

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293072** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.27

(51) Int. Cl. *A61K 39/12* (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.27

(54) БИБЛИОТЕКИ ВАРИАНТНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ КОРОНАВИРУСА

(31) 63/016,254; 63/034,896; 63/069,665;
63/073,362; 63/104,465; 63/115,568

(32) 2020.04.27; 2020.06.04; 2020.08.24;
2020.09.01; 2020.10.22; 2020.11.18

(33) US

(86) PCT/US2021/029486

(87) WO 2021/222316 2021.11.04

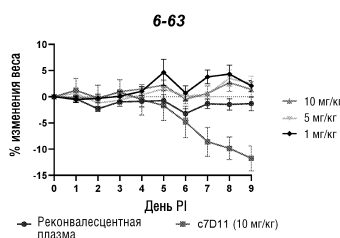
(88) 2021.12.09

(71) Заявитель:
**ТВИСТ БАЙОСАЙЕНС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:
Саго Аарон, Лю Цян, Юань Том (US)

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

(57) В изобретении предложены способы и композиции, относящиеся к библиотекам оптимизированных антител, содержащих нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, содержащее модифицированные последовательности. Библиотеки, описанные в настоящем документе, содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела против SARS-CoV-2 или ACE2. Далее в настоящем документе описаны белковые библиотеки, созданные при трансляции библиотек нуклеиновых кислот. Кроме того, в настоящем документе описаны библиотеки клеток, экспрессирующие библиотеки разнообразных нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе.



A1

202293072

202293072

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576503EA/019

БИБЛИОТЕКИ ВАРИАНТНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ КОРОНАВИРУСА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 63/115568, поданной 18 ноября 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/104465, поданной 22 октября 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/073362, поданной 1 сентября 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/069665, поданной 24 августа 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/034896, поданной 4 июня 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/016254, поданной 27 апреля 2020 г., каждая из которых полностью включена посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Коронавирусы, такие как тяжелый острый респираторный коронавирус 2 (SARS-CoV-2), могут вызывать тяжелые респираторные заболевания. Для лечения и профилактики вирусной инфекции, вызванной такими коронавирусами, как SARS-CoV-2, необходима терапия. Антитела обладают способностью связываться с высокой специфичностью и аффинностью к биологическим мишеням. Однако разработка терапевтических антител является сложной задачей из-за баланса иммунологических эффектов с эффективностью. Таким образом, существует необходимость в разработке композиций и способов оптимизации свойств антител с целью разработки эффективных способов лечения коронавирусных инфекций.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПО ССЫЛКЕ

[0003] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

[0004] В настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, содержащие: множество последовательностей, которые при трансляции кодируют антитела или фрагменты антител, которые связываются с белком SARS-CoV-2 или ACE2, где каждая из последовательностей содержит заданное количество вариантов в пределах CDR относительно входной последовательности, кодирующей антитело, и где библиотека содержит по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых антитела или фрагменты антител связываются с шиповидным гликопротеином, мембранным белком, оболочечным белком, нуклеокапсидным белком или их комбинациями SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых антитела или фрагменты антител связываются с шиповидным гликопротеином. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых антитела

или фрагменты антител связываются с рецептор-связывающим доменом шиповидного гликопротеина. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых библиотека содержит по меньшей мере 100000 вариантов последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере некоторые из последовательностей кодируют легкую цепь антитела. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере некоторые из последовательностей кодируют тяжелую цепь антитела. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых каждая последовательность из множества последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых каждая последовательность из множества последовательностей содержит по меньшей мере два варианта в CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере один из вариантов присутствует по меньшей мере у двух индивидуумов. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере один из вариантов присутствует по меньшей мере у трех индивидуумов. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 5 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 25 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 50 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых каждая последовательность из множества последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно последовательности зародышевой линии входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых CDR представляет собой CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых CDR представляет собой CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющее по меньшей

мере в 70 раз более высокую аффинность связывания, чем входная последовательность. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 50 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 25 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 10 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 5 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, где библиотека кодирует последовательность CDR любой из SEQ ID NO: 1-921, 1047-1208, 1263-1436, 1495-1917 или 2059-2598.

[0005] В настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, содержащие: множество последовательностей, которые при трансляции кодируют антитела или фрагменты антител, которые связываются с коронавирусом или рецептором коронавируса, где каждая из последовательностей содержит заданное количество вариантов в пределах CDR относительно входной последовательности, кодирующей антитело, и где библиотека содержит по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых коронавирус представляет собой SARS-CoV, MERS-CoV, CoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, или HCoV-HKU1. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых рецептором коронавируса является ACE2 или дипептидилпептидаза 4 (DPP4). Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых библиотека содержит по меньшей мере 100000 вариантов последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере некоторые из последовательностей кодируют легкую цепь антитела. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере некоторые из последовательностей кодируют тяжелую цепь антитела. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых каждая последовательность из множества последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых каждая последовательность из множества последовательностей содержит по меньшей мере два варианта в CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере один из вариантов присутствует по

меньшей мере у двух индивидуумов. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере один из вариантов присутствует по меньшей мере у трех индивидуумов. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 5 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 25 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 50 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых каждая последовательность из множества последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно последовательности зародышевой линии входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых CDR представляет собой CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых CDR представляет собой CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющее по меньшей мере в 70 раз более высокую аффинность связывания, чем входная последовательность. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 50 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 25 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 10 нМ. Кроме того, в настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых по меньшей мере одна последовательность, которая при трансляции кодирует антитело или фрагмент антитела, имеющие K_D меньше чем 5 нМ.

