAPKFQGRVTITADRSTSTVYMELTRLT<br>FADTALFFCARDYGDPRNGYYFDSWDQGLWLTVSSASTKG                      |
| 318 | 3B48HC | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSATGFTFSTHAMHWVRQA<br>PGKGLEYSAINSNRGSFYADSVKGRVTISRDNKNTLF<br>LQMTSLRAEDTAVYYCVKGPLRLRYLDSWGQGLVT<br>VSSASTKG             |
| 319 | 3B50HC | QVQLVQSGFGLVKPSETLSLTCSVSNGLSSGGYYWSWLR<br>QFPGKGLEWIGSIHYTGRTFYNPSLMGRALTSMDSNNQF<br>SLKVSSVTAADTALYYCARELQWMFVVDPWGQGLVT<br>VSSASTKG           |
| 320 | 3B51HC | QVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCRASGWTLGNSPNSAIGWV<br>RQAPGQGLEWIGRIIPILDVTNYAQKFQGRVTISADKSTN<br>IAYMEISSLGSEDTAFYYCARVITGMTSPWYFYMDVWGEG<br>TTIVVSSASTKG |

|     |        |                                                                                                                                                       |
|-----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 321 | 3B56HC | QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCVKVSGYSLTELSMHWVRQA<br>PGKGLEWMGVFDPLEGDSVYVQKFRGRVIMTEDTSTDYAY<br>MELTSLSRSEDTAIYYCATKAKDYYESSDYSPYYYYMDV<br>WGKGTITVTVSSASTKG |
| 322 | 3B57HC | GSEVQLVESGAEVKKRGASVKVSCVKVSGYSLTELSMHWVR<br>QAPGKGLEWMGSFDPLDGTIYAQKFQGRVTMTVDTSTDY<br>AYMDLSSLRFEDTAVYYCATPSKAYYYDSPNYEGDFYMDV<br>WGKGTITVTVSSASTKG |
| 323 | 3B5HC  | SVVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCSVSNNGSISSGGYYWSWL<br>RQFPKGKLEWIGSIHYTGRMTYNPSLMGRPALSMDTSNNQ<br>FSLKLRSVTAADTALYFCARDLQWIFVVDPWGQGTITVTVS<br>SASTKG         |
| 324 | 3B61HC | SVDERLLEFGGRLVQPGGSLRLSCSASGFTFSNSAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSSILSSGVGTIFYADSVKGRFTVSRDNRNT<br>LYLQMKSLRAEDTALYYCAKVIQQLNFGVITDAGLDVWG<br>KGTITVTVSSASTKG    |
| 325 | 3B6HC  | QLQLKESGPGMVKPSSETLSLTCSVSGASVVSANDYWGWR<br>QAPGKGLECIIGIILYTGSTFYNPQLSRVTISRDPKSNHV<br>SLTLTSVTAADSAVYYCARIPYHSESYNNVIGGFDVWGQ<br>GTRVTVSSASTKG      |
| 326 | 3B77HC | QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGWTFGDSVNSAITWV<br>RQAPGQGLEWMGRFIPILGLSNYAQKFQDRVTINVDNSTN<br>TAYMELSGLRSEDTAVYYCARLITGMNAPWFYYMDVWGKG<br>TTITVTVSSASTKG    |
| 327 | 3B79HC | QVQLQSGTEVKKPGFSVKVSCKASGGSSTAYGYSWVRQA<br>PGQGFQWGMRIIPFYGIITYAPKFQGRVTITADRSTSTVY<br>MELTSLTFAADTALFFCARDLQWIFVVDPWGQGTITVTVS<br>SSASTKG            |
| 328 | 3B84HC | SQVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCSVSNNGSISSGGYYWSWL<br>RQFPKGKLEWIGSIHYTGRMTYNPSLMGRPALSMDTSNNQ<br>FSLKLSSVTAADTALYFCARDLQWIFVVDPWGQGTITVTVS<br>SASTKG         |
| 329 | 3B86HC | RVHSQVQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGHYW<br>NWIRQHPGKLEWIGHIYNIATYYNPQLKSRVVISVDTS<br>KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGRWTIGARIYFDNWG                         |



|     |           |                                                                                                                                                     |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | QGALVAVSSASTKG                                                                                                                                      |
| 330 | 3B8HC     | QVQLVQSGGEVRKPGSSVKVPCKISGNAFSNYGVNWVRQA<br>PGQGLEWVGRIIPVIGVAQHAPKFQGRVTITADKSTTTAY<br>LELSSLRSDDTAVYFCAKDHGDPRTGYFDYWGQALVTV<br>SSASTKG           |
| 331 | 3B93HC    | QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCASGWTFGSVNSAITWVR<br>QAPGQGLEWMGRTIPFLGISNYAQKFQGRVTITADKSTNI<br>AYVDVTSLTSQDTAVYYCARLITGMTAPWFYYMDVWGKGT<br>TVTVSSASTKG      |
| 332 | 3BNC101HC | EVQLVQSGSDVKKPGTTVTITISCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGQGLEWIGWINPRTGQPNHAKQLQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRDDTAVYFCARPLRGDTWHYHSWGRGTS<br>LIVSSASTKG      |
| 333 | 3BNC124HC | QSQVHLVQSGAEVKKPGSSVKVSCQASGGTFNTFAINWVR<br>QAPGQGLEWVGGIIPVFGTASYAQKFQGRVTITDESRT<br>AYMELNSLRSEDYAVYYCARGQTDLNDDLWSDYSTPGFDY<br>WGQGLTVTVSSASTKG  |
| 334 | 3BNC130HC | RVQLGQSGAEVKKPGASVKVSCVSGNSLTFESIHWVRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEEGETVPAQKFQGRVTMTEDTSTNTAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCSTEPREMGTLAGFEYWGQGLTVI<br>VSSASTKG          |
| 335 | 3BNC149HC | QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHMQWVR<br>QAPMEGLEWMGWINPRGGYPSYSPTFQGRLTFTTRQPSWDD<br>STITFHMELRGLRHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG<br>TLVTVSSASTKG    |
| 336 | 3BNC177HC | LQPRVHSEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCVSGYTLSDLS<br>MHWVRQAPGKGLEWMGGFDEEDGEITYAQKFQGRVSMTE<br>TSRDTAYMELSSLRSEDYAVYYCATAPRLELGELSSGFHY<br>WGLGTLTVTVSSASTKG |
| 337 | 3BNC17HC  | RVQLGQSGAEVKKPGASVKVSCVSGNSLTFESIHWVRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEEGETVPAQKFQGRVTMTEDTSTNTAY<br>MELSSLRSEDYAVYYCSTEPREMGTLAGFEYWGQGLTVI<br>VSSASTKG          |
| 338 | 3BNC48HC  | IWAPLIAVTFVLHCESLGTCCCCQASGGTFNTFAINWVR<br>QAPGQGLEWVGGIIPVFGTASYAQKFQGRVTITDESRT                                                                   |

|     |          |                                                                                                                                                     |
|-----|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | AYMELNSLRSED TAVYYCARGQTDLNDDLWSDYSTPGFDY<br>WGQGLTVTVSSASTKG                                                                                       |
| 339 | 3BNC58HC | EVQLVESGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLSDLSMHVVRQA<br>PGKGLEWMGGFDEEDGEITYAQKFQGRVSMTEDTSRDTAY<br>MELSSLRSED TAVYYCATAPRLELGELSSGFHYWGLGLTV<br>TVSSASTKG       |
| 340 | 3BNC78HC | EVQLVESGAEVKKPGASVKVACKVSGKKLSDLSIHVVRQA<br>PGKGLEWMGGFDEEDGKISYERKFQGRVTMTEDTARDTAF<br>MEMSSLRSDDTAVYFCAAAPRLDLGELSSGFHFHWGLGLTV<br>SVSSASTKG      |
| 341 | 3BNC82HC | CNPRVHSEVQLVESGAEVKKPGASVKVACKVSGKKLSDLS<br>IHVVRQAPGKGLEWMGGFDEEDGKISYERKFQGRVSMTE<br>TARDTAFMEMSSLRSDDTAVYFCAAAPRLDLGELSSGFHF<br>WGLGLTVTVSSASTKG |
| 342 | 3BNC8HC  | EVQLVESGAEVKKPGASVKVCKVSGNSLTEFSIHVVRQA<br>PGKGLEWMGGFDPEEGETVPAQKFKGRLTMTEDTSTNTAY<br>MELSSLRSED TAVYYCSTEPREMGTLAGFEYWGQGLTV<br>VSSASTKG          |
| 343 | 3a426hc  | QVQLQESGPGLVKPSCTXSLTCSVNSGSISSGGYYWSWLR<br>QFPKGKLEWIGSIHYTGRTMYNPISLMGRPALSMDSNNQF<br>SLKLSSVTAADTALYFCARDLQWIFVVDPWGQGLTVTVSS<br>ASTKG           |
| 344 | 3a515hc  | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFTTYDISWVRQA<br>PGQGLEWMGGILPDFGAPSYAQKFQDRVTITDESSSTAY<br>MELNSLRSED TAIYYCARGRGDDFWSGESPSWYFDYWGQG<br>TLVTVSSASTKG     |
| 345 | 3b46HC   | GYSEVQLVQSGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGHYWN<br>WIRQHPGKLEWIGHIYNIATTYYNPISLKSRSVISVDTSK<br>NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGRWTIGARIYFDNWGQ<br>GALVAVGSASTKG    |
| 346 | 3ANC32HC | QVQLVQSGADVKKPGATVTVSCKTDEDEDDFRAHLMQWMR<br>QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYGQKFQGRVTLTREVSTST<br>VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT<br>VSSASTKG        |
| 347 | 3ANC3HC  | QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDEDDFRAHLVQWMR                                                                                                            |

|     |          |                                                                                                                                                      |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVSTST<br>VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT<br>VSSASTKG                                                     |
| 348 | 3ANC41HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG   |
| 349 | 3ANC42HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG   |
| 350 | 3ANC66HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYKFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLRFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG   |
| 351 | 3ANC70HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYKFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLRFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG   |
| 352 | 3ANC75HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG   |
| 353 | 3ANC79HC | QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSC EAYGYKFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYTSAVNYS PKYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLRVDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG |
| 354 | 3ANC87HC | QVQLVQSGGAVKKPGASVKVSCETYGYTFTDHFHWWRRQA<br>PGQGLEWMGWINPYSSAVSYSPRYQGRVTMTRDTFLET<br>VY<br>MELRGLKFDDTAIYYCATPKSGRDYWSFDLWGQGT<br>LVTVS<br>SASTKG   |
| 355 | 3ANC8HC  | QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDEDDFRAHLVQW<br>MR<br>QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVSTST<br>VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHVWGRGTLVT<br>VSSASTKG     |

|     |          |                                                                                                                                             |
|-----|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 356 | 3ANC96HC | QVQLVQSGADVKKPGASVTVSCKTDEDEDDFRAHLVQWMR<br>QAPGQRLEWVGWIKPQTGQPSYAQKFQGRVTLTREVSTST<br>VFLQLRNLRSDDTAVYYCARPRGGRDNWSFHWGRGTLVT<br>VSSASTKG |
| 357 | 3B106HC  | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWVSGTQVI<br>VSSASTKG    |
| 358 | 3B16HC   | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPCQFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWVSGTQVT<br>VSSASTK     |
| 359 | 3B180HC  | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPCQFQGRVSLTRQASWDFDT<br>ISFYMDLKALRLDDTAVYFCARQRSYWDVWVSGTQVT<br>VSSASTKG    |
| 360 | 3B183HC  | QVRLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYEIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS<br>YSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWVSGSQVT<br>VSSASTKG     |
| 361 | 3B191HC  | QVRLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYEIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS<br>YSFYMDLKALRSDDTGVYFCARQRSYWDVWVSGTQVT<br>VSSASTKG     |
| 362 | 3B21HC   | QVRLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYEIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS<br>YSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWVSGTQVT<br>VSSASTKG     |
| 363 | 3BBM60   | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGPQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVWVSGTQVT<br>VSSASTKG    |
| 364 | 3BBM60   | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYRDFDVWVSGTQVT              |

|     |        |                                                                                                                                             |
|-----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        | VSSASTKG                                                                                                                                    |
| 365 | 3BBM60 | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYSIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPQTGQPNIPRPFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLEALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 366 | 3BBM60 | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLEALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 367 | 3BBM60 | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 368 | 3BBM60 | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT<br>YSFYMGLKAVRSDDTAIYFCARQRSDFWDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG |
| 369 | 3BBM60 | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 370 | 3BBM60 | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISGHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 371 | 3BBM60 | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNIPRQFQGRISLTRQASGDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 372 | 3BBM60 | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDIDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG   |
| 373 | 3BBM60 | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRISLTRQASWDFDT                                                        |

|     |           |                                                                                                                                                   |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG                                                                                              |
| 374 | 3BBM60    | QVHLSHSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG        |
| 375 | 3BBM60    | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG        |
| 376 | 3BBM60    | QVHLSQSGAVVTKPGASVRVSCASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG        |
| 377 | 3BBM60    | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARHRSYWDVDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG        |
| 378 | 3BNC101HC | EVQLVQSGSDVKKPGTTVTISCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGQGLEWIGWINPRTGQPNHAKQLQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGDTWHYHSWGRGTS<br>LIVSSASTKG    |
| 379 | 3BNC102HC | QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHFMQWVR<br>QAPGQGLEWMGWINPRGGYPSYSPRFQGRLLTFTRQPSWDD<br>SSVTFHMELRGLRHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG<br>TLVTVSSASTKG |
| 380 | 3BNC104HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG    |
| 381 | 3BNC105HC | HVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRLDDTAIYFCARQRSYWDVDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG        |
| 382 | 3BNC106HC | VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW                                                                                                          |

|     |           |                                                                                                                                                  |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG                                              |
| 383 | 3BNC107HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDYLIHWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFEEILF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGGGSQVLVSSA<br>STKG          |
| 384 | 3BNC108HC | QVQLVQSGTAVKKPGASVRVSCQASGYTFTDYFIYWWRQA<br>PGQGLEWLWINPRTSQPSYPYRFQGRVTLTRDIFEEMLY<br>MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFIWGSGTQIIIVSSA<br>STKG          |
| 385 | 3BNC10HC  | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 386 | 3BNC114HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 387 | 3BNC117HC | QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWFDFVWGSQTQVT<br>VSSASTKG      |
| 388 | 3BNC126HC | QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHFMQWVR<br>QAPGQGLEWMGWINPRGGYPSYSPTFQGRLTFTRQPSWDD<br>STITFHMELRGLGHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG<br>TLVTVSSASTKG |
| 389 | 3BNC127HC | EVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGQGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 390 | 3BNC134HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFQEILF<br>MNLRLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGSQSILVSSA<br>STKG            |