[0006] В настоящем документе предложены антитела, где антитело содержит последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-2668.

[0007] В настоящем документе предложены антитела, где антитело содержит последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:

1-2668; и где антитело представляет собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело, привитое антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, синтетическое антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечное антитело, фрагмент Fab, фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fd, фрагмент Fv, однодоменное антитело, изолированная определяющая комплементарность область (CDR), диатело, фрагмент антитела, состоящий из единственного мономерного переменного домена, дисульфид-связанные Fv (sdFv), интратело, антиидиотипическое (анти-Id) антитело или его антигенсвязывающие фрагменты ab.

[0008] В настоящем документе предложены способы лечения инфекции SARS-CoV-2, включающие введение антитела, описанного в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 1 неделю перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 1 месяц перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 5 месяцев перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят самое большее примерно через 24 часа после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят самое большее примерно через 1 неделю после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят самое большее примерно через 1 месяц после воздействия SARS-CoV-2.

[0009] В настоящем документе предложены способы лечения индивидуума с инфекцией SARS-CoV-2 антителом, описанным в настоящем документе включающий: (a) получая или получив образец от индивидуума; (b) выполняя или выполнив анализ уровня экспрессии в образце для определения уровней экспрессии антител против SARS-CoV-2; и (c) если образец имеет уровень экспрессии антител против SARS-CoV-2, то введение индивидууму антитела, описанного в настоящем документе, тем самым излечивая инфекцию SARS-CoV-2.

[0010] В настоящем документе предложены способы оптимизации антитела, включающие: (a) предоставление множества полинуклеотидных последовательностей, кодирующих антитело или фрагмент антитела, где антитело или фрагмент антитела получены от субъекта, имеющего SARS-CoV-2; (b) создание библиотеки нуклеиновых кислот, содержащей множество последовательностей, которые при трансляции кодируют антитела или фрагменты антител, которые связывают белок SARS-CoV-2 или ACE2, где каждая из последовательностей содержит заданное количество вариантов CDR относительно входной последовательности, которая кодирует антитело; где библиотека содержит по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей; и (c) синтез по меньшей

мере 50000 вариантов последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где библиотека антител содержит по меньшей мере 100000 последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где способ дополнительно включает обогащение подмножества вариантных последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где способ дополнительно включает экспрессию антитела или фрагментов антител, соответствующих вариантным последовательностям. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где полинуклеотидная последовательность представляет собой последовательность мышинового, человеческого или химерного антитела. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где каждая последовательность из множества вариантных последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где каждая последовательность из множества вариантных последовательностей содержит по меньшей мере два варианта в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 5 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 25 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 50 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где каждая последовательность содержит по меньшей мере один вариант в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно последовательности зародышевой линии входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где библиотека нуклеиновых кислот имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере 10^{10} последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где библиотека нуклеиновых кислот имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере 10^{12} последовательностей.

[0011] В настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где VL содержит определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена любой из SEQ ID NO: 151-165, 241-255, 331-357 и 547-575; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена любой из SEQ ID NO: 166-180, 256-270, 358-384 и 576-604; (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена

[illegible]

[illegible]

[0012] В настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, содержащие вариабельный домен, область тяжелой цепи (VH), где VH содержит определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена любой из SEQ ID NO: 1-50, 779-919, 1344-1523 и 2381-2452; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена любой из SEQ ID NO: 51-100, 920-1061, 1524-1703 и 2453-2524; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена любой из SEQ ID NO: 101-150, 1062-1202, 1704-1883 и 2525-2596. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1414; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1594; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1774. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1447; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1627; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1807. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1474; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1654; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1834. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1344; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1524; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1704. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1363; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1543; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1723. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1487; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1667; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1847. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 780; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 921; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1063. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 782; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 923; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1065. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a)

аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 39; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 89; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 139. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 832; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 973; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1115. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 869; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1010; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1152. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 889; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1030; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1172. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 908; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1049; и (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1191.

[0013] В настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 493-519 и 721-749, и где VL содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 520-546 и 750-778.

[0014] В настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1884-2063, 2302-2380 и 2597-2668. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1954. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1987. Кроме того, в настоящем документе предложены антитела или фрагменты антител, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 2014.

[0015] В настоящем документе предложены антитела, где антитело содержит последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-2668; и

где антитело представляет собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело, привитое антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, синтетическое антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечное антитело, фрагмент Fab, фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fd, фрагмент Fv, однодоменное антитело, изолированная определяющая комплементарность область (CDR), диатело, фрагмент антитела, состоящий из единственного мономерного переменного домена, дисульфид-связанные Fv (sdFv), интратело, антиидиотипическое (анти-Id) антитело или его антигенсвязывающие фрагменты ab.

[0016] В настоящем документе предложены композиции нуклеиновых кислот, содержащие: а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен, область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 493-519 и 721-749; б) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен, область легкой цепи (VL) по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 520-546 и 750-778; и эксципиент.