|     |           |                                                                                                                                                 |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 391 | 3BNC140HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 392 | 3BNC141HC | VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 393 | 3BNC142HC | QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVTLTRDTFEEIHF<br>MDLRGLRYDDTATYFCARRHSDYCDFVWGSGSQSVSSA<br>STKG          |
| 394 | 3BNC148HC | QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSRGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 395 | 3BNC149HC | QPQLVQSGSGAEVKKPGASVRISCEASEYNVDFHMQWVR<br>QAPMEGLEWMGWINPRGGYPSYPTFQGRLTFTTRQPSWDD<br>STITFHMELRGLRHDDTAVYYCARPHSPDDAWSLDVWGRG<br>TLVTVSSASTKG |
| 396 | 3BNC151HC | QVQLVQSGATLKKPGASVRISCQAYGYKFTDHLIHWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYAYKFQGRVSLTRDTFEEILF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDLDVWGGGTQLLVSSA<br>STKG        |
| 397 | 3BNC153HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCLTYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGSGSQVIVSSA<br>STKG         |
| 398 | 3BNC156HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGGGSQVIVSSA<br>STKG         |
| 399 | 3BNC158HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGSGSQVIVSSA                 |



|     |           |                                                                                                                                                  |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | STKG                                                                                                                                             |
| 400 | 3BNC159HC | QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQTYGYKFTDHLIHWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPDTGQPSYSSRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGSGSQVLVSSA<br>STKG          |
| 401 | 3BNC15HC  | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIHWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFVWGSGSQVLVSSA<br>STKG          |
| 402 | 3BNC173HC | QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 403 | 3BNC175HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 404 | 3BNC176HC | QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKGLRSDDTAIYFCARQRSYWDVFDVWGSGTQVT<br>VSSASTKG      |
| 405 | 3BNC181HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYDYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 406 | 3BNC186HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 407 | 3BNC18HC  | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 408 | 3BNC193HC | QVQLVQSGTAVKKPGASVRVSCQASGYTFTDYFIYWRQA<br>PGQGLEWLGINPRTSQPSYPYRFQGRVTLTRDIFEEMLY                                                               |

|     |           |                                                                                                                                                 |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSGTQIIIVSSA<br>STKG                                                                                               |
| 409 | 3BNC196HC | QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRISLTRQASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVT<br>VSSASTKG       |
| 410 | 3BNC20HC  | QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 411 | 3BNC29HC  | VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 412 | 3BNC31HC  | QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVLVSSA<br>STKG        |
| 413 | 3BNC33HC  | VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 414 | 3BNC42HC  | QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQAYGYKFTDYLHWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVTLTRDTFEEILF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSGSQVIVSSA<br>STKGA        |
| 415 | 3BNC44HC  | EVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 416 | 3BNC45HC  | VVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 417 | 3BNC53HC  | QVQLVQSGAALKKPGASVRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA                                                                                                        |

|     |          |                                                                                                                                                 |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | PGQGLEWIGWIKPETGQPSYAYKFQGRVTLTRDTFEEIHF<br>MDLRGVRNDDTATYFCARRHSDYCDFDVWGSQSQIVSSA<br>STKG                                                     |
| 418 | 3BNC54HC | EVQLVSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHYHWSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 419 | 3BNC55HC | QVQLVQSGTAVKRPASVRVSCQASGYTFTDYFIYWWRQA<br>PGQGLEWLWINPLTSQPSYPSRFQGRVTLTRDTFDEMLY<br>MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSQTQIIVSSA<br>STKG          |
| 420 | 3BNC59HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGGDTHYHWSWGRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 421 | 3BNC60HC | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT<br>YSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDFWDFDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG      |
| 422 | 3BNC62HC | QVRLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYEIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDS<br>YSFYMDLKALRSDDTGVYFCARQRSYDFWDFDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG     |
| 423 | 3BNC64HC | QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCASGYKISDHFHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT<br>YSFYMDLKALRSDDTAIYFCARQRSDFWDFDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG      |
| 424 | 3BNC65HC | QVQLLPFGGAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNNPCQFQGRVSLTRPASWDFDT<br>ISFYMDLKALRLDDTAVYFCARQRSYDFWDFDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG    |
| 425 | 3BNC66HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIAF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHTDYCVFVWGSQSQIIVSSA<br>STKG         |

|     |          |                                                                                                                                                 |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 426 | 3BNC6HC  | QVQLVESGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 427 | 3BNC72HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQTYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWMGWIKPETGQPSYSYRFQGRVSLTRDTFEEIVF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSQVIVSSA<br>STKG          |
| 428 | 3BNC75HC | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VVSASTKG         |
| 429 | 3BNC79HC | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRVSLTRQASWDFDT<br>ISFYMDLKALRLDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG         |
| 430 | 3BNC81HC | RQVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQ<br>APGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFQEIL<br>FMDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSQILVSS<br>ASTKG         |
| 431 | 3BNC84HC | QVQLVQSGAALKKPGASLRISCQAYGYKFTDHLIYWWRQA<br>PGQGLEWIGWIKPETGQPSYSYKFQGRVSLTRDTFQEILF<br>MDLRGLRSDDTAIYFCARRHSDYCDFDVWGSQVIVSSA<br>STKG          |
| 432 | 3BNC86HC | QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 433 | 3BNC87HC | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRQFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG         |
| 434 | 3BNC89HC | QVQLVQSGTAVKRPASVRVSCQASGYTFIDHFIYWWRQA<br>PGQGLEWLGINPLTSQPSYPSRFQGRLLTRDTFDEMLY<br>MDLRGLRSDDTGIYFCARRHSDYCDFDIWGSQTQIIVSSA<br>STKG           |
| 435 | 3BNC91HC | QVQLLQSGAVVTKPGASVRVSCASGYKIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPQTGQPNIPRPFQGRVTLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKALRSDDTAIYFCARRSDYCDFDVWGSQTHVT<br>VSSASTKG      |
| 436 | 3BNC92HC | EVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRGDTWHYHSWGRGTS<br>LTVSSASTKG  |
| 437 | 3BNC94HC | QVQLVQSGSDVRKPGATVTVSCKADEDEDDFTAYNYFMHW<br>VRQAPGHGLEWIGWINPRTGQPNHAKQFQGRVTLTRERST<br>STVFMKLTNLRLLDDTAVYFCARPLRCGDTWHYHSWCRGTS<br>LTVSSASTKG |
| 438 | 3BNC95HC | QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQA<br>PGQGLQWVGWINPKTGQPNPRLFQGRVSLTRHASWDFDT<br>FSFYMDLKAVRSDDTAVYFCARQRSYWDVWGSQTQVT<br>VSSASTKG         |

Таблица В

| SSEQ ID NO: | Антитело  | Аминокислотная последовательность легкой цепи                                                                                             |
|-------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 439         | 8ANC131KC | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFVVWYQQKRGQ<br>APRLLIHAPSGRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>AIYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ       |
| 440         | 8ANC134KC | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFVVWYQQKGGQ<br>APRLLIHGPTDRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>ALYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ       |
| 441         | 8ANC13KC  | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFVVWYQQKRGQ<br>APRLLIHGPSHRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>AIYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ       |
| 442         | 8ANC45KC  | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNFVVWYQQKRGQ<br>APRLLIYGPSNRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>ALYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ       |
| 443         | 8ANC50KC  | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNLVVWYQQKRGQ                                                                                                 |
|             |           | APRLLIYGPSDRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>ALYYCQEYSSTPYNFGTGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ                                                    |
| 444         | 8ANC88KC  | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGLNFVVWYQQKRGQ<br>APRLLIHAPSDRAPGVPDRFSARGSGTDFSLVISSVEPDDF<br>AIYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAAPSVFIFPPSDEQ       |
| 445         | 8anc182kc | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNFVVWYQQKRGQ<br>APRLLIYGPSDRAPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>ALYYCQEYSSTPYNFGTGTRVDRKRTVAAP                  |
| 446         | 8anc192kc | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVNFVVWYQQKRGQ<br>APRLLIYGNSDRVPGVPDRFSARGSGTEFSLVISSVEPDDF<br>ALYYCQEYSSTPYNFGPGTRVDRKRTVAA                   |
| 447         | 8ANC14KC  | SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSINNYLAWYQQKP<br>GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGGSGTDFTLTISSELEPE<br>DFAVYYCQQRANWRLTFFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS<br>DEQ |
| 448         | 8ANC16KC  | EIVMTQSPDTLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPG<br>QAPRLLIYGASTRATAVPAFSGSGSGTEFTLTISLQSED<br>SAVYYCQQYYQWLSYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD<br>EQ   |
| 449         | 8ANC195KC | DIQMTQSPSTLAASIGGTVRVSCRASQSITGNWAWYQQRP<br>GKAPRLLIYRGAAALLGGVPSRFSGSAAGTDFTLTIGNLQAE<br>DFGTFYCQQYDTPYPTFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSD<br>EQ |
| 450         | 8ANC24KC  | SEIVMTQSPATLSMSPGERATLSCRASLSVNTNLAWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSE<br>DFALYYCQQYNHWPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD<br>EQK |
| 451         | 8ANC5KC   | DIQMTQSPPSLSASVGDRVITITCQASQDINNFLNWXQQKPG<br>KAPRLLIYDASNLESGVSSRFSGSRSGTDFTLTISLLPED<br>IATYSCQQYSNLPYTFSGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br>Q |
| 452         | 12a12kc   | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQAGQGIGSSLQWYQQKPG<br>KAPKLLVHGASNLHRGVPSRFSGSGFHHTFSLTISGLQRDD<br>FATYFCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS      |
| 453         | 12a13kc   | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQAGQGIGSSLQWYQQKPG                                                                                                |

|     |         |                                                                                                                                    |
|-----|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         | KAPKLLVHGASNLHRGVPSRFGSGFHTTFSLTISGLQRDD<br>FATYFCAVVEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL                                                |
| 454 | 12a16kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQGIGSSLQWYQQKPG<br>RAPNLLVHGASKLHRGVPSRFGSGFHTTFSLTISGLQRDD<br>FATYFCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK  |
| 455 | 12a1kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVSINCQAGQGLGSSLNWYQQKPG<br>RAPKLLVHGASNLQRGVPSRFGSGFHTTFTLTISSLQPDD<br>VATYFCAAFQWFGPGTKVEIKRT                   |
| 456 | 12a20kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVSIHCQAGQGIGSSLNWYQQKPG<br>RAPRLLVHGASNLQRGVPSRFGSGFHTTFTLTISSLQPDD<br>VATYWCAALEFFGPGTKVEI                      |
| 457 | 12a21kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQAGQGIGSSLNWYQQKPG<br>RAPKLLVHGASNLQRGVPSRFGSGFHTTFTLTISSLQPDD<br>VATYFCAVFQWFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK  |
| 458 | 12a22kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQAGQGIGSSLNWYQQKPG<br>RAPKLLVYGASNLQRGVPSRFGSGFHTTFTLTISSLQPED<br>FATYFCSVYEFLGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ    |
| 459 | 12a23kc | DIQMTQSPSSLSVSVGDRVSI TCRA TQIGNSLNWYQQKPG<br>KAPKLLIYGT TTKLHGGVPSRFGSGSGSTGTLTIDSLQPED<br>IATYFCQLFEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ |
| 460 | 12a27kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQGIGSSLQWYQQKPG<br>RAPNLLVHGASNLHRGVPSRFGSGFHTTFSLTISGLQRDD<br>FATYFCAVLEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ    |
| 461 | 12a46kc | DIQMTQSPSSLPASVGDTVITTCQAGQGIGSSLQWYQQRPG<br>RAPNLLVYDASNLQRGVPSRFTGTGFHTTFTLTIRGLRPED<br>FGTYFCASLEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ   |
| 462 | 12a55kc | YIQMTQSPSSLSASIGDRVITTCQAGQGIGSSLNWYQQKPG<br>KAPKLLVHGASNLQRGVSSRFGSGFHTTFTLTISSLRPED<br>VGTYFCEVYEFIGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ    |
| 463 | 12a56kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVSINCQAGQGIGSSLNWYQQKRG<br>KAPKLLVHGASTLQRGVPSRFGSGFHTTFTLTISSLQPDD<br>VATYFCESFQWFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ    |
| 464 | 12a6kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQGIGSSLQWYQQKPG<br>RAPKLLVHGASNLHRGVPSRFGSGFHTSFTLTISSLQPDD<br>VATYFCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ    |

|     |            |                                                                                                                                                |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 465 | 12a7kc     | DIQMTQSPSSLSASVGDVRVSIHCQAGQGIGSSSLKWYQQKSG<br>RAPRLLVHGASNLQRGVPSRFSGSGFHTTFTLTISSLQPD<br>VATYWCAVLEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ              |
| 466 | LSSB2339LC | QSVLTQPPSASGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GTAPNLLILRDDQRPSGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSGSVRLFEGGTTLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSNGGR   |
| 467 | LSSB2351LC | QSALTQTPSVSGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GAAPKLLIRRDDQRPSGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRLD<br>DEAYYFCATYDSGWSIRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL  |
| 468 | LSSB2364LC | SQAVVTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNLVYWKQF<br>PGTAPKLLIRRDDQRPSGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRP<br>DDEAFYFCATYDSHGSIRLFGGGTLLTVLSQPKAAPSVTLF<br>PP      |
| 469 | LSSB2367LC | QTVVTQPPSASGTPGQRTVITSCSGGGSNIGGNLVSWYQHFP<br>GAAPKLLIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTISGLRSD<br>DEATYFCAAYDCTLIRLFGGGTTLNVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL  |
| 470 | LSSB2490LC | QSALTQPPSVSGTPGQNVITSCSGGGSNVGGNLVSWYQHFP<br>GAAPKLLIHRDNQRPSGVPDRFSVLKSGNSASLAISGPRSD<br>DEAFYFCAVYDSSLGLFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL    |
| 471 | LSSB2530LC | QSALTQPPSASGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GTAPTLLILRDDQRPSGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEGFYFCATYDSGSIRLFEGGTALTIVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEELK |
| 472 | LSSB2554LC | NFMLTQAPSASGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWRQYP<br>GTAPKLLILRDDQRPSGVPDRFSASKSGNSASLAISELRPD<br>DEAFYFCATYDSGSIRLFEGGTALTIVLSQPKAAPSV                |
| 473 | LSSB2586LC | NFMLTQPPSASGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GTAPNLLILRDDQRPSGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSGSIRLFEGGTTLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>P        |
| 474 | LSSB2612LC | QSVLTQPPSASGAPGQRTVITSCSGGPSNVGGNYVYWRQFP                                                                                                      |

|     |             |                                                                                                                                                  |
|-----|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |             | GTAPKLLILRDDQRPSPGVDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTALTVLSQPKAAPS                                                                |
| 475 | LSSB2640LC  | QLVLTQPPSVSGTPGQNVITISCSGGGSHVGGNLVSWYQHFP<br>GAAPKLLIHRDNQRPSPGVDRFSALKSGNSASLAISGLRSD<br>DEAFYFCAYDSSLSLGLFGGGTCLTVLSQPKAAPSVT                 |
| 476 | LSSB2644LC  | RTVVTQPPSVSGAPGQRTVITISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQL<br>PGTAPKLLIYGNSNRPSGVDRFSGSKSGTSASLAITGLQA<br>EDEADYYCQSYDSSLSGSGVFGTGTQVTVLGQPKANPTVTL<br>FPPSSEEL |
| 477 | LSSB2666LC  | QSALTQPPSASGAPGQRTVITISCSGGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GTAPKLLILRDDQRPSPGVDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEALYFCATYDSDGSIRLFGGGTALTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PGWEE   |
| 478 | LSSB2680LC  | QPVLTQPPSASGAPGQRTVITISCSGGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GTAPNLLILRDDQRPSPGVDRFSASKSGNSASLAITGLRPD<br>DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTALTVLSQPKAAPSVTLFP<br>P       |
| 479 | LSSB2683LC  | QSALTQPPSASGAPGQRTVITISCSGGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GTAPNLLILRDDQRPSPGVDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTTLTVLSQPKAAPSVTLF             |
| 480 | LSSB344LC   | QSALTQTPSVSGAPGQRTVITISCSGGGPSNVGGNYVYWRQFP<br>GAAPKLLIRRDDQRPSPGVDRFSGSKSGNSASLAISGLRLD<br>DEAAYFCATYDSGWSIRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL  |
| 481 | LSSNEC107LC | QLVLTQPPSVSATPGQTVITISCSGSGSNVGGNHVYWRQLP<br>GAAPTLVISKTDHRPSRVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAAYFCATYDTGLSLRLFGGGTRLAVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL    |
| 482 | LSSNEC108LC | QSALTQPPATSGTPGQRTVITISCSGGGNSVGGNLVSWYQQFP<br>GAAPKLLIHRDGQRPSPGVDRFSASKSGTSASLTISGLRSD<br>DEATYFCAAFDSALSPLFGGGTCLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL   |
| 483 | LSSNEC117LC | QSVLTQVLSVSGTPGQRTVITISCSGTSSNVGGNLVSWYQHLP<br>GAAPRLLIHRDDQRPSPGVDRFSGSKSGNSASLVISGLRSD<br>DEADYFCAYDSTFSLPVFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP             |



|     |             |                                                                                                                                               |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |             | PSSEEL                                                                                                                                        |
| 484 | LSSNEC118LC | NFMLTQPPSVSATPGQTVTISCSSGSGSNVGGNHVYWRQLP<br>GAAPTLLVISKTDHRPSRVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAVYFCATYDTGLSLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTQFP<br>PSSEE |
| 485 | LSSNEC122LC | QSALTQPPSVSATPGQTVTISCSSGSGSNVGGNHVYWRQLP<br>GAAPTLLISKTNHRPSQVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEADYFCGYDTLSLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL   |
| 486 | LSSNEC24LC  | QSALTQPPSASGTPGQRTVISCSSGGSNIGGNLVSQYQHFP<br>GTAPKLLIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTISGLRSD<br>DEATYFCAAYDSSLRLFGGGTTLNVLSPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL    |
| 487 | LSSNEC2LC   | QSALTQPPSVSGTPGQNVTISCSSGGSDVGGNLVSQYQHFP<br>GAAPKLLIHRDNQRPSGVPDRFSALKSGNSASLAISGLRSD<br>DEAFYFCAVYDSSLGLFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL   |
| 488 | LSSNEC33LC  | QAVVTQPPSVSATPGQTVTISCSSGSGSNVGGNHVYWRQLP<br>GAAPTLLISKTNRRPSQVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD<br>DEADYFCATYDSDLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL   |
| 489 | LSSNEC46LC  | QSALTQPPAASGAPGQRTVISCSSGGSNVGGNLVSQYQFP<br>GAAPKLLIHRDGQRPSGVPDRFSASKSGTSASLTISGLRSD<br>DEATYFCAAYDSAVSLPVFGGGTKLTVLSQPKAAPLVT               |
| 490 | LSSNEC48LC  | NFMLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGGSNIGGNLVSQYQHFP<br>GAAPKLLIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSD<br>DKATYFCAAYDSTLSLRLFGGGTTLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEE  |
| 491 | LSSNEC52LC  | QSVLTQVLSVSGTPGQRVIIISCSGTSSNVGGNLVSQYQHP<br>GAAPRLLIHRDDQRPSGVPDRFSGSKSGNSASLIVISGLRSD<br>DEADYFCAAYDSTFSLPVFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSE  |
| 492 | LSSNEC56LC  | QSALTQPPSVSATPGQTVTISCSSGSGSNVGGNHVYWRQLP<br>GAAPTLLISKTDHRPSRVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAIYFCATYDTGLSLRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP           |

|     |            |                                                                                                                                                 |
|-----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | PSSEEL                                                                                                                                          |
| 493 | LSSNEC60LC | QSALTRTPSVSGAPGQRTVITSCSGGFSNVGGNYVYWYQQFP<br>GAAPKLLIRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRLD<br>DEAYYFCATYDSGWSIRLFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL  |
| 494 | LSSNEC70LC | QSALTQAPSASGTPGQRTVITSCSGGGSNIGGNLVSWYQHFP<br>GAAPKLLIYRNDQRPSPGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSD<br>DEATYFCAAYDSTLSLRLFGGGTTLAVLSQPKA                   |
| 495 | LSSNEC72LC | NFMLTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGFSNVGGNLVYWKQFP<br>GTAPKLLIRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSHGSIRLFGGGTLLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL   |
| 496 | LSSNEC7LC  | QLVLTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGFSNVGGNLVYWKQFP<br>GTAPKLLIRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLTISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSQGSTRLFGGGTVLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL   |
| 497 | LSSNEC89LC | QSALTQPPSVSGAPGQRTVITSCSGGFSNVGGNYVYWYRQFP<br>GTAPKLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSQGSFRVFGGGTALTVLSQPKAAPSVTLYP<br>PSSEE  |
| 498 | LSSNEC94LC | NFMLTQPPSASGAPGQRTVITSCSGGFSNVGGNYVYWYRQFP<br>GTAPNLLILRDDQRPSPGVPDRFSASKSGNSASLAISGLRPD<br>DEAFYFCATYDSDGSIRLFGGGTTLTVLSQPKAAPSVTLFP<br>PSSEEL |
| 499 | LSSNEC9LC  | QVLSVSGTPGQRVIIISCSGTSNVGGNLVSWYQHLPGAAPR<br>LLIHRDDQRPSPGVPDRFSGSKSGNSASLVISGLRSDDEADY<br>FCAAYDSTFSLPVFGGGTRLTVLSQPKAAPSVTLYAPSSEE            |
| 500 | LSSB2066KC | PVTLASVGDVRTITCRASEDISKYLNWYQHKPGKAPKLLI<br>YTASSLETGVPSRFRSGSGSGTDFSLTISLQPDDEFATYYCQ<br>QSYTSSVTFGQGTRVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQ                   |
| 501 | LSSB2080KC | PATLAVSPGERATISCKSSQNLLYSANNQHSLAWYQQRPQG<br>PPKLLLYWASTRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQAEDV<br>AVYYCQQYYSPPTFGQGTKEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>L          |
| 502 | LSSB2133KC | TLSASVGDVRTITCRASQSINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYA                                                                                                       |

|     |            |                                                                                                                                             |
|-----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFVTYYCQQT<br>YSNPRMFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ                                                               |
| 503 | LSSB2182KC | KAPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSDLAWYQQKPGQAPRL<br>LIYDASNRATAIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYF<br>CQQRDKITFGQGTRLEIQRTVAAPSVFIFPPSDEQ               |
| 504 | LSSB331KC  | RGPVTLAVSLGERATITCKSSQSVLVHSNNKNYLSWYQQKP<br>GQPPKLLIYWASTRESGVPERFSGSGSGTDFTLTISSLQAE<br>DVAVYYCHQYFSTPRTFGQGTKVEIKGTVAAPSVFIFPPSD<br>EQL  |
| 505 | 3A124KC    | SEIVLTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSLSSSLAWYQQKP<br>GQAPRLLIYDTS DRATGIPARFSGRSGTDFTLTISSELEPE<br>DFAVYYCQQRNWAITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD         |
| 506 | 3A125KC    | EIVLTQSPGTLSLSPGEXATLSCRASQTISNNYLXWYQQKA<br>GQAPRLLIYGASSGATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE<br>DFAVYYCQQYGLSPWTFGRGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD         |
| 507 | 3A140LC    | QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYRQH<br>PGKAPKLMINDVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQA<br>EDEADYYCCSYAGTYSYVFGTGKVTVLGOKANPTVTLFP<br>PSSEEL |
| 508 | 3A144KC    | APVTLASVGDVTITCRASQPIATFLNWKYQHKPGQAPKLL<br>IYAASTFQRGAPSRYSGSGSGTDFTLTINSLQPEDLATYYC<br>QQTFTDPVTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD                 |
| 509 | 3A160KC    | DIQMTQSPASLSASVGDRTTITCRASQGISHYLAHYQQKPG<br>KVPRLLIYAASRLQSGVTSRFSGSGSGTEFTLTISLLPED<br>AAVYFCQKYDTPMTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD            |
| 510 | 3A18KC     | DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCRANQHRSFLNWKYQQTGP<br>KAPKLLIYAASLTQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLERED<br>LATYYCQQTYTSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE         |
| 511 | 3A204KC    | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAHYQQKP<br>GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE<br>DFAVYYCQQYATSSLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS<br>D     |
| 512 | 3A228KC    | LSVSLGERATINCKSSQSILYSSDKKNYLAHYQQKIGQPPK<br>LLLYWASTRESGIPDRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDVAVY<br>YCQQYYISPFTFGPGTKVDLKRRTVAAPSVFIFPPSD             |

|     |         |                                                                                                                                               |
|-----|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 513 | 3A233LC | NFMLTQPASVSGSPGQSITLSCTGTSDVRDSNFVSWYQQV<br>PGKAPKLIIYDVSARPSGVSRFSGSKSGNTASLTISGLQA<br>EDEALYYCSSFTPTNTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT                |
| 514 | 3A244LC | SQSVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGPSTGAVTSGFYPHWFQQ<br>KPGQAPRALIYSTSNKYSWTPARFSGSLLGGKAVLTLSDVQ<br>PDDEAEYYCLLLYYGGPWIFGGGKLTVLVS                      |
| 515 | 3A255LC | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGFYPHWFQQK<br>PGQAPRALIYSTSNRYSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQP<br>EDEAEYYCLLLPYGGPWIFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLF<br>PPSSEEL  |
| 516 | 3A296KC | EIVMTQSPATLSVSPGDRATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPG<br>QAPRLLIYGASTRATGIPATFSGSGFATEFTLTISLQSED<br>FAVYYCQQYNNWPPAFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSD              |
| 517 | 3A334LC | QSVLTQPPSASGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQP<br>PGKAPKVIIYEVSKRPSGVPRFSGSKSGNTASLTVSGLQA<br>EDEADYYCSSYAGSNNFVFGTGTEVTVVGQPKANPTVTLFP<br>PSSEELL |
| 518 | 3A366KC | SLASVGDVRTITCRASESISFYLNWYQQKPGAPELLIFA<br>TSTLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQLEDATYYCQQS<br>SSTPFTFGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD                         |
| 519 | 3A384KC | DIQMTQSPSSLSAYVGDVRTITCRASQNINTYLNWYQQRPG<br>KAPKLLIYAATLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLETED<br>FAVYYCQQTYRSVTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSD               |
| 520 | 3A419KC | LSAYVGDVRTITCRASQNINTYLNWYQQRPGKAPKLLIYAA<br>STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLETEDFAVYYCQQTY<br>SSVTFGQGTKELETRRTVAAPSVFIFPPSD                      |
| 521 | 3A461KC | SEIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK<br>PVQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP<br>EDFAVYYCQQYGLHPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP<br>SD      |
| 522 | 3A474KC | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSISSNYLAWYQQK<br>GQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPE<br>DIAVYYCHQYGSQRFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSD               |
| 523 | 3A518KC | DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQSISSRYLNWYQQKPG<br>KAPKLLIYAASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED                                                        |

|     |         |                                                                                                                                                              |
|-----|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         | FATYYCQQSSSKPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD                                                                                                                     |
| 524 | 3A539LC | NFMLTQPASVSGSPGQSITISCSGTGSDIGVYNYVSWYQQH<br>PGKAPRLMIYDVTNRPSGVSNRFGSGSKSGFTASLTISGLQG<br>DDEADYYCCSSYSTNTYVFGTGTHVTVLGQPKANPTVTLFP<br>PSSEEL               |
| 525 | 3A576LC | QSALTQPPSASGTPGQRVTTISCSGSYHNIGSNVNWYQQLP<br>GTAPKLLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE<br>DEADYYCAAWDDSLHVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFP<br>SEEL                     |
| 526 | 3A613LC | QSALTQPPSASGTPGQRVTTISCSGSYHNIGSNVNWYQQLP<br>GTAPKLLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE<br>DEADYYCAAWDDSLHVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFP<br>SEEL                     |
| 527 | 3A64KC  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDITTYLAWLQKPG<br>KAPKSLIYASTVQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPED<br>FATYYCQQYNYYPITFGLGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE                            |
| 528 | 3A650KC | IILFLVATATGSWAQSALTQPRSVSGSLGQSVTISCTGSSS<br>DVGRYNYVSWYQHHPGKAPKLMISDVNKRPSGVPDRFSGSK<br>SGNTASLTISGLQAEDETDYCCSYAGSYIWVFGG                                 |
| 529 | 3A67KC  | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG<br>QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDTDFTLTISSELEPED<br>FAVYYCQQRGIWPLQITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS<br>DE                   |
| 530 | 3A779KC | LSASVGDRVTITCRASQSIDRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA<br>SSLHTDVPSRFSGSGAGTYFTLTITSLQPEDFATYYCQQSH<br>SPSFGQESYSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD                              |
| 531 | 3A816KC | VTLSPGERATLSCRASQTISNNYLAWYQQKPGQAPRLLI<br>YGASSGATGLPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCH<br>QYALSPWTFGRGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD                                     |
| 532 | 3A869KC | IILFLVATATGVHSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ<br>SIDRYLNWYQHKPGKAPKLLIYAASNLHTDVPSRFSGSGAG<br>TYFTLTITSLQPEDFATYYCQQSHSPSFGQESYSIAFGQGT<br>RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE |
| 533 | 3A93LC  | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTNSDVGYSYVSWFQQHP<br>GKVPKLLIYDVSRSSGVSNRFGSGRSGNTASLTISGLRAE                                                                        |

|     |          |                                                                                                                                           |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          | DEADYYCGSFTTSLTLVFGGGTKLAVLVSPS                                                                                                           |
| 534 | 3a426kc  | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSRYLAWYQQKP<br>GQAPRLIIYDASSRASGIPDRFSGSGSETDFTLTITRLEPE<br>DFAVYYCQLYGTSPKFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS<br>D |
| 535 | 3a515kc  | DVMTQSPSLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSHGDTYLKCF<br>QQRPGQSPRRPIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR<br>VEAEDVGV                                        |
| 536 | 3b129kc  | GPATLSVSPGERATLSCRASQSLRNNLAWYQQKTGQSPRLL<br>IYAVSTRATGIPPRFSGGGSGTEFTLTIDSLQSEDFAVYFC<br>QQYDSPQWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD              |
| 537 | 3b1711c  | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSDVGGQNFVSWYQQH<br>PGTAPQLLIYDVTNRPAGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLRT<br>EDEADYYCASFTILNGVDYVFGTGKVTVLLSPSQPYL            |
| 538 | 3b27kc   | EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAGQSVSSDLAWYQHKPG<br>QAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED<br>FAVYYCQHRTNWPPSITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS<br>D  |
| 539 | 3b41kc   | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKP<br>GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLSISRLEPE<br>DFAVYYCQQYGTSSCTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF          |
| 540 | 3b45kc   | EIVLTQSPGTLSSLSPGDRAALSCRASETLSGNSLAWYQQKR<br>GQPPRLLIYAASSRATGIPERFSGGGSGTDFTLTITRLEPE<br>DFAVYFCQQYVDAPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSD      |
| 541 | 3b46kc   | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNNLAWYQQKP<br>GQAPRLMSGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE<br>DFAVYHCQQYGSSPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP         |
| 542 | 3b571c   | QSVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH<br>PGKAPKTMIFDVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQA<br>EDEADYYCASYAGRNTFYVFGTGTTVTQVSPSQPPP            |
| 543 | 3b8kc    | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYAQKPG<br>QAPRLIIYGASSRASAIPDRFRSGSGSGTDFTLTISRLEPED<br>FAVYYCQQYDDAPITFGHGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE     |
| 544 | 3BNC55KC | DIQMTQSPSSLSASVGDKVTITCQTSAGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSRLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDAT                                                      |