[0017] В настоящем документе предложены композиции нуклеиновых кислот, содержащие: а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен, область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1884-2063, 2302-2380 и 2597-2668; и б) эксципиент. Кроме того, в настоящем документе предложены композиции нуклеиновых кислот, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1954. Кроме того, в настоящем документе предложены композиции нуклеиновых кислот, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1987. Кроме того, в настоящем документе предложены композиции нуклеиновых кислот, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 2014.

[0018] В настоящем документе предложены способы лечения инфекции SARS-CoV-2, включающий введение антитела или фрагмента антитела, описанных в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 1 неделю перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 1 месяц перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 5 месяцев перед воздействием SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят самое большее примерно через 24 часа после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем

документе предложены способы, где антитело вводят самое большее примерно через 1 неделю после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где антитело вводят самое большее примерно через 1 месяц после воздействия SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения индивидуума с инфекцией SARS-CoV-2 антителом или фрагментом антитела, описанных в настоящем документе, включающий: а) получая или получив образец от индивидуума; б) выполняя или выполнив анализ уровня экспрессии в образце для определения уровней экспрессии антител против SARS-CoV-2; и если образец имеет уровень экспрессии антител против SARS-CoV-2, то введение индивидууму антитела или фрагмента антитела описанных в настоящем документе, тем самым излечивая инфекцию SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы оптимизации антитела, включающие: а) предоставление множества полинуклеотидных последовательностей, кодирующих антитело или фрагмент антитела, где антитело или фрагмент антитела получены от субъекта, имеющего SARS-CoV-2; б) создание библиотеки нуклеиновых кислот, содержащей множество последовательностей, которые при трансляции кодируют антитела или фрагменты антител, которые связывают белок SARS-CoV-2 или ACE2, где каждая из последовательностей содержит заданное количество вариантов CDR относительно входной последовательности, которая кодирует антитело; где библиотека содержит по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей; и с) синтез по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где библиотека антител содержит по меньшей мере 100000 последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где способ дополнительно включает обогащение подмножества вариантных последовательностей. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где способ дополнительно включает экспрессию антитела или фрагментов антител, соответствующих вариантным последовательностям. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где полинуклеотидная последовательность представляет собой последовательность мышинового, человеческого или химерного антитела. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где каждая последовательность из множества вариантных последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где каждая последовательность из множества вариантных последовательностей содержит по меньшей мере два варианта в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 5 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 25 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности.

Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 50 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где каждая последовательность содержит по меньшей мере один вариант в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно последовательности зародышевой линии входной последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где библиотека нуклеиновых кислот имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере 10^{10} последовательности. Кроме того, в настоящем документе предложены способы, где библиотека нуклеиновых кислот имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере 10^{12} последовательности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0019] На **фигуре 1** показан рабочий процесс оптимизации антител.

[0020] На **фигуре 2** представлена схема стадий, демонстрирующая пример рабочего процесса синтеза генов, описанных в настоящем документе.

[0021] На **фигуре 3** проиллюстрирован пример компьютерной системы.

[0022] На **фигуре 4** представлена блок-схема, иллюстрирующая архитектуру компьютерной системы.

[0023] На **фигуре 5** представлена схема, демонстрирующая сеть, сконфигурированную для объединения ряда компьютерных систем, ряда сотовых телефонов и помощников по работе с персональными данными, а также сетевого хранилища (NAS).

[0024] На **фигуре 6** представлена блок-схема многопроцессорной компьютерной системы с совместно используемым пространством виртуальной адресной памяти.

[0025] На **фигуре 7** представлена схема рабочего процесса пэннинга.

[0026] На **фигурах 8A-8B** представлены графики данных пэннинга раунда 4 для антитела 1.

[0027] На **фигурах 8C-8D** представлены графики данных пэннинга раунда 4 для антитела 2.

[0028] На **фигурах 9A-9B** представлены графики данных пэннинга раунда 4 для антитела 3.

[0029] На **фигурах 9C-9D** представлены графики данных пэннинга раунда 4 для антитела 4.

[0030] На **фигуре 10** показаны графики связывания ACE2 с антителами к вариантам SARS-CoV-2.

[0031] На **фигурах 11A-11B** представлены графики данных аффинности для вариантных антител к SARS-CoV-2.

[0032] На **фигурах 12A-12C** представлены графики данных аффинности для вариантных антител к ACE2.

[0033] На **фигуре 13** представлен график связывания вариантных антител к SARS-CoV-2 с белком S1.

[0034] На **фигурах 14** представлен график связывания вариантов 4-23 в клетках VERO E6.

[0035] На **фигурах 15A-15C** представлены графики связывания вариантных антител в клетках VERO E6.

[0036] На **фигуре 15D** представлен график данных S1 RBD ингибитора ACE2 ELISA.

[0037] На **фигуре 16A-16B** представлены графики конкурентных ELISA для SARS-CoV-2 и ACE2.

[0038] На **фигуре 17A** представлен график конкурентных ELISA для SARS-CoV-2 и ACE2 из первого набора.

[0039] На **фигуре 17B** представлен график конкурентных ELISA для SARS-CoV-2 и ACE2 из первого набора, показывающий варианты антитела к SARS-CoV-2.

[0040] На **фигурах 18A-18B** представлены графики из первого набора (**ФИГ. 18A**) и второго набора (**ФИГ. 18B**), показывающие варианты антитела к ACE2.

[0041] На **фигурах 18C-18D** представлены графики вариантных антител к SARS-CoV-2 в анализах нейтрализации.