|     |           |                                                                                                                                  |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | YYCQVYEFFGPGTRLDLKSTVAA                                                                                                          |
| 545 | 3BNC60Kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATY<br>FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAA                   |
| 546 | 3anc3kc   | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCQASRDTDNSLTWYQKPG<br>RPPKLLIYHVNLGPGVPSRFSGSGASSATQSTLIISDFQPD<br>DVATYFCQNYEFFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ |
| 547 | 3b106kc   | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD        |
| 548 | 3b16kc    | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD        |
| 549 | 3b180kc   | DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD         |
| 550 | 3b183kc   | DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD         |
| 551 | 3b191kc   | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD        |
| 552 | 3b21kc    | DIQMTQSPSSLSARVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD         |
| 553 | 3bnc102kc | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGISNSLNWYQKPG<br>KAPRLLIYGTSTLQRGVPSRFSGSGSGTRFTVTINSLQPED<br>IATYFCQHNEFFGRGTVKDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL |
| 554 | 3bnc104kc | DIQMTQSPSSLSASIGDRVNITCQASRDTGSALNWYQKVG<br>RPPRLISAVSNLGAGVPSRFSGRRSGTQSTLTINTLQPED<br>IATYFCQHYEFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ   |
| 555 | 3bnc105kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSRLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD        |
| 556 | 3bnc107kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITTCQTNKGYLNWYQRRGRAP                                                                                        |

|     |           |                                                                                                                             |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD                                             |
| 557 | 3bnc108kc | DIQMTQSPSSLSARVGDKVTITYQTSAGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGAPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 558 | 3bnc117kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVVPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD   |
| 559 | 3bnc134kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTINCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 560 | 3bnc142kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMFDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFVFPTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD  |
| 561 | 3bnc151kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 562 | 3bnc153kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 563 | 3bnc156kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 564 | 3bnc158kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 565 | 3bnc159kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 566 | 3bnc15kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD |
| 567 | 3bnc176kc | DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLAEDIATY<br>FCQVYEFVVPTRLDLKRRTVAAPSVFIFPPSD    |



|     |           |                                                                                                                            |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 568 | 3bnc193kc | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQTSAGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSRLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD |
| 569 | 3bnc196kc | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLMYDGSTLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLPEDVATY<br>FCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD   |
| 570 | 3bnc31kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMCDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD |
| 571 | 3bnc42kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCQTKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMFDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDLAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD  |
| 572 | 3bnc53kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCHTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMFDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEVFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD |
| 573 | 3bnc62kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLETGVPSRFTGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCOVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD   |
| 574 | 3bnc65kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD    |
| 575 | 3bnc66kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD |
| 576 | 3bnc75kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD    |
| 577 | 3bnc79kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD    |
| 578 | 3bnc81kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTINCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSD        |
| 579 | 3bnc84kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTINCQTNKGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSKLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDIAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD |
|     |           | YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD                                                                                          |
| 580 | 3bnc87kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD    |
| 581 | 3bnc89kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCQTSAGYLNWYQRRGRAP<br>KLLMYDGSRLVTGVPSRFSGRRWGTQYNLTIGSLQPEDVAT<br>YYCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD |
| 582 | 3bnc91kc  | DIQMTQSPSSLSARVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>FCQVYEFVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD    |
| 583 | 3bnc95kc  | DIQMTQSPSSLSASVGDVTTITCQANGYLNWYQRRGKAPK<br>LLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLPEDIATY<br>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                                | GCTATTTTAAAGGTGTCCAGTGT | 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 $\gamma$ CH1<br>(гамма)                | GGAAGGTGTGCACGCCGCTGGTC | SEQ ID NO: 612 |
| 3' IgG<br>(внутренний)                      | GTTCGGGGAAGTAGTCCTTGAC  | SEQ ID NO: 613 |

Таблица 2

|      | Пол     | Клада      | Год рождения | Год диагноза | CD4+ T 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 3A

| Название AT | 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 | QRSDYWFDFV        | 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 | QRSDYWFDFV        | 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 | QRSDYWFDFV        | 627 |
| 3BNC105 | 1-2  | 6-6/6-25       | 2/6 | 3 | QRSDYWFDFV        | 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 | QRSDYWFDFV        | 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 | QRSDYWFDFV        | 637 |
| 3BNC196 | 1-2  | 6-25/6-6/6-13  | 2/6 | 3 | QRSDYWFDFV        | 638 |
| 3BNC6   | 1-2  | 3-16/1-7       | 2   | 1 | PLRGGD TWHYH<br>S | 639 |
| 3BNC101 | 1-2  | 1-7/3-16       | 2   | 1 | PLRGGD TWHYH<br>S | 640 |
| 3BNC102 | 1-2  | 3-22/1-26/1-20 | 2   | 3 | PHSPDDAWSLD<br>V  | 641 |
| 3BNC126 | 1-2  | 3-22/1-26/1-20 | 2   | 3 | PHSPDDAWSLD<br>V  | 642 |
| 3BNC149 | 1-2  | 3-22/1-26/1-20 | 2   | 3 | PHSPDDAWSLD<br>V  | 643 |
| 3ANC3   | 1-2  | 2-21/2-15      | 1/2 | 1 | PRGGRDNWSFH<br>V  | 644 |
| 3ANC42  | 1-2  | ND             | 2   | 2 | PKSGRDYWSFD<br>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<br>FEY        | 647 |
| 3BNC48  | 1-69 | 3-3            | 4   | 5 | GQTDLNDDLWS<br>DYSTPGFDY  | 648 |
| 3ANC38  | 1-69 | 3-3            | 4   | 5 | GQTDLNDDFWSS<br>EYSTPGFDY | 649 |
| 3BNC49  | 1-69 | 3-22/6-19/5-12 | 6   | 3 | GEFDSSGFDYE<br>SWYPYYMDV  | 650 |
| 3BNC58  | 1-24 | 3-16/3-10      | 4/5 | 2 | APRLELGELSSG<br>FHY       | 651 |
| 3BNC78  | 1-24 |                | 4/5 | 2 | APRLDLGELSS<br>GFHF       | 652 |
| 3BNC78  | 1-24 |                | 4/5 | 2 | APRLDLGELSS<br>GFHF       | 653 |
| 3BNC71  | 1-24 | 1-24           | 4/5 | 3 | DNPLLQSGEFSS<br>SLDN      | 654 |
| 3BNC71  | 1-24 | 1-24           | 4/5 | 3 | DNPLLQSGEFSS<br>SLEN      | 655 |
| 3BNC144 | 1-69 | 3-9/5-5        | 4   | 3 | AQGDILTEGYF<br>DY         | 656 |

| Название<br>АТ | (+) | Длина | Мутации<br>ТЦ | Набор<br>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 |

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

Таблица 3В

| Название | VH   | D         | JH  | (-) | CDR3 (а.к.)              | SEQ ID |
|----------|------|-----------|-----|-----|--------------------------|--------|
| Ат       |      |           |     |     |                          | NO     |
| 1NC2     | 1-46 | 3-22/5-5  | 4/5 | 4   | NEADYHDGNGHSLR<br>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<br>MFDS | 690    |
| 1NC18    | 1-46 | 1-14/2-21 | 4/5 | 2   | NEPQYHSLPGMFDY           | 691    |
| 1NC24    | 1-46 | 3-16      | 4/5 | 3   | NEPQYHDGNGHSLPG<br>MFDY  | 692    |
| 1NC29    | 1-46 | 3-16/6-19 | 4/5 | 3   | NEPQYYDGS GHSLPG<br>MFDY | 693    |
| 1NC33    | 1-46 | 5-12      | 4/5 | 5   | LEADGDDYSPKMVD<br>Y      | 694    |
| 1NC46    | 1-46 | 3-9/3-16  | 4/5 | 3   | READYHDGNGHTLPG<br>MFDF  | 695    |
| 1NC48    | 1-46 | 3-9/6-19  | 4/5 | 2   | NEPQYFDGS GHSLPG<br>MFDY | 696    |
| 1NC52    | 1-46 | 3-16/6-19 | 4/5 | 3   | NEPQYYDGS GHSLPG<br>MFDY | 697    |
| 1NC56    | 1-46 | 5-12/3-9  | 4/5 | 5   | LEADGDDYSPKMFDH          | 698    |
| 1NC60    | 1-46 | 3-22/1-26 | 1/5 | 4   | LEAESDSH SRPIMFD<br>H    | 699    |
| 1NC66    | 1-46 | 3-16      | 4/5 | 2   | NEPQYHDGNGHSLPG<br>MFDF  | 700    |
| 1NC70    | 1-46 | 3-16/6-19 | 4/5 | 3   | NEPQYYDGS GHSLPG<br>MFDY | 701    |
| 1NC72    | 1-46 | 6-19/1-14 | 4/5 | 3   | AEAESQSHSRPIMFDF         | 702    |
| 1NC94    | 1-46 | 6-13/6-19 | 4/5 | 3   | AEAASDSH SRPIMFD<br>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<br>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<br>Y     | 708 |
| 1NC116 | 1-46 | 2-21      | 4   | 2 | NEPQYHSLPGMFDY          | 709 |
| 1NC118 | 1-46 | 3-9/5-12  | 4   | 3 | LEADGDDYSPKMFDY         | 710 |
| 1NC122 | 1-46 | 3-16/3-3  | 4   | 4 | LEADGADYSPKMFDY         | 711 |
| 1NC123 | 1-46 | 6-19      | 4   | 3 | AEAESQSHSRPIMFD<br>Y    | 712 |
| 1NC127 | 1-46 | 6-13/6-19 | 4/5 | 3 | AEAASDSHSRPIMFD<br>H    | 713 |
| 1B344  | 1-46 | 3-22/1-26 | 1/5 | 4 | LEAESDSHSRPIMFD<br>H    | 714 |
| 1B2416 | 1-46 | 1-14/3-16 | 4   | 4 | NEPQYHDDNGHSLPG<br>MIDY | 715 |
| 1B2503 | 1-46 | 6-19      | 5   | 3 | AEAESQSHSRPIMFDS        | 716 |
| 1B2573 | 1-46 | 3-22      | 4/5 | 2 | NEPQYHDGNGHSLPG<br>MFDS | 717 |
| 1NC5   | 1-69 | 3-3       | 3   | 1 | GRQTFRAIWSGPPVV<br>FDI  | 718 |
| 1NC126 | 1-69 | 3-3       | 3   | 1 | GRQTFRAIWSGPPAV<br>FDI  | 719 |
| 1NC16  | 4-34 | 3-10      | 5   | 2 | AVAGLWFEDAYNWF<br>GP    | 720 |
| 1NC21  | 4-34 | 3-10      | 5   | 2 | AVKGLWFDETYTWF<br>GP    | 721 |
| 1NC54  | 4-34 | 3-10      | 5   | 2 | AVKGFWFDEPSTWFG<br>P    | 722 |
| 1NC57  | 4-34 | 3-10      | 5   | 2 | AVKGFWFDDPYTWF<br>GP    | 723 |
| 1NC115 | 4-34 | 3-10      | 5   | 2 | AVKGFWFDEVYNWF          | 724 |
|        |      |           |     |   | GP                      |     |



| Название<br>АТ | (+) | Длина | Мутации<br>ТЦ | Набор<br>праймеров | k/l | Vk/l  | Jk/l | (-) |
|----------------|-----|-------|---------------|--------------------|-----|-------|------|-----|
| INC2           | 2   | 19    | 74            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC3           | 2   | 16    | 86            | новый              | l   | 1-47  | 6/7  | 1   |
| INC7           | 2   | 16    | 77            | новый              | l   | 1-47  | 6/7  | 1   |
| INC9           | 4   | 19    | 67            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC18          | 1   | 14    | 85            | новый              |     |       |      |     |
| INC24          | 2   | 19    | 79            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC29          | 1   | 19    | 87            | новый              |     |       |      |     |
| INC33          | 0   | 15    | 84            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 2   |
| INC46          | 3   | 19    | 85            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC48          | 1   | 19    | 88            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC52          | 1   | 19    | 82            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC56          | 2   | 15    | 91            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC60          | 3   | 16    | 72            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC66          | 2   | 19    | 91            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC70          | 1   | 19    | 85            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC72          | 2   | 16    | 77            | новый              | l   | 1-47  | 6/7  | 1   |
| INC94          | 3   | 16    | 81            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 2   |
| INC95          | 0   | 15    | 93            | новый              |     |       |      |     |
| INC107         | 1   | 15    | 90            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC108         | 3   | 19    | 85            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC109         | 1   | 15    | 85            | новый              |     |       |      |     |
| INC110         | 1   | 15    | 88            | новый              |     |       |      |     |
| INC116         | 1   | 14    | 83            | новый              |     |       |      |     |
| INC118         | 0   | 15    | 86            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC122         | 1   | 15    | 94            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC123         | 2   | 16    | 78            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| INC127         | 3   | 16    | 81            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 2   |
| 1B344          | 3   | 16    | 72            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| 1B2416         | 2   | 19    | 81            | новый              |     |       |      |     |
| 1B2503         | 1   | 16    | 78            | новый              | l   | 1-47  | 3    | 1   |
| 1B2573         | 2   | 19    | 81            | новый              |     |       |      |     |
| INC5           | 2   | 18    | 47            | новый              | k   | 3-11  | 2    | 0   |
| INC126         | 2   | 18    | 47            | новый              |     |       |      |     |
| INC16          | 0   | 16    | 75            | новый              | k   | 1D-39 | 2/3  | 0   |
| INC21          | 1   | 16    | 58            | новый              |     |       |      |     |
| INC54          | 1   | 16    | 59            | новый              |     |       |      |     |
| INC57          | 1   | 16    | 61            | новый              |     |       |      |     |
| INC115         | 1   | 16    | 58            | новый              |     |       |      |     |

| Название<br>AT | CDR3 (а.к.)              | SEQ<br>ID NO | (+) | Длина | Мутации<br>ЛЦ | Связы-<br>вание | NEUT       | #<br>родстве-<br>нников |
|----------------|--------------------------|--------------|-----|-------|---------------|-----------------|------------|-------------------------|
| INC2           | A V Y D S S<br>L S L G L | 725          | 0   | 11    | 47            |                 | +          | 15                      |
| INC3           | A T Y D S Q<br>R S I R L | 726          | 2   | 11    | 55            |                 | +          | 1                       |
| INC7           | A T Y D S Q<br>G S T R L | 727          | 1   | 11    | 51            |                 | +          | 1                       |
| INC9           | A A Y D S T<br>F S L P V | 728          | 0   | 11    | 53            | ?               | +          | 2                       |
| INC18          | Нет данных               |              |     |       |               |                 | Нет данных | 1                       |
| INC24          | A A Y D S S<br>L S L R L | 729          | 0   | 11    | 30            |                 | +          | 2                       |
| INC29          | Нет данных               |              |     |       |               |                 | Нет данных | 1                       |
| INC33          | A T Y D T D<br>L S L R L | 730          | 1   | 11    | 49            |                 | +          | 1                       |
| INC46          | A A Y D S A<br>V S L P V | 731          | 0   | 11    | 52            |                 | Нет данных | 1                       |
| INC48          | A A Y D S T<br>L S L R L | 732          | 1   | 11    | 37            |                 | Нет данных | 1                       |
| INC52          | A A Y D S T<br>F S L P V | 733          | 0   | 11    | 54            |                 | Нет данных | 1                       |
| INC56          | A T Y D T G<br>L S L R L | 734          | 1   | 11    | 58            |                 | Нет данных | 1                       |
| INC60          | A T Y D S G<br>W S I R L | 735          | 1   | 11    | 46            |                 | +          | 3                       |
| INC66          | A A Y D S T<br>L S L R L | 736          | 1   | 11    | 33            |                 | Нет данных | 1                       |

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

Таблица 3С

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

|                |      |           |               |                    |                              |      |      |     |
|----------------|------|-----------|---------------|--------------------|------------------------------|------|------|-----|
| 8ANC34         | 1-24 | 6-13/5-5  | 4             | 4                  | ADPFKVAQDEGLYVI<br>FDY       |      |      | 760 |
| 8ANC58         | 1-24 | 6-13/5-5  | 4             | 4                  | ADPFKVAQDEGLYVI<br>FDY       |      |      | 761 |
| 8ANC168        | 1-24 | 6-13/5-5  | 4             | 4                  | ADPFKVAQDEGLFVI<br>FDY       |      |      | 762 |
| 8ANC5          | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 763 |
| 8ANC7          | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 764 |
| 8ANC9          | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 765 |
| 8ANC77         | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 766 |
| 8ANC107        | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 767 |
| 8ANC108        | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 768 |
| 8ANC137        | 1-69 | 4-17/3-10 | 6             | 8                  | DRGDTRLLDYGDYED<br>ERYYYGMDV |      |      | 769 |
| 8ANC16         | 1-69 | 2-2       | 3             | 2                  | DRSSAIGYCSSIPSCYK<br>GSFDI   |      |      | 770 |
| 8ANC24         | 1-24 | 2-2       | 6             | 1                  | GGLYCSSIPSCIMDV              |      |      | 771 |
| 8ANC25         | 1-24 | 2-2       | 6             | 1                  | GGLYCSSIPSCIMDV              |      |      | 772 |
| 8ANC38         | 3-43 | 3-16      | 5             | 1                  | NGFDV                        |      |      | 773 |
| Название<br>АТ | (+)  | Длина     | Мутации<br>ТЦ | Набор<br>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 |

|         |                          |     |   |    |    |            |               |   |
|---------|--------------------------|-----|---|----|----|------------|---------------|---|
| 8ANC41  | Q E Y S S T P<br>Y N     | 777 | 0 | 9  | 42 |            | +             | 2 |
| 8ANC50  | Q E Y S S T P<br>Y N     | 778 | 0 | 9  | 46 | CD4BS      | +             | 2 |
| 8ANC88  | Q E Y S S T P<br>Y N     | 779 | 0 | 9  | 46 |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC127 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC131 | Q E Y S S T P<br>Y N     | 780 | 0 | 9  | 45 | CD4BS      | +             | 1 |
| 8ANC142 | Q Q Y D T Y P<br>G T     | 781 | 0 | 9  | 43 | ?          | +             | 2 |
| 8ANC46  | Q S Y D R S L<br>R G S V | 782 | 1 | 11 | 30 | Нет данных | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC191 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC196 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC14  | Q Q R A N W R<br>L L T   | 783 | 2 | 10 | 9  | CD4i       | +             | 2 |
| 8ANC34  | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 5 |
| 8ANC58  | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 3 |
| 8ANC168 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC5   | Q Q Y S N L P<br>Y T     | 784 | 0 | 9  | 17 | CD4i       | -             | 2 |
| 8ANC7   | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 2 |
| 8ANC9   | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC77  | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 3 |
| 8ANC107 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 2 |
| 8ANC108 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 4 |
| 8ANC137 | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC16  | Q Q Y Y Q W L            | 785 | 0 | 10 | 13 | Нет данных | Нет<br>данных | 8 |
|         | S Y T                    |     |   |    |    |            | данных        |   |
| 8ANC24  | Q Q Y N H W P<br>Q T     | 786 | 0 | 9  | 7  | CD4i       | +             | 1 |
| 8ANC25  | Нет данных               |     |   |    |    |            | Нет<br>данных | 1 |
| 8ANC38  | C L K K T S S<br>Y V     | 787 | 2 | 9  | 41 | CORE       | +             | 2 |

Таблица 3D

| Название<br>Аг | VH  | D         | JH                 | (-)                | CDR3 (а.к.)        |       |      | SEQ ID<br>NO |
|----------------|-----|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|------|--------------|
| 12A1           | 1-2 | 5-12/3-10 | 4/5                | 4                  | DESGDDLKWHL<br>HP  |       |      | 787          |
| 12A2           | 1-2 | 4-17      | 4/5                | 3                  | DGSGDDTSWHLH<br>P  |       |      | 788          |
| 12A4           | 1-2 | 5-12/3-10 | 4/5                | 4                  | DESGDDLKWHL<br>HP  |       |      | 789          |
| 12A6           | 1-2 | 1-26/3-10 | 4/5                | 2                  | DGSGDATSWHLH<br>P  |       |      | 790          |
| 12A7           | 1-2 | 1-26      | 4/5                | 4                  | DGSGDARDWHL<br>DP  |       |      | 791          |
| 12A9           | 1-2 | 3-3       | 4/5                | 5                  | DRRDDDRAWLL<br>DP  |       |      | 792          |
| 12A12          | 1-2 | 1-26/3-10 | 4/5                | 4                  | DGSGDDTSWHL D<br>P |       |      | 793          |
| 12A13          | 1-2 | 1-26      | 4/5                | 4                  | DGSGDDTSWYLD<br>P  |       |      | 794          |
| 12A20          | 1-2 | 1-26      | 4/5                | 3                  | DGSGDARDWHL<br>HP  |       |      | 795          |
| 12A22          | 1-2 | 3-16      | 4/5                | 4                  | DGGGDDRTWLL<br>DA  |       |      | 796          |
| 12A23          | 1-2 | 3-3       | 4/5                | 5                  | DRRDDGLDWLL<br>DP  |       |      | 797          |
| 12A27          | 1-2 | 1-26/3-10 | 4/5                | 3                  | DGSGDDTSWHLH<br>P  |       |      | 798          |
| 12A46          | 1-2 | 3-10      | 4/5                | 1                  | GGGDGRNWHLH<br>P   |       |      | 799          |
| 12A55          | 1-2 | 1-26      | 4/5                | 4                  | DGSGDDRNWHL<br>DP  |       |      | 800          |
| 12A56          | 1-2 | 1-26      | 4/5                | 4                  | DESGYDLNWHL<br>DS  |       |      | 801          |
| Название<br>Аг | (+) | Длина     | #<br>Мутации<br>ТЦ | Набор<br>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            |



|       |           |     |   |   |    |       |               |   |
|-------|-----------|-----|---|---|----|-------|---------------|---|
|       | W         |     |   |   |    |       |               |   |
| 12A6  | A V L E F | 804 | 0 | 5 | 39 |       | +             | 1 |
| 12A7  | A V L E F | 805 | 0 | 5 | 41 |       | Нет<br>данных | 2 |
| 12A9  | Q L F E F | 806 | 0 | 5 | 39 |       | Нет<br>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<br>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<br>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<br>данных | 1 |

Таблица 3Е

| Название<br>Ат | VH        | D              | JH  | (-) | CDR3 (а.к.)                                    | SEQ ID<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>D I                 | 823          |
| 3A869          | 4-4/4-59  | 6-19/5-12/1-26 | 4   | 2   | E K G Q W L T V P P Y Y<br>F D S               | 824          |
| 3A228          | 5-51      | 3-3/2-2        | 6   | 1   | T R C F G A N C F N F M<br>D V                 | 825          |
| 3A461          | 1-46      | 2-2            | 4   | 1   | P E P S S I V A P L Y Y                        | 826          |
| 3A18           | 1-69      | 3-10/5-24      | 3   | 3   | D P Q V E V R G N A F D<br>I                   | 827          |
| 3A125          | 1-46      | 1-20/1-7/3-10  | 3   | 2   | P Q Y N L G R D P L D V                        | 828          |
| 3A255          | 4-59      | 3-3/3-9        | 4   | 3   | A D Y D L L T S S Y H F<br>D S                 | 829          |
| 3A233          | 4-59/4-61 | 3-3/4-17       | 4/5 | 3   | L D G E A F R Y Y L D L                        | 830          |

| Название<br>Ат | (+) | Длина | # Мутации<br>ТЦ | Набор<br>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   |

| Название<br>Ат | CDR3 (а.к.)           | SEQ ID<br>NO | (+) | Длина | Связы-<br>вание | NEUT          | #<br>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<br>данных | 2            |
| 3B144          | Q Q Y N N W P P I T   | 837          | 0   | 10    | Нет<br>данных   | Нет<br>данных | 4            |
| 3B117          | A A W D D T L Y V     | 838          | 0   | 9     | Нет<br>данных   | Нет<br>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<br>Ат | VH    | D             | JH  | (-) | CDR3 (а.к.)                              | SEQ ID<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>D P   | 850          |
| 1B2133         | 1-3   | 4-17/2-<br>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 | VISGRITIFYNYIDV          | 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 | VVPMFSIFGVVKANYFDY       | 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 | AVITDLHTFGDYELEDPSYYYMDV | 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 | DTTTF TTFGGGPNMGGFDP     | 862 |

| Название<br>Аг | (+) | Длина | #<br>Мутации<br>ТЦ | Набор<br>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   |

| Название<br>Ат | CDR3 (а.к.)              | SEQ<br>ID NO | (+) | Длина | Связы-<br>вание | NEUT          | #<br>родстве-<br>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<br>данных | 1                       |
| 1B2055         | Q Q Y E D P P W T        | 867          | 0   | 9     | Нет<br>данных   | Нет<br>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<br>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   |
|            | 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    |
|            | 3BNC156 | 3BNC158 | 3BNC153 | 3BNC108       |        |         |
| MW965.26   | 0,08    | 0,11    | 0,15    | Нет<br>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          |        |         |
|            | 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  |

|            | 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   |

|            | 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 | 8ANC5 |
|------------|--------|---------|--------|--------|-------|
| 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 |
|            | 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   |       |

## 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 4E

## 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   |

|            | 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    |

|            | 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     |

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 В12 и НИИ 45

|            | В12        | 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   |

|            | 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    |



|            |        |        |
|------------|--------|--------|
|            | 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  |
|            | 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 В12 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 IC<sub>50</sub> 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  |
|             | 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 5В

Анализ нейтрализации Tzm-bl in vitro,  
значения IC<sub>80</sub> 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  |
|             | 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             |                |                 |
|----------|----------------------|----------------|-----------------|----------------------|----------------|-----------------|
|          | $k_a (M^{-1}s^{-1})$ | $k_d (s^{-1})$ | $K_D (M)$       | $k_a (M^{-1}s^{-1})$ | $k_d (s^{-1})$ | $K_D (M)$       |
| 12A12    | 4,59E+04             | 1,44E-05       | <b>3,15E-10</b> | 6,33E+04             | 1,70E-06       | <b>2,69E-11</b> |
| 12A21    | 9,18E+04             | 3,44E-07       | <b>3,75E-12</b> | 1,82E+05             | 3,30E-04       | <b>1,81E-09</b> |
| 12AGL    | /                    | /              | /               | /                    | /              | /               |
| 3BNC60   | 2,73E+04             | 1,86E-04       | <b>6,81E-09</b> | 3,02E+04             | 1,64E-03       | <b>5,45E-08</b> |
| 3BNC117  | 3,04E+04             | 1,99E-04       | <b>6,54E-09</b> | 1,49E-03             | 4,05E+04       | <b>3,68E-08</b> |
| 3BNC55   | 1,31E+04             | 7,55E-04       | <b>5,78E-08</b> | 8,15E-04             | 3,16E+04       | <b>2,57E-08</b> |
| 3BNC66   | 1,60E+04             | 1,41E-03       | <b>8,81E-08</b> | 3,96E+04             | 1,33E-03       | <b>3,36E-08</b> |
| 3BNC156  | 1,13E+04             | 1,98E-03       | <b>1,75E-07</b> | 1,88E+04             | 1,53E-03       | <b>8,12E-08</b> |
| 3BNC108  | /                    | /              | /               | /                    | /              | /               |
| 3BNC60GL | /                    | /              | /               | /                    | /              | /               |
| 8ANC131  | 6,59E+04             | 1,09E-03       | <b>1,65E-08</b> | 4,88E+04             | 3,23E-03       | <b>6,61E-08</b> |
| 8ANC134  | 1,55E+04             | 1,74E-03       | <b>1,13E-07</b> | 2,08E+04             | 9,57E-04       | <b>4,61E-08</b> |
| 8AGL     | /                    | /              | /               | /                    | /              | /               |
| 8ANC195  | 4,88E+04             | 1,67E-03       | <b>3,43E-08</b> | 2,41E+04             | 1,32E-03       | <b>5,47E-08</b> |
| 1NC9     | 4,83E+04             | 5,81E-04       | <b>1,20E-08</b> | 5,11E+04             | 2,36E-04       | <b>4,61E-09</b> |
| 1B2530   | 4,74E+04             | 1,62E-03       | <b>3,42E-08</b> | 6,83E+04             | 4,02E-04       | <b>5,90E-09</b> |
| 1GL      | /                    | /              | /               | /                    | /              | /               |
| 4546     | 4,26E+04             | 2,87E-04       | <b>6,75E-09</b> | 1,12E+05             | 4,94E-04       | <b>4,40E-09</b> |
| VRC01    | 1,83E+04             | 8,08E-06       | <b>4,41E-10</b> | 2,84E+04             | 3,25E-05       | <b>1,15E-09</b> |

Таблица 7A

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                      |
| VRC01KC   | 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              |
| $\alpha, \beta, \gamma$ (°)                        | 90,0, 110,4, 90,0 |
| Разрешение, (Å)                                    | 39.172.65         |
| $R_{\text{mgd}}-F$ (%) <sup>§</sup>                | 8,3 (55,5)        |
| $R_{\text{meas}}$ (%) <sup>§</sup>                 | 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 (Å)                                     | 39.172.65         |
| Число отражений                                    | 37086             |
| $R_{\text{work}}/R_{\text{free}}$ (%) <sup>†</sup> | 20,7/25,7         |
| RMSD длины связей (Å)                              | 0,01              |
| RMSD углов связей (°)                              | 1,3               |
| Средний B-фактор Å <sup>2</sup>                    | 64,9              |
| Анализ Рамачандрана                                |                   |
| Благоприятные (%)                                  | 91,9              |
| Допустимые (%)                                     | 7,6               |
| Выбросы (%)                                        | 0,5               |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее области CDR1, CDR2 и CDR3 в указанной вариабельной области тяжелой цепи, которые представляют собой NCPIN, WLKPRGGAVNYARKFQG и GKYCTARDYYNWDFEH соответственно; и области CDR1, CDR2 и CDR3 в указанной вариабельной области легкой цепи, которые представляют собой RTSQSGSL, SGSTRAA и QQYEF соответственно.
2. Выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует вирус ВИЧ SM53M.PB12 при концентрации IC<sub>50</sub>, равной менее 1,0 мкг/мл, или вирус ВИЧ R1166.c1 при концентрации IC<sub>50</sub>, равной менее 1,0 мкг/мл.
3. Выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует вирус ВИЧ, резистентный к VRC01, при концентрации IC<sub>50</sub>, равной менее 30 мкг/мл.
4. Выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-3, где антитело является химерным антителом, гуманизированным антителом, рекомбинантным антителом или антителом человека.
5. Выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.4, где антитело является антителом человека.
6. Выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.4, где антитело является рекомбинантным антителом.
7. Композиция для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции или заболевания, связанного с ВИЧ, содержащая выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-6 и второе антитело, отличающееся от анти-ВИЧ антитела, или его антигенсвязывающий фрагмент.
8. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-6.
9. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.8.