[0042] На **фигуре 19** представлен график ингибиторов анти-ACE2.

[0043] На **фигуре 20** представлен график ингибирования SARS-CoV-2 и ACE2.

[0044] На **фигурах 21A-21D** представлены графики вариантных антител к SARS-CoV-2 при ингибировании VERO E6, измеренном с помощью FACS.

[0045] На **фигурах 22A-22B** представлены графики вариантных антител к SARS-CoV-2 при ингибировании VERO E6, измеренном с помощью FACS в сравнении с CR3022.

[0046] На **фигурах 22C-22D** представлены графики аффинности вариантных антител к SARS-CoV-2, определенные путем покрытия планшетов для ELISA шиповидным гликопротеином S1 SARS-CoV-2 (**ФИГ. 22C**) или тримером белка S (**ФИГ. 22D**).

[0047] На **фигуре 22E** представлен график средней интенсивности флуоресценции (MFI), построенный для каждого разведения вариантного антитела к SARS-CoV-2.

[0048] На **фигуре 23** представлено изображение анализа bluDiagnostics CR3022 и варианта 2-6.

[0049] На **фигурах 24A-24B** представлены графики данных фагового ELISA по данным пэннинга для антитела 5 (**ФИГ. 24A**) и антитела 6 (**ФИГ. 24B**).

[0050] На **фигурах 25A-25H** представлены графики фагового ELISA для вариантов антитела 5.

[0051] На **фигурах 26A-26J** представлены графики фагового ELISA для вариантов антитела 6.

[0052] На **фигурах 27A-27B** представлены графики фагового ELISA для выбранных вариантов антитела 6.

[0053] На **фигурах 28A-28F** представлены графики фагового ELISA для вариантов антитела 5 с использованием концентраций антител 1 нМ и 0,1 нМ.

[0054] На **фигурах 29A-29J** представлены графики фагового ELISA для вариантов антитела 6 с использованием концентраций антител 1 нМ и 0,1 нМ.

[0055] На **фигурах 30A-30C** представлены графики средней интенсивности флуоресценции (MFI), построенный для каждого разведения вариантного антитела к SARS-CoV-2.

[0056] На **фигурах 31A-31B** представлены графики кинетики антител для вариантов 2-5, 2-2 и 2-6 (**ФИГ. 31A**) и вариантов 1-12, 1-42, 1-20 и 1-19 (**ФИГ. 31B**).

[0057] На **фигуре 31C** представлен график процента нейтрализации для вариантов 1-12, 1-42 и 1-20.

[0058] На **фигуре 31D** представлен график процента нейтрализации для вариантов 1-12, 1-42 и 1-20 с использованием живого вируса.

[0059] На **фигуре 32** представлен график активности ACE в присутствии вариантных антител к ACE2.

[0060] На **фигурах 33A-33D** представлены графики вариантных антител, нейтрализующих живой вирус.

[0061] На **фигуре 33E** представлен график вариантных антител, нейтрализующих живой вирус FRNT.

[0062] На **фигурах 33F-33I** показаны данные вариантных антител, нейтрализующих живой вирус PRNT.

[0063] На **фигуре 34A** показан график изменения массы в процентах (ось Y) в зависимости от дня после инъекции (PI, ось X) для положительного контроля реконвалесцентной плазмы и отрицательного контроля Mab c7d11.

[0064] На **фигуре 34B** показан график изменения массы в процентах (ось Y) в зависимости от дня после инъекции (PI, ось X) для вариантного антитела 6-63.

[0065] На **фигуре 34C** показан график изменения массы в процентах (ось Y) в зависимости от дня после инъекции (PI, ось X) для вариантного антитела 6-3.

[0066] На **фигуре 34D** показан график изменения массы в процентах (ось Y) в зависимости от дня после инъекции (PI, ось X) для вариантного антитела 6-36.

[0067] На **фигуре 34E** показаны графики процентного изменения массы (ось Y) в зависимости от дня после инъекции (PI, ось X) в зависимости от дозы.

[0068] На **фигуре 34F** показаны графики процентного изменения массы (ось Y) в зависимости от дня после инъекции (PI, ось X) в зависимости от дозы для вариантных антител 2-3, 2-63 и 1-20.

[0069] На **фигуре 34G** показан график данных анализа бляшек для обнаружения инфекционного вируса в легких на 9-й день. Указанные антитела вводили в день -1. Легкие отбирали на 9-й день, правую долю гомогенизировали, осветляли и супернатанты определяли количественно путем титрования бляшек. Значения для отдельных хомяков показаны в виде символов. Белые символы означают, что инфекционный вирус не обнаружен. Среднее геометрическое PFU/грамм показано в виде столбцов. Предел анализа показан пунктирной линией.

[0070] На **фигуре 34H** показан график данных гибридизации *in situ* (ISH) для обнаружения инфицированных клеток в легких на 9-й день. Указанные антитела вводили в день -1. Анализировали по три животных на группу. Значения для отдельных хомяков показаны в виде символов. Средние баллы ISH показаны в виде столбцов.

[0071] На **фигуре 34I** показан график данных кумулятивных показателей воспаления и отека для легких на 9-й день. Указанные антитела вводили в день -1. Анализировали по три животных на группу. Совокупные баллы патологии для отдельных хомяков показаны в виде символов. Средние баллы показаны в виде полос.

[0072] На **фигуре 35** показан пример последовательности мембранного гликопротеинового конструктора SARS-CoV-2.