10. Клетка для экспрессии анти-ВИЧ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащая вектор по п.9.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где указанное второе терапевтическое средство является противовирусным средством.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.11-13, где анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является рекомбинантным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

15. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.11-14 для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции или заболевания, связанного с ВИЧ.

16. Способ получения анти-ВИЧ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по пп.1-6, где способ включает

культивирование клетки, содержащей вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжёлую и лёгкую цепи указанного антитела или фрагмента, в условиях экспрессии нуклеиновой кислоты; и выделение указанного анти-ВИЧ антитела или его фрагмента.

17. Способ обнаружения анти-ВИЧ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-6, у пациента, где способ включает

приведение биологического образца, полученного у пациента, в контакт с агентом, который связывается с указанным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом или который гибридизуется с ДНК или мРНК, кодирующей антитело или фрагмент; и

анализ биологического образца на наличие анти-ВИЧ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или клетки, которая содержит по крайней мере одну ДНК или мРНК, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

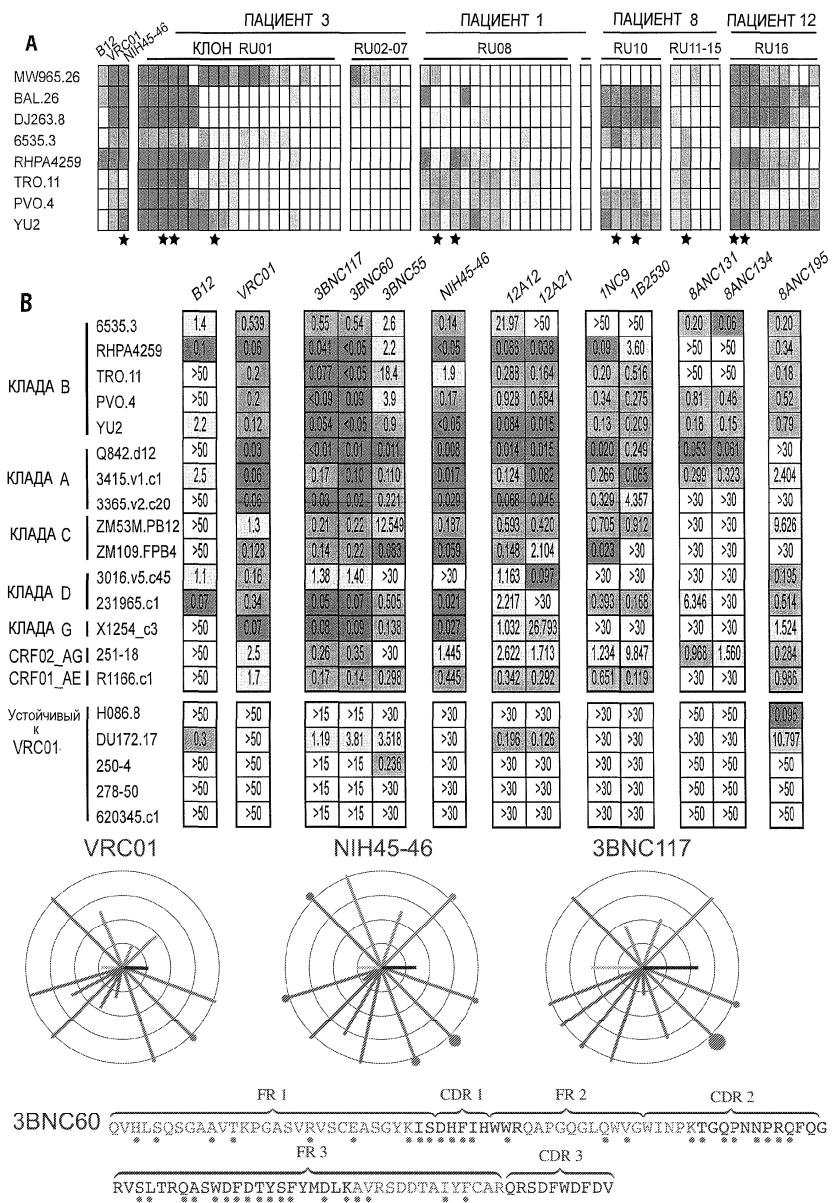
18. Набор для профилактики или лечения инфекции ВИЧ или заболевания, связанного с ВИЧ, содержащий фармацевтически эффективное количество по меньшей мере одного выделенного анти-ВИЧ антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-6 и фармацевтически эффективное количество средства против ВИЧ, выбранное из группы, состоящей из ингибитора нуклеозидной обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора входа или слияния и ингибитора интегразы.

19. Набор по п.18, где выделенное анти-ВИЧ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и средство против ВИЧ может необязательно принимать форму единичной фармацевтической композиции.

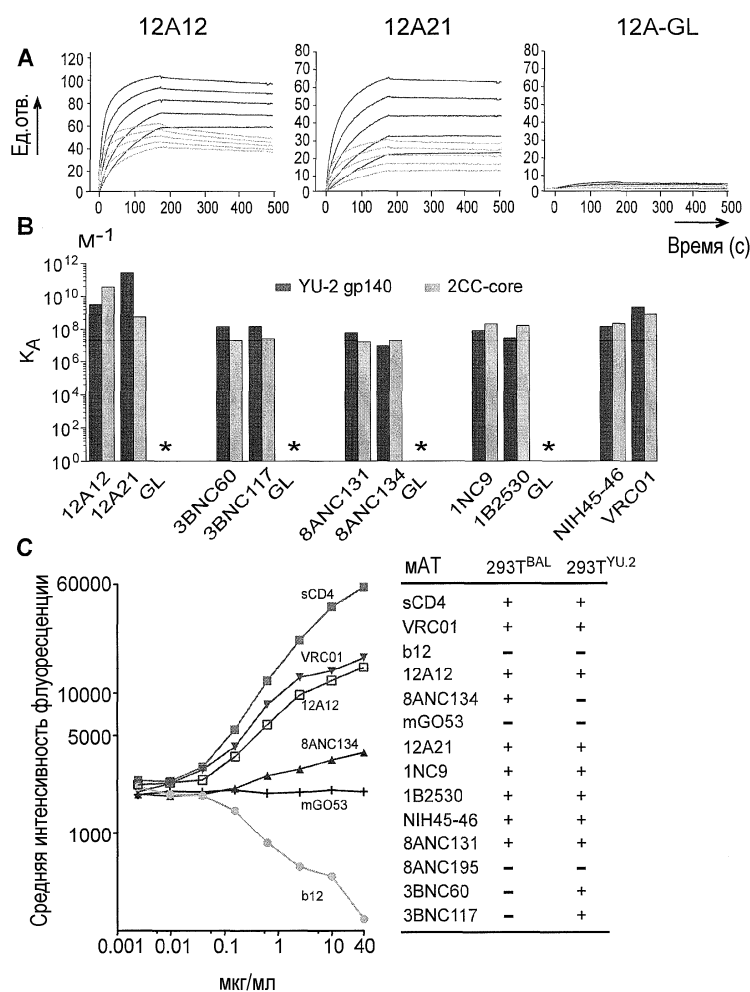
20. Набор для диагностики, прогнозирования или мониторинга лечения ВИЧ у пациента, содержащий один или несколько реагентов обнаружения, которые специфически связываются с анти-ВИЧ антителом по любому из пп.1-6 в биологическом образце индивида.

21. Набор по п.20, дополнительно содержащий реагенты для проведения ПЦР.

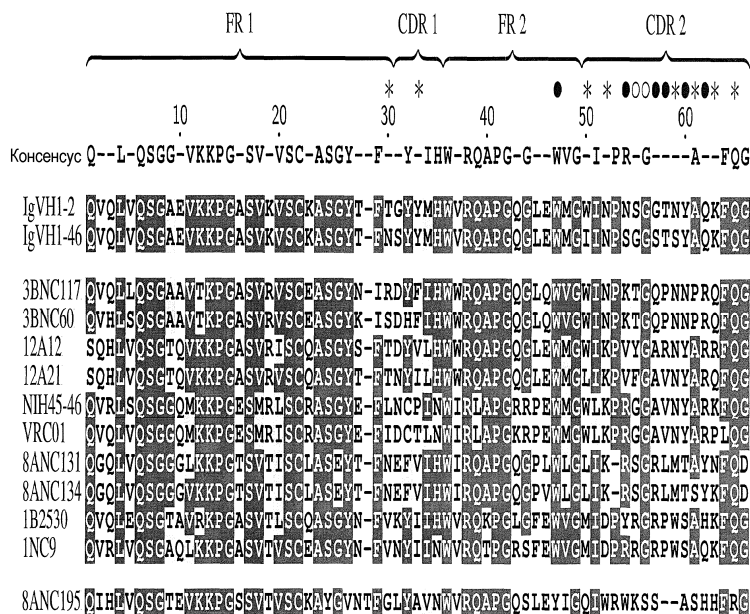
22. Набор по п.20, дополнительно содержащий реагенты для проведения масс-спектрометрии.



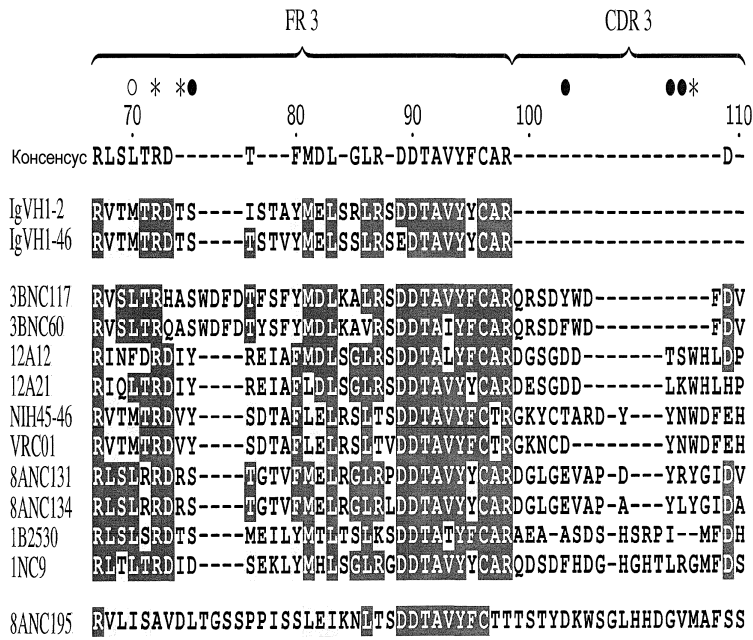
Фиг. 1



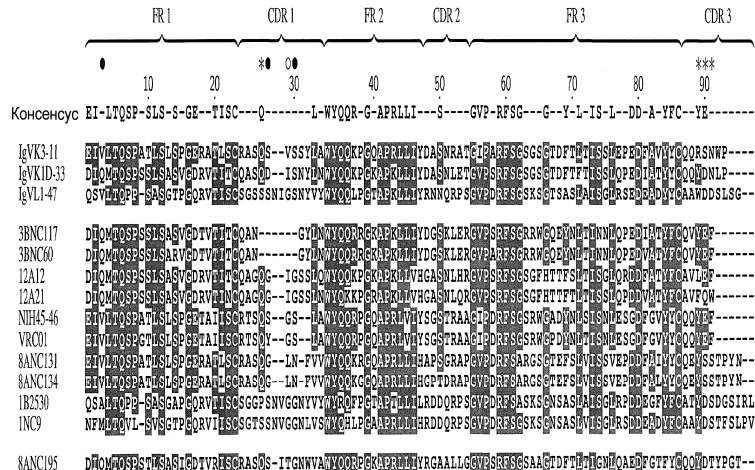
Фиг. 2







Фиг. 3А



Фиг. 3В

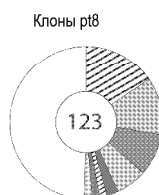
НОВЫЕ ПРАЙМЕРЫ ИСХОДНЫЕ ПРАЙМЕРЫ

| 8A   | Тяжелая | ВН  | ЖН | CDR3 (а.к.)              | Мутации |     |
|------|---------|-----|----|--------------------------|---------|-----|
| 8A1  | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPDYRYGIDV         | 85      | X   |
| 8A2  | 4-61    | 4/3 |    | QSLSWYRPSGYFES           | 57      | X   |
| 8A3  | 1-69    | 6   |    | DRGDTRLLDYGDYEDERYYYGMDV | 40      | X X |
| 8A4  | 1-69    | 6   |    | SINAAVPGLEGVYYYGYMAV     | 27      | X X |
| 8A5  | 1-69    | 6   |    | DRGDTRLLDYGDYEDERYYYGMDV | 37      | X   |
| 8A6  | 1-69    | 6   |    | DRGDTRLLDYGDYEDERYYYGMDV | 35      | X X |
| 8A7  | 1-69    | 1/2 |    | WDYYDSRGYYYGEYFDL        | 23      | X   |
| 8A8  | 3-21    | 6   |    | DTKVGAPRQDCYAMD L        | 29      | X X |
| 8A9  | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPDYRYGIDV         | 75      | X   |
| 8A10 | 1-24    | 4   |    | ADRFKVAQDEGLFVIFDY       | 11      | X X |
| 8A11 | 1-69    | 3   |    | DRSSAIGYCSSLISCYKGSFDI   | 12      | X X |
| 8A12 | 3-48    | 6   |    | LAEPVPAIRGSYYYGMDV       | 18      | X X |
| 8A13 | 3-11    | 6   |    | AYGTGNWRGLYYYGYMDV       | 23      | X X |
| 8A14 | 3-30    | 4   |    | SPSYFYFDY                | 9       | X X |
| 8A15 | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPAYLYGIDA         | 85      | X   |
| 8A16 | 1-24    | 6   |    | ADRFKVAQDEGLFVIFDY       | 12      | X X |
| 8A17 | 1-24    | 6   |    | DRSSAIGYCSSLISCYKGSFDI   | 6       | X X |
| 8A18 | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPAYLYGIDA         | 76      | X   |
| 8A19 | 1-24    | 4   |    | ADRFKVAQDEGLFVIFDY       | 9       | X X |
| 8A20 | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPAYLYGIDA         | 81      | X   |
| 8A21 | 3-30    | 4/5 |    | EGGLRFLEWLF              | 13      | X X |
| 8A22 | 3-21    | 6   |    | SRPPQRLYGM DV            | 19      | X X |
| 8A23 | 1-24    | 4   |    | ADRFKVAQDEGLFVIFDY       | 10      | X   |
| 8A24 | 3-30    | 4   |    | DSSGSNWFY                | 22      | X   |
| 8A25 | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPAYLYGIDA         | 82      | X   |
| 8A26 | 3-43    | 5   |    | NGFDV                    | 70      | X   |
| 8A27 | 1-24    | 4   |    | ADRFKVAQDEGLFVIFDY       | 12      | X   |
| 8A28 | 1-46    | 6   |    | DGLGEVAPAYLYGIDA         | 85      | X   |
| 8A29 | 1-46    | 6   |    | DGLGELAPAYHYGIDV         | 71      | X   |
| 8A30 | 1-69    | 3   |    | ARADSHTPIDA FDI          | 23      | X X |

| 8A   | Тяжелая | ЛН  | CDR3(ак)                                        | Мутации |     |
|------|---------|-----|-------------------------------------------------|---------|-----|
| 8A31 | 1-46    | 6   | D G L G E L A P A Y H Y G I D V                 | 21      | X   |
| 8A32 | 1-69    | 3   | S S G N F E 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 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 | 7-41    | 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. 4A

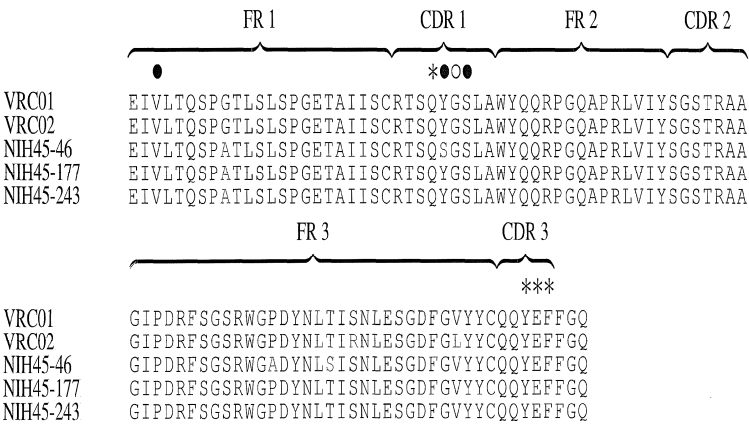
В



Фиг. 4B

|           | FR 1                                | CDR 1                | FR 2          |
|-----------|-------------------------------------|----------------------|---------------|
|           |                                     | * *                  | • * * • •     |
| VRC01     | QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLN | WIRLAPGKRPEWMGWLKPRG |               |
| VRC02     | QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLN | WVRLAPGRRPEWMGWLKPRG |               |
| NIH45-46  | QVRLSQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLN | WIRLAPGRRPEWMGWLKPRG |               |
| NIH45-177 | QVRLSQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLN | WIRLAPGRRPEWMGWLKPRG |               |
| NIH45-243 | QVRLSQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLN | WIRLAPGRRPEWMGWLKPRG |               |
|           | CDR 2                               | FR 3                 | CDR 3         |
|           | • • • • • * * • • • • •             | • * * • •            | • • • • •     |
| VRC01     | GAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVD  | TAVYFCTRGKNC         | ----YNNDFEHWG |
| VRC02     | GAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTADD | TAVYCTRGKNC          | ----YNNDFEHWG |
| NIH45-46  | GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTSD  | TAVYCTRGKYCTARDY     | YNNDFEHWG     |
| NIH45-177 | GAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTADD | TAVYCTRGKNC          | ----YNNDFEHWG |
| NIH45-243 | GAVNYARFQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTADD  | TAVYFCARGKNC         | ----YNNDFEHWG |

Фиг. 5A

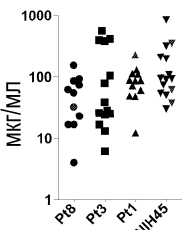


Фиг. 5B

A

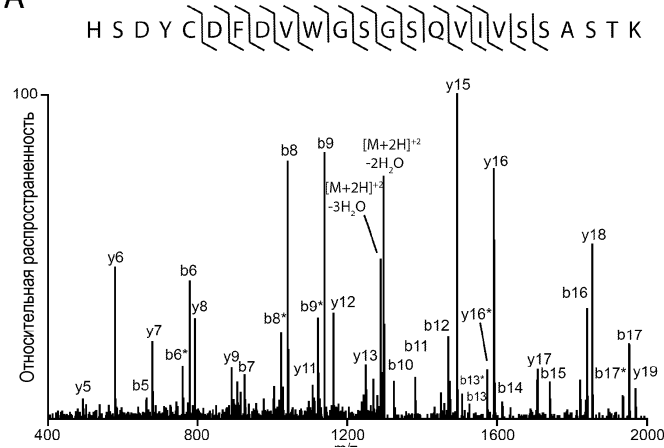
| IC <sub>50</sub> |             | Pt 1   | Pt 3B  | Pt 8   | NIH45 | Pt 12A |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|-------|--------|
| Клада В          | 6535.3      | 88     | 400.4  | 23.2   | 81    | 101.3  |
|                  | RHPA4259.7  | 113    | 16.6   | 154.1  | 30    | 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   | 82.2   | 208   | 53.6   |
|                  | YU2.DG      | 131    | 25.4   | 32.7   | 92    | 50.6   |
| Клада С          | H086.8      | >132   | >132   | >132   | 37    |        |
|                  | Du172.17    | 228.42 | 418.62 | 86.493 | 349   |        |
|                  | ZM53M.PB12  | 69.70  | 383.37 | >227   | 317   |        |
|                  | ZM109F.PB4  | 86.82  | 12.97  | >227   | 73    |        |
| Клада А          | Q842.d12    | 12.196 | 0.168  | 4.056  | 50    |        |
|                  | 3415.v1.c1  | 43.25  | 38.88  | 16.63  | 54    |        |
|                  | 3365.v2.c20 | 111.54 | 28.46  | >227   | 94    |        |
| CRF02_AG         | 250-4       | >132   | 560.58 | 85.09  | 90    |        |
|                  | 251-18      | >340   | 104.58 | 92.28  | 841   |        |
|                  | 278-50      | >132   | >132   | >132   | >1000 |        |
| CRF01_AE         | 620345.c1   | >132   | >132   | >132   | >1000 |        |
|                  | 3016.v5.c45 | >340   | 185.62 | >227   | ND    |        |
| Клада D          | 231965.c1   | 314.48 | 86.54  | 171.56 | ND    |        |
|                  | X1254_c3    | 222.01 | 81.48  | >227   | ND    |        |
| CRF01_AE         | R1166.c1    | >340   | 52.01  | >227   | ND    |        |

В Титры IC50

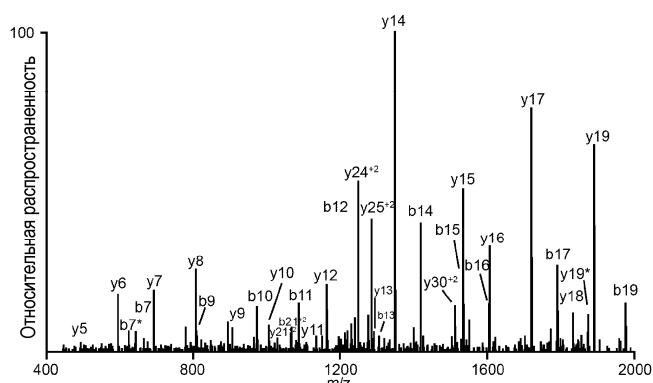


Фиг. 6

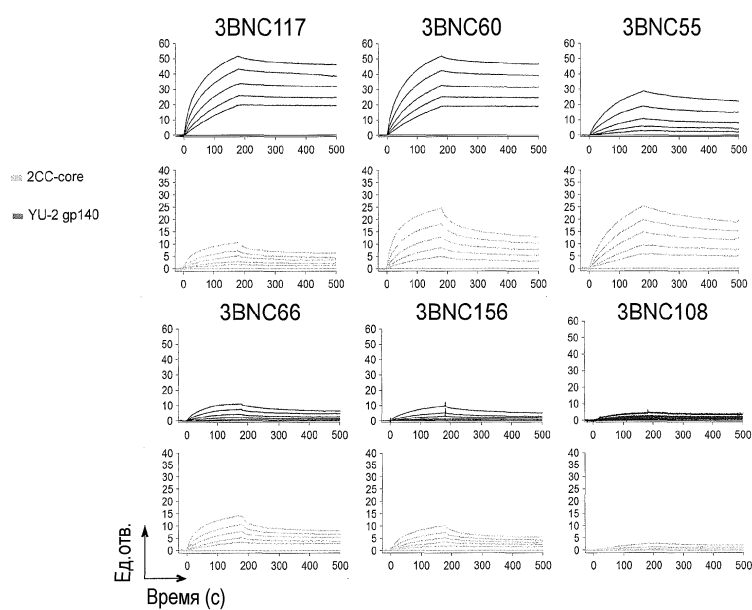
A



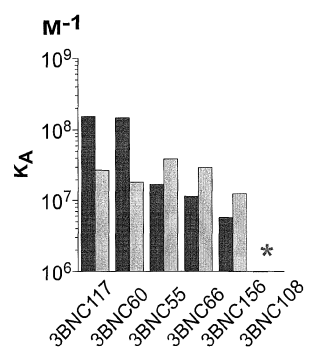
B D G L G E V A P A Y L Y G I D A W G Q G T T V I I V T S A S T K



Фиг. 7



Фиг. 8А



Фиг. 8В

[illegible]

| 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 |     |  |  |
| IgVH1-46  | 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   | ... | ct  | ...       | a   | ... | c   | a   | c   | ... | c   | ttg | tg  | act | ... | ct  | ... | a   | a   |  |  |
| 8ANC134   | a   | ... | ... | ... | ... | g   | ... | c   | ct  | ... | c   | ... | ct  | ...       | a   | ... | c   | a   | c   | ... | c   | ttg | tg  | act | t   | ct  | ... | a   | a   |  |  |
| 1B2530    | ... | c   | ... | aaa | ... | tc  | ... | c   | ct  | ... | gt  | ... | c   | g         | ... | g   | ... | tac | c   | ... | c   | g   | ... | tg  | ... | g   | ... | a   | ... |  |  |
| INC9      | ... | ... | a   | a   | ... | g   | a   | t   | ... | g   | ... | g   | ... | g         | ... | a   | ... | c   | c   | ... | c   | g   | ... | tg  | ... | g   | ... | a   | ... |  |  |

| FR 3      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| * * * * * |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| R         | V   | T   | M   | T   | R   | D   | T   |     |     |
| 200       |     | 210 |     | 220 |     |     |     |     |     |
| IgVH1-46  | AGA | GTC | ACC | ATG | ACC | AGG | GAC | ACG |     |
| 8ANC131   | ... | c   | ... | gt  | c   | cga | ... | ... | cgt |
| 8ANC134   | ... | c   | ... | gt  | c   | cga | ... | ... | cgt |
| 1B2530    | c   | ... | c   | ... | gt  | c   | a   | ... | ... |
| INC9      | ... | c   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

| 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 |  |  |  |
| IgVH1-46  | 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   | ... | ... | ... | ... | ... | c   | g   | ... | ... | c   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | g   |  |  |  |
| 8ANC134   | ... | g   | ... | g   | a   | ... | ... | ... | ... | ... | c   | g   | ... | ... | c   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | g   |  |  |  |
| 1B2530    | ... | ... | t   | ... | gaa | ... | c   | a   | ... | ... | acc | ... | ... | ... | c   | ... | ... | ... | acc | ... | ... | ... | ... | g   |  |  |  |
| INC9      | ga  | t   | c   | gag | a   | c   | ... | ... | ... | ... | ct  | ... | ... | g   | ... | c   | ... | ... | ... | c   | ... | ... | ... | g   |  |  |  |

Фиг. 9А

| 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 |     |     |     |
| VR01                                                | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... |     |     |     |
| NIH45-46                                            | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... |     |     |     |
| 8ANC134                                             | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... |     |     |     |
| 8ANC131                                             | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... |     |     |     |
| 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 |
| VR01                                                | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| NIH45-46                                            | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| 8ANC134                                             | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| 8ANC131                                             | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| 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 |     |
| VR01                                                | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| NIH45-46                                            | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| 8ANC134                                             | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |
| 8ANC131                                             | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |     |

|           |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | FR 3 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|           | *    | *   |     | *   |     | *   | *   |     | *   | *   | *   | *   |
|           | I    | S   | S   | L   | E   | P   | E   | D   | F   | A   | V   | Y   |
|           |      |     | 230 |     |     | 240 |     |     | 250 |     | 260 |     |
| IgVK1D-33 | ATC  | AGC | AGC | CTA | GAG | CCT | GAA | GAT | TTT | GCA | GTT | TAT |
| VRC01     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| NIH45-46  | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 8ANC134   | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 8ANC131   | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

|           |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | FR 1 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|           | *    | *   |     | *   | *   | *   | *   |     | *   | *   | *   |     | *   | *   | *   |     | *   | *   | *   | *   |     | *   |
|           | D    | I   | Q   | M   | T   | Q   | S   | P   | S   | S   | L   | S   | A   | S   | V   | G   | D   | R   | V   | T   | I   | 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 | ATC | ACT |
| 3BNC60    | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 3BNC117   | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A21     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A12     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

|           |       |     |     |     |     |     |      |     |     |     |     |  |
|-----------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|--|
|           | CDR 1 |     |     |     |     |     | FR 2 |     |     |     |     |  |
|           |       |     |     |     |     |     | *    | *   | *   | *   |     |  |
|           | Q     | D   | I   | S   | N   | Y   | L    | N   | W   | Y   | Q   |  |
|           |       | 80  |     |     | 90  |     |      | 100 |     |     | 110 |  |
| IgVK1D-33 | CAG   | GAC | ATT | AGC | AAC | TAT | TTA  | AAT | TGG | TAT | CAG |  |
| 3BNC60    | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... |  |
| 3BNC117   | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... |  |
| 12A21     | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... |  |
| 12A12     | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ...  | ... | ... | ... | ... |  |

|           |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | FR 2 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|           | *    | *   |     | *   |     | *   | *   | *   | *   | *   |     |     |
|           | Q    | K   | P   | G   | K   | A   | P   | K   | L   | L   | I   | Y   |
|           |      |     | 120 |     |     | 130 |     |     | 140 |     | 150 |     |
| IgVK1D-33 | CAG  | AAA | CCA | GGG | AAA | GCC | CCT | AAG | CTC | CTG | ATC | TAC |
| 3BNC60    | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 3BNC117   | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A21     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A12     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

|           |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | CDR 2 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|           | *     | *   |     | *   |     | *   |     | *   |     | *   |     |     |
|           | Q     | K   | P   | G   | K   | A   | P   | K   | L   | L   | I   | Y   |
|           |       |     | 120 |     |     | 130 |     |     | 140 |     | 150 |     |
| IgVK1D-33 | CAG   | AAA | CCA | GGG | AAA | GCC | CCT | AAG | CTC | CTG | ATC | TAC |
| 3BNC60    | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 3BNC117   | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A21     | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A12     | ...   | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

|           |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | FR 3 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|           |      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|           | N    | L   | E   | T   | G   | V   | P   | S   | R   | F   | S   | G   | S   | G   | S   | G   | T   | D   |
|           |      | 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 |
| 3BNC60    | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 3BNC117   | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A21     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 12A12     | ...  | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