[0073] На **фигурах 36A-36D** показаны графики связывания вариантных антител к мембранным гликопротеинам.

[0074] На **фигуре 37A-37B** показаны графики анализов ELISA вариантных антител к мембранным гликопротеинам.

[0075] На **фигурах 38A-38J** показаны графики данных титрования FACS для вариантных антител к мембранным гликопротеинам.

[0076] На **фигурах 39A-39B** показаны графики аффинности связывания и связывания для вариантных антител к мембранным гликопротеинам.

[0077] На **фигурах 40A-40D** показаны графики проточного титрования для пула и одиночного пула НЕК для антител к мембранному белку.

[0078] На **фигуре 41A** показан график положительного контроля rAb в анализе нейтрализации.

[0079] На **фигуре 41B** показан график нейтрализации антител 6-63, 6-3 и 1-12 в штамме VSV-SARS B.135.

[0080] На **фигуре 42A** показан график положительного контроля в анализе нейтрализации.

[0081] На **фигурах 42B-42C** показаны графики нейтрализации антителами, описанными в настоящем документе.

[0082] На **фигуре 43A** показаны графики изменения массы. Животных подвергали иммуносупрессии, а затем подвергали воздействию вируса SARS-CoV-2, штамм WA1, в день 0. На верхнем графике показаны данные контрольной группы, получавшей коктейль в день -1 (D-1, группа A). Группа была с ослабленным иммунитетом, но не подвергалась воздействию вируса (CYP контроль, группа I). Отрицательный контроль представляет собой моноклональный IgG (группа H). Коктейль вводили в указанный день после воздействия (группы B-G; средний и нижний графики). Стрелки указывают на день введения антител. Символы означают $\pm$ SEM. Статистические различия площади под кривой (AOC) показаны справа от каждой линии. * обозначает значение $p < 0,05$, ns=не значимо.

[0083] На **фигуре 43B** показан график данных **ФИГ. 43A**, построенных на одном графике.

[0084] На **фигуре 43C** показан график инфекционного вируса в легких на 14-й день. Анализы бляшек проводили на гомогенатах легких на 14-й день. Рассчитывали и наносили на график единицы образования бляшек (PFU) на грамм ткани. Предел анализа показан пунктирной линией. Столбцы представляют среднее геометрическое для каждой группы. ID группы указан в скобках. Белые символы означают, что инфекционный вирус не обнаружен. CYP=циклофосфамид; Neg=отрицательный; Cont=контроль.

[0085] На **фигуре 43D** показан график инфекционного вируса в легких необработанных контрольных хомячков. Животных, получавших CYP, подвергали воздействию 1000 pfu вируса интраназальным путем в день 0. Группы из четырех животных подвергали эвтаназии и собирали легкие в указанные дни. Нанесены единицы образования бляшек (PFU) на грамм легочной ткани. Показаны средние геометрические титры и стандартное отклонение.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0086] В настоящем описании используются, если не указано иное, традиционные методы молекулярной биологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно интерпретируется специалистом в данной области техники.

[0087] Определения

[0088] В данном описании различные варианты осуществления изобретения представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона предназначено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема любых вариантов осуществления изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона с точностью до десятых долей нижнего предела, если из контекста явно не следует иное. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, должно рассматриваться как имеющее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д. а также отдельные значения в этом диапазоне, например, 1,1, 2, 2,3, 5 и 5,9. Это применимо независимо от широты диапазона. Верхний и нижний пределы этих промежуточных диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны, и они также охватываются изобретением с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. В тех случаях, когда указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие один или оба из этих включенных пределов, также включены в изобретение, если из контекста явно не следует иное.

[0089] Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения какого-либо варианта осуществления изобретения. Как используется в настоящем документе, формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Кроме того, следует

понимать, что термины «содержит» и/или «содержащий» при использовании в данном описании определяют наличие заявленных признаков, целых чисел, стадий, процессов, элементов и/или компонентов, но не исключают наличия или добавление одного или нескольких других признаков, целых чисел, стадий, процессов, элементов, компонентов и/или их групп. Как используется в настоящем документе, термин «и/или» включает любые и все комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов.

[0090] Если специально не указано или не очевидно из контекста, как используется в настоящем документе, термин «около» в отношении числа или диапазона чисел понимается как означающий указанное количество и числа $\pm 10\%$ от них или на 10% ниже нижнего указанного предела и на 10% выше указанного верхнего предела для значений, указанных для диапазона.

[0091] Если специально не указано иное, как используется в настоящем документе, термин «нуклеиновая кислота» включает двух- или трехцепочечные нуклеиновые кислоты, а также одноцепочечные молекулы. В двух- или трехцепочечных нуклеиновых кислотах цепи нуклеиновой кислоты не обязательно должны быть созкстенсивными (то есть двухцепочечная нуклеиновая кислота не обязательно должна быть двухцепочечной по всей длине обеих цепей). Последовательности нуклеиновых кислот, если они предоставлены, перечислены в направлении от 5' к 3', если не указано иное. Описанные в настоящем документе способы обеспечивают получение выделенных нуклеиновых кислот. Описанные в настоящем документе способы дополнительно обеспечивают получение выделенных и очищенных нуклеиновых кислот. «Нуклеиновая кислота», как упоминается в данном документе, может содержать в длину по меньшей мере 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или более 200 оснований. Кроме того, в настоящем документе предложены способы синтеза любого количества полипептидных сегментов, кодирующих нуклеотидные последовательности, включая последовательности, кодирующие нерибосомные пептиды (NRP), последовательности, кодирующие модули нерибосомных пептид-синтетаз (NRPS) и синтетические варианты, полипептидные сегменты других модульных белков, таких как антитела, полипептидные сегменты из других белковых семейств, включая не кодирующие DNA или RNA, такие как регуляторные последовательности, например, промоторы, транскрипционные факторы, энхансеры, siRNA, shRNA, RNAi, miRNA, малая ядрышковая RNA, полученная из microRNA, или любые представляющие интерес функциональные или структурные единицы DNA или RNA. Ниже приведены неограничивающие примеры полинуклеотидов: кодирующие или не кодирующие области гена или фрагмента гена, межгенная DNA, локус(локусы), определенный в результате анализа сцепления, экзоны, интроны, матричная RNA (mRNA), транспортная RNA, рибосомальная RNA, короткая интерферирующая RNA (siRNA), короткошпилечная RNA (shRNA), микро-RNA (miRNA), малая ядрышковая RNA, рибозимы, комплементарная DNA (cDNA), являющаяся DNA-представленностью mRNA, обычно получаемая путем обратной транскрипции матричной RNA (mRNA) или путем

амплификации; молекулы DNA, полученные синтетическим путем или путем амплификации, геномная DNA, рекомбинантные полинуклеотиды, разветвленные полинуклеотиды, плазмиды, векторы, выделенная DNA любой последовательности, выделенная RNA любой последовательности, зонды нуклеиновых кислот и праймеры. cDNA, кодирующая указанный в настоящем документе ген или фрагмент гена, может содержать по меньшей мере одну область, кодирующую экзонные последовательности без промежуточной интронной последовательности в геномной эквивалентной последовательности. cDNA, описанная в настоящем документе, может быть получена путем синтеза de novo.

[0092] Библиотека оптимизации антител для коронавируса

[0093] В настоящем документе предложены способы, композиции и системы для оптимизации антител к коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела оптимизированы для SARS-CoV, MERS-CoV, CoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 или HCoV-HKU1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела оптимизированы для SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела оптимизированы для рецептора, который связывается с коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления изобретения рецептором коронавируса является ACE2 или дипептидилпептидаза 4 (DPP4). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела оптимизированы на основе взаимодействий между коронавирусом и рецептором, который связывает коронавирус. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела оптимизированы для ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела оптимизированы на основе взаимодействия между SARS-CoV-2 и ACE2.

[0094] Антитела в некоторых случаях оптимизируются путем создания библиотек in-silico, содержащих варианты последовательности исходной последовательности антитела (**ФИГ. 1**). Входные последовательности **100** в некоторых случаях модифицируют in silico **102** с помощью одной или нескольких мутаций или вариантов для создания библиотек оптимизированных последовательностей **103**. В некоторых случаях такие библиотеки синтезируют, клонируют в векторы экспрессии, а продукты трансляции (антитела) оценивают на активность. В некоторых случаях фрагменты последовательностей синтезируются и впоследствии собираются. В некоторых случаях для отображения и обогащения желаемыми антителами, например, при фаговом отображении, используются векторы экспрессии. Давление отбора, используемое во время обогащения, в некоторых случаях включает, но этим не ограничивается, аффинность связывания, токсичность, иммунологическую толерантность, стабильность, конкуренцию рецептор-лиганд или способность к развитию. Такие векторы экспрессии позволяют отбирать антитела со специфическими свойствами («пэннинг»), а последующее размножение или амплификация таких последовательностей обогащает библиотеку этими последовательностями. Раунды пэннинга могут повторяться любое количество раз, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более чем 7 раундов. Секвенирование в одном или нескольких раундах в некоторых случаях

используется для определения того, какие последовательности **105** были обогащены в библиотеке.

[0095] В настоящем документе описаны способы и системы проектирования библиотек *in-silico*. Например, в качестве входных данных используется последовательность антитела или фрагмента антитела. В некоторых случаях последовательность антител, используемая в качестве исходных данных, представляет собой последовательность антител или фрагментов антител, которые связывают SARS-CoV-2. В некоторых случаях вход представляет собой последовательность антитела или фрагмента антитела, которая связывает белок SARS-CoV-2. В некоторых случаях белок представляет собой шиповидный гликопротеин, мембранный белок, оболочечный белок, нуклеокапсидный белок или их комбинации. В некоторых случаях белок представляет собой шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2. В некоторых случаях белок представляет собой рецептор-связывающий домен SARS-CoV-2. В некоторых случаях входная последовательность представляет собой последовательность антитела или фрагмента антитела, которая связывает ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). В некоторых случаях входная последовательность представляет собой последовательность антитела или фрагмента антитела, которая связывает внеклеточный домен ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2).

[0096] База данных **102**, содержащая известные мутации или варианты одного или нескольких вирусов, запрашивается **101**, и создается библиотека **103** последовательностей, содержащих комбинации этих мутаций или вариантов. В некоторых случаях база данных содержит известные мутации или варианты SARS-CoV-подобных коронавирусов, SARS-CoV-2, SARS-CoV или их комбинации. В некоторых случаях база данных содержит известные мутации или варианты спайкового белка SARS-CoV-подобных коронавирусов, SARS-CoV-2, SARS-CoV или их комбинации. В некоторых случаях база данных содержит известные мутации или варианты рецептор-связывающего домена SARS-CoV-подобных коронавирусов, SARS-CoV-2, SARS-CoV или их комбинации. В некоторых случаях база данных содержит мутации или варианты белка SARS-CoV-подобных коронавирусов, SARS-CoV-2, SARS-CoV или их комбинации, которые связываются с ACE2.