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

Фиг. 9В

[illegible]

ФИГ. 9С

|        | FR 1                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CDR 1       |  |  |  |  |  |  |  |  |  | FR 2    |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CDR 2       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|        | 10                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 20          |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 30      |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 40          |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 50                |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 60 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IB2530 | QVLEQSGGTAVRKPGASVTLS    |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYNFVK  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IYTHWVR |  |  |  |  |  |  |  |  |  | QKPGLGFEWVG |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MIDPYRGRPWSAHKFGQ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IB2586 | QVRLLESGAAMRKPGASVTLS    |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYNFVK  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IYTHWVR |  |  |  |  |  |  |  |  |  | QKPGLGFEWVG |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MIDPYRGRPWSAHKFGQ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IB2612 | * QVRLLESGGTAMRKPGASVTLS |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYNFVK  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IYTHWVR |  |  |  |  |  |  |  |  |  | QKPGLGFEWVG |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MIDPYRGRPWSAHKFGQ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IB2339 | QVRLLESGGTAMRKPGASVTLS   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYNFVK  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IYTHWVR |  |  |  |  |  |  |  |  |  | QKPGLGFEWVG |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MIDPYRGRPWSAHKFGQ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IB2680 | QVRLLESGSGVAMRKPGASVTLS  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYNFVK  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IYTHWVR |  |  |  |  |  |  |  |  |  | QKPGLGFEWVG |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MIDPYRGRPWSAHKFGQ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| INC89  | * QVRLLESGGGLARKPGASVTLS |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYNFVK  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IYTHWVR |  |  |  |  |  |  |  |  |  | QKPGLGFEWVG |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MIDPYRGRPWYAHSFAG |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| INC3   | * QVLEQSGGTAVRTGAPVTLS   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CQASGYKFVNY |  |  |  |  |  |  |  |  |  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



## КЛОН RU08

|        | FR 3  |                                                 |     |       |        |                             |     |     |     |     | CDR 3               |            |     |     |  |  |  |  |  |  |
|--------|-------|-------------------------------------------------|-----|-------|--------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|---------------------|------------|-----|-----|--|--|--|--|--|--|
|        | 70    |                                                 | 80  |       | 90     |                             | 100 |     | 110 |     | 120                 |            | 130 |     |  |  |  |  |  |  |
| 1B2530 | RLSLR | SDTSMELLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2586 | RLSLR | SDTSMELLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2612 | RLSLR | SDTSMELLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2339 | RLSLR | SDTSMELLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2680 | RLSLR | SDTSMELLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDI               | --- | HSRPI | ILTGPG | EYGLDLEHMDWTRILCLLAVAPGCHSQ | --- | --- | --- | --- | ---                 | ---        | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC89  | RLSLR | SDTSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | I      | ---                         | --- | --- | --- | --- | MDWTRILCLLAVVPASTKG | ---        | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC3   | RLSLR | SDVSMELLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASQS               | --- | HSRPI | IIS    | ---                         | --- | --- | --- | --- | ---                 | ---        | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2364 | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASQS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | FWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC7   | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASQS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | SWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC123 | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASQS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2503 | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASQS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | SWGGGSRVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2351 | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B344  | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2525 | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC60  | RLSLR | SDVSTETLYMTLSLSKSDDTATYFCARAEASDS               | --- | HSRPI | MFED   | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC82  | RLTLR | SDTSTEMFYMRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFD   | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2578 | RLTLR | SDTSTEMFYMRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFD   | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2538 | RLTLR | SDTSTEMFYMRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFD   | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2609 | RLTLR | SDTSTEMFYMRDLGLRSDDTATYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFD   | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGSLVT           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2367 | RLSLR | RDITYTEVVMYTLISGLTSDTAGLYFCARNEPQYHDGNGHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGTLVAV          | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC24  | RLSLR | RDITYTEVVMYTLISGLTSDTAGLYFCARNEPQYHDGNGHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGTLVAV          | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2573 | RLSLR | RDITYTEVVMYTLISGLTSDTAGLYFCARNEPQYHDGNGHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | SWGGGTLVAV          | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC116 | RLSLR | RDITFKETVMYTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYH             | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGHTGTPVT          | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC18  | RLSLR | RDITFNEIVMYTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYH             | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGQGTPTVT          | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC66  | RLSLR | RDITFNEIVMYTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYHDGNGHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | FWGGGTLV            | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC48  | RLSLR | DRSTETVFMVTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYDGGGSHSLRGMFD  | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGGTRVV           | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC70  | RLSLR | DRDSTETVFMVTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYDGGGSHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGQGT              | RVVSSASTKG | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC52  | RLSLR | DRDSTETVFMVTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYDGGGSHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGQGT             | RVVSSASTKG | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC29  | RLSLR | DRDSTETVFMVTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYDGGGSHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGQGT              | RVVSSASTKG | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1B2416 | RLSLR | DRDSTETVFMVTLISGLTSDTGIFYFCARNEPQYDGGGSHSLRGMFD | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGQGT              | RVVSSASTKG | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC108 | RLTLR | LDSTETFYMSLSGLTSDTAGLYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFD    | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | FWGPGTLV            | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC46  | RLTLR | LDSTETFYMSLSGLTSDTAGLYFCARNEADYHDGNGHSLRGMFD    | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | FWGPGTLV            | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC117 | RLTLR | LDIDSEKLYMTLSLSKSDDTATYFCARQDSFDHGHGHTLRGMFD    | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | SWGGGSPV            | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC9   | RLTLR | LDIDSEKLYMTLSLSKSDDTATYFCARQDSFDHGHGHTLRGMFD    | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | SWGGGSPV            | VSSASTKG   | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC107 | RLTLR | LDITYDTDFYVLGNLNLGSDDTAIFYCARLEADGD             | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGQGTRIIV         | SAASTKG    | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC109 | RLTMR | LDITHTDFYVLGNLNLGSDDTAIFYCARLEADGD              | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGQGTRIIV         | SAASTKG    | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC56  | RLSLR | LDITHTDFYVLGNLNLGSDDTAIFYCARLEADGD              | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | HWGGQGTRIIV         | SAASTKG    | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC118 | RLSLR | LDITYDTDFYVLGNLNLGSDDTAIFYCARLEADGD             | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGQGTRIIV         | SAASTKG    | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC110 | RLSLR | LDITDTDFYVLGNLNLGSDDTAIFYCARLEADGD              | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGQGTRIIV         | SPAATKG    | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC33  | RLSLR | TDIEDTDFYVLGSLNLRSDDTAIFYCARLEADGN              | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | YWGGQGTRIIV         | SAASTKG    | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC122 | RVTLR | TDIESETFHLGLNDITSDDTATYFCARLEADGAD              | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | FWGGQGT             | KIVSPAATKG | --- | --- |  |  |  |  |  |  |
| 1NC95  | RVTLR | TDIESETFHLGLNDITSDDTATYFCARLEADGSD              | --- | ---   | ---    | ---                         | --- | --- | --- | --- | FWGGQGT             | KIVSPAATKG | --- | --- |  |  |  |  |  |  |

Фиг. 10А

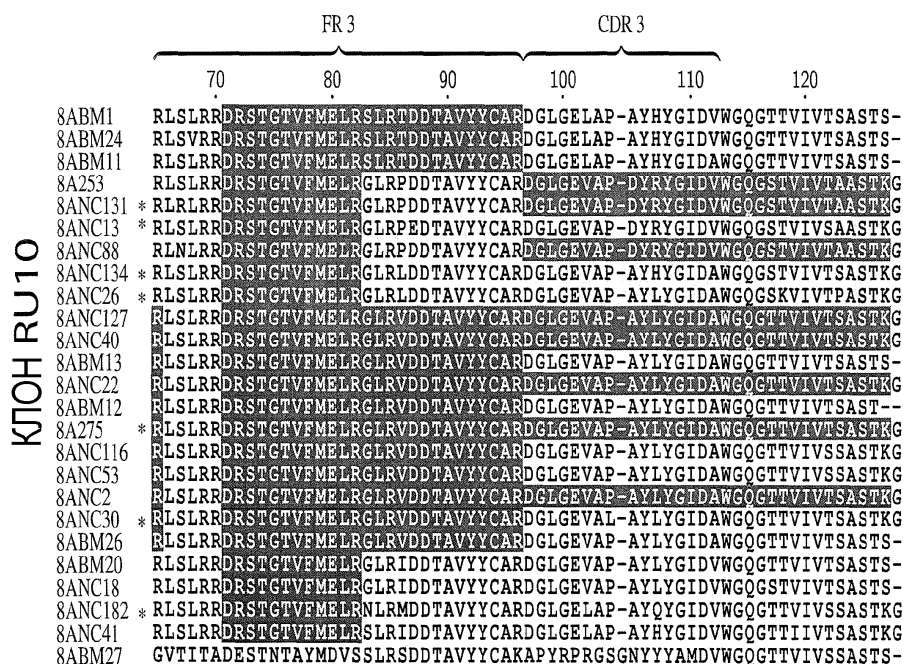
## КЛОН RU01

|          | FR 1     |                   |               |      |       |          |       |        |     |     | CDR 1 |     |    |    |    |    |  |  |  |  | FR 2 |  |  |  |  |    |  |  |  |  | CDR 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------|----------|-------------------|---------------|------|-------|----------|-------|--------|-----|-----|-------|-----|----|----|----|----|--|--|--|--|------|--|--|--|--|----|--|--|--|--|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|          | 10       |                   |               |      |       | 20       |       |        |     |     | 30    |     |    |    |    | 40 |  |  |  |  | 50   |  |  |  |  | 60 |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC75   | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3B16     | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC95   | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC176  | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3B188    | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3B180    | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC65   | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC79*  | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC105  | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3B183    | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YNI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3B21     | QVRLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YEI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3B191    | QVRLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YEI   | RDYFIHWW | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC128  | QVHLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YKIS  | DHFIHWW  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC23   | QVHLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YKIS  | DHFIHWW  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC196  | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YKIS  | DHFIHWW  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC91*  | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVRVSC | EAASG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC134  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC81   | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC84   | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC107  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC42   | QVQLVQSG | ---AALKKPGASVRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC142* | QVQLVQSG | ---AALKKPGASVRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC123  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASVRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC143  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASVRIS  | COAYG         | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC153  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC156* | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC72   | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC158  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASLRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC156  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASVRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC159  | QVQLVQSG | ---AALKKPGASVRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC151  | QVQLVQSG | ---ATLKKPGASVRIS  | ICLTYG        | ---  | YKFD  | DHLIYWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC108* | QVQLVQSG | ---TAVKRP         | PGASVRVSCQASG | ---- | YTFTD | YFIYWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC55   | QVQLVQSG | ---TAVKRP         | PGASVRVSCQASG | ---- | YTFTD | YFIYWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC89   | QVQLVQSG | ---TAVKRP         | PGASVRVSCQASG | ---- | YTFTD | YFIYWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3ANC41   | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVKVSC | ETYG          | ---  | YTFTD | DFHMMWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3ANC87   | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVKVSC | ETYG          | ---  | YTFTD | DFHMMWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3ANC66*  | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVKVSC | ETYG          | ---  | YKFD  | DHFMHWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3ANC79   | QVQLVQSG | ---AAVTKPGASVKVSC | ETYG          | ---  | YKFD  | DHFMHWR  | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC126  | QVQLVQSG | ---GAEVKKPGASVRIS | CEASE         | ---- | YNVFD | DFHMQVWR | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC149  | QVQLVQSG | ---GAEVKKPGASVRIS | CEASE         | ---- | YNVFD | DFHMQVWR | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC102  | QVQLVQSG | ---GAEVKKPGASVRIS | CEASE         | ---- | YNVFD | DFHMQVWR | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC101  | QVQLVQSG | ---GAEVKKPGASVRIS | CEASE         | ---- | YNVFD | DFHMQVWR | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3ANC32   | QVQLVQSG | ---ADVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | YKRAH | LMQWHR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC104  | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC106  | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC44   | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC127  | EVQLVESG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC6    | QVQLVESG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC148  | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC73   | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC181  | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3BNC101  | EVQLVQSG | ---SDVKKPGAAVTVS  | CKADEDEDD     | ---  | TAYNF | YFMHWR   | ROAPG | GGGLQV | GWG | WLN | PKTG  | QPN | NP | CF | QF | OG |  |  |  |  |      |  |  |  |  |    |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|          | FR 3                       |                |          |                   |     | CDR 3 |  |  |  |  |
|----------|----------------------------|----------------|----------|-------------------|-----|-------|--|--|--|--|
|          | 70                         | 80             | 90       | 100               | 110 | 120   |  |  |  |  |
| 3BNC75   | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3B16     | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC95   | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC176  | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3B188    | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3B180    | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC65   | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC79*  | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC105  | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3B183    | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3B21     | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3B191    | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC128  | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC23   | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC196  | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARQRS | --DYWDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC91*  | RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLALR | DDDTAVYFCARRRS | --DYCDFD | VWGSSTHVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC134  | RVSLTRDTF---QE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC81   | RVSLTRDTF---QE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC84   | RVSLTRDTF---QE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC107  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC42   | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC142* | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC53*  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC123  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC153  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC156* | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC72   | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC158  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC66   | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC159  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC151  | RVSLTRDTF---EE1-LFMNLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC108* | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC55   | RVSLTRDTF---DEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC99   | RVSLTRDTF---DEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3ANC41   | RVMTTRDTF---LET-VYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3ANC87   | RVMTTRDTF---LET-VYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3ANC66*  | RVMTTRDTF---LET-VYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3ANC79   | RVMTTRDTF---LET-VYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC126  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC149  | RVSLTRDTF---DEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC102  | RVSLTRDTF---DEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3ANC3    | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3ANC32   | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC104  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC106  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC44   | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC127  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC6    | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC148  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC173  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC181  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |
| 3BNC101  | RVSLTRDTF---EEM-LYMDLRGLR  | DDDTAVYFCARRHS | --DYCDFD | VWGSSTQVTVSSASTKG |     |       |  |  |  |  |

Фиг. 10B

|           | FR 1                                                               |    |    |    |    | CDR 1 |  |  |  |  | FR 2 |  |  |  |  | CDR 2 |  |  |  |  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|-------|--|--|--|--|------|--|--|--|--|-------|--|--|--|--|
|           | 10                                                                 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60    |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM1     | -GHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTSYGFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM24    | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTSYGFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM11    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTSYGFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8A253     | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC131 * | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC13 *  | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC88    | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC134 * | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC26 *  | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC3     | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC40    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM13    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC22    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM12    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8A275     | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC116   | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC53    | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC2     | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC30 *  | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM26    | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFNEFVIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM20    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC18    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC182 * | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ANC41    | QGOLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |
| 8ABM27    | QGHLVQSGGGGKPKGTSVTISCLASEYTFTEFTIHWIRQAPGGGGLNLG-LIKRSGRLMTAYNFQD |    |    |    |    |       |  |  |  |  |      |  |  |  |  |       |  |  |  |  |



Фиг. 10С