[0097] В некоторых случаях входная последовательность представляет собой последовательность тяжелой цепи антитела или фрагмента, которая связывает SARS-CoV-подобные коронавирусы, SARS-CoV-2, SARS-CoV или их комбинации. В некоторых случаях входная последовательность представляет собой последовательность легкой цепи антитела или фрагмента, которая связывает SARS-CoV-подобные коронавирусы, SARS-CoV-2, SARS-CoV или их комбинации. В некоторых случаях последовательность тяжелой цепи содержит переменные области CDR. В некоторых случаях последовательность легкой цепи содержит переменные области CDR. В некоторых случаях известные мутации или варианты CDR используются для построения библиотеки последовательностей. Фильтры **104**, или критерии исключения, используются в некоторых случаях для выбора определенных типов вариантов членов библиотеки

последовательностей. Например, последовательности, имеющие мутацию или вариант, добавляются, если минимальное количество организмов в базе данных имеет мутацию или вариант. В некоторых случаях для включения в базу данных указываются дополнительные CDR. В некоторых случаях определенные мутации или варианты или комбинации мутаций или вариантов исключаются из библиотеки (например, известные иммуногенные сайты, структурные сайты и т. д.). В некоторых случаях определенные сайты во входной последовательности систематически заменены гистидином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой или их комбинациями. В некоторых случаях указано максимальное или минимальное количество мутаций или вариантов, разрешенных для каждой области антитела. Мутации или варианты в некоторых случаях описаны относительно входной последовательности или соответствующей последовательности зародышевой линии входной последовательности. Например, последовательности, созданные оптимизацией, содержат по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 мутаций или вариантов относительно входной последовательности. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или не более чем 18 мутаций или вариантов относительно входной последовательности. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или около 18 мутаций или вариантов относительно входной последовательности. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности в первой области CDR. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности во второй области CDR. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности в третьей области CDR. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности в первой области CDR тяжелой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности во второй области CDR тяжелой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности в третьей области CDR тяжелой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности в первой области CDR легкой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности во второй области CDR легкой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов относительно входной последовательности в третьей области CDR легкой цепи. В некоторых случаях

первая область CDR представляет собой CDR1. В некоторых случаях вторая область CDR представляет собой CDR2. В некоторых случаях третья область CDR представляет собой CDR3. Библиотеки антител *in-silico* в некоторых случаях синтезируют, собирают и обогащают желаемыми последовательностями.

[0098] Для создания последовательностей в библиотеке также могут быть модифицированы последовательности зародышевой линии, соответствующие входной последовательности. Например, последовательности, созданные способами оптимизации, описанными в настоящем документе, содержат по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или не более чем 18 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или около 18 мутаций или вариантов относительно последовательности зародышевой линии.

[0099] В настоящем документе предложены способы, системы и композиции для оптимизации антител, где входная последовательность содержит мутации или варианты в области антитела. Примеры областей антитела включают, но этим не ограничиваются, определяющую комплементарность область (CDR), переменный домен или константный домен. В некоторых случаях CDR представляет собой CDR1, CDR2 или CDR3. В некоторых случаях CDR представляет собой домен тяжелой цепи, включая, но этим не ограничиваясь, CDRH1, CDRH2 и CDRH3. В некоторых случаях CDR представляет собой домен легкой цепи, включая, но этим не ограничиваясь, CDRL1, CDRL2 и CDRL3. В некоторых случаях переменный домен представляет собой переменный домен легкой цепи (VL) или переменный домен тяжелой цепи (VH). В некоторых случаях домен VL содержит каппа- или лямбда-цепи. В некоторых случаях константный домен представляет собой константный домен легкой цепи (CL) или константный домен тяжелой цепи (CH). В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии в первой области CDR. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии во второй области CDR. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии в третьей области CDR. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии в первой области CDR тяжелой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии во второй области CDR тяжелой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов

последовательности зародышевой линии в третьей области CDR тяжелой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии в первой области CDR легкой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии во второй области CDR легкой цепи. В некоторых случаях последовательности, созданные оптимизацией, содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии в третьей области CDR легкой цепи. В некоторых случаях первая область CDR представляет собой CDR1. В некоторых случаях вторая область CDR представляет собой CDR2. В некоторых случаях третья область CDR представляет собой CDR3.

[00100] Библиотеки VHH

[00101] В настоящем документе предложены способы, композиции и системы для получения антител или фрагментов антител. В некоторых случаях антитела или фрагменты антител представляют собой однодоменные антитела. Способы, композиции и системы, описанные в настоящем документе для оптимизации антител, включают подход, основанный на соотношении вариантов, который отражает природное разнообразие последовательностей антител. В некоторых случаях библиотеки оптимизированных антител содержат вариантные последовательности антител. В некоторых случаях конструируют вариантные последовательности антител, содержащие вариантные участки CDR. В некоторых случаях вариантные последовательности антител, содержащие вариантные участки CDR, создают путем перетасовки природных последовательностей CDR в каркасе ламы, гуманизированном или химерном каркасе. В некоторых случаях такие библиотеки синтезируют, клонируют в векторы экспрессии, а продукты трансляции (антитела) оценивают на активность. В некоторых случаях фрагменты последовательностей синтезируются и впоследствии собираются. В некоторых случаях для отображения и обогащения желаемыми антителами, например, при фаговом отображении, используются векторы экспрессии. В некоторых случаях фаговый вектор представляет собой фагемидный вектор Fab. Давление отбора, используемое во время обогащения, в некоторых случаях включает, но этим не ограничивается, аффинность связывания, токсичность, иммунологическую толерантность, стабильность, конкуренцию рецептор-лиганд или способность к развитию. Такие векторы экспрессии позволяют отбирать антитела со специфическими свойствами («пэннинг»), а последующее размножение или амплификация таких последовательностей обогащает библиотеку этими последовательностями. Раунды пэннинга могут повторяться любое количество раз, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более чем 7 раундов. В некоторых случаях каждый раунд пэннинга включает несколько промывок. В некоторых случаях каждый раунд пэннинга включает по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 промывок.

[00102] В настоящем документе описаны способы и системы проектирования библиотек in-silico. Библиотеки, описанные в настоящем документе, в некоторых случаях

созданы на основе базы данных, содержащей множество последовательностей антител. В некоторых случаях база данных содержит множество вариантных последовательностей антител против различных мишеней. В некоторых случаях база данных содержит по меньшей мере 100, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 или более чем 5000 последовательностей антител. Примером базы данных является база данных iCAN. В некоторых случаях база данных содержит последовательности рецепторов наивных В-клеток и В-клеток памяти. В некоторых случаях последовательности рецепторов наивных В-клеток и В-клеток памяти представляют собой последовательности человека, мыши или примата. В некоторых случаях последовательности рецепторов наивных В-клеток и В-клеток памяти представляют собой последовательности человека. В некоторых случаях базу данных анализируют на наличие специфических вариаций положений. В некоторых случаях антитела, описанные в настоящем документе, содержат позиционно-специфические вариации в областях CDR. В некоторых случаях области CDR содержат несколько сайтов для вариаций.

[00103] В настоящем документе описаны библиотеки, содержащие вариации в области CDR. В некоторых случаях CDR представляет собой CDR1, CDR2 или CDR3 варибельной тяжелой цепи. В некоторых случаях CDR представляет собой CDR1, CDR2 или CDR3 варибельной легкой цепи. В некоторых случаях библиотеки содержат несколько вариантов, кодирующих CDR1, CDR2 или CDR3. В некоторых случаях библиотеки, описанные в настоящем документе, кодируют по меньшей мере 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 или более чем 5000 последовательностей CDR1. В некоторых случаях библиотеки, описанные в настоящем документе, кодируют по меньшей мере 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 или более чем 5000 последовательностей CDR2. В некоторых случаях библиотеки, описанные в настоящем документе, кодируют по меньшей мере 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 или более чем 5000 последовательностей CDR3. Библиотеки антител *in-silico* в некоторых случаях синтезируют, собирают и обогащают желаемыми последовательностями.

[00104] В некоторых случаях после синтеза вариантов CDR1, вариантов CDR2 и вариантов CDR3 для создания разнообразной библиотеки перемешивают варианты CDR1, варианты CDR2 и варианты CDR3. В некоторых случаях разнообразие библиотек, созданных способами, описанными в настоящем документе, имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере или около 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} , 10^{16} , 10^{17} , 10^{18} или более чем 10^{18} последовательности. В некоторых случаях библиотека имеет конечное библиотечное разнообразие по меньшей мере или около 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} , 10^{16} , 10^{17} , 10^{18} или более чем 10^{18} последовательности.

[00105] Последовательности зародышевой линии, соответствующие вариантной последовательности, также могут быть модифицированы для создания последовательностей в библиотеке. Например, последовательности, полученные

способами, описанными в настоящем документе, содержат по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии. В некоторых случаях созданные последовательности содержат не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или не более чем 18 мутаций или вариантов последовательности зародышевой линии. В некоторых случаях созданные последовательности содержат около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или около 18 мутаций или вариантов относительно последовательности зародышевой линии.

[00106] *Библиотеки антител к коронавирусу*

[00107] В настоящем документе предложены библиотеки, созданные с помощью способов оптимизации антител, описанных в настоящем документе. Антитела, описанные в настоящем документе приводят к улучшению функциональной активности, структурной стабильности, экспрессии, специфичности или их комбинации.

[00108] В настоящем документе предложены способы и композиции, относящиеся к библиотекам связывания SARS-CoV-2, содержащим нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к SARS-CoV-2. Кроме того, в настоящем документе предложены способы и композиции, относящиеся к библиотекам связывания ACE2, содержащим нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к ACE2. Такие способы и композиции в некоторых случаях создаются способами и системами оптимизации антител, описанными в настоящем документе. Библиотеки, описанные в настоящем документе, могут быть дополнительно изменены для предоставления библиотек вариантов, содержащих нуклеиновые кислоты, каждая из которых кодирует заранее определенный вариант по меньшей мере одной предварительно определенной эталонной последовательности нуклеиновой кислоты. Далее в настоящем документе описаны библиотеки белков, которые могут быть созданы при трансляции библиотек нуклеиновых кислот. В некоторых случаях библиотеки нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, переносят в клетки для создания библиотеки клеток. Также в настоящем документе предусмотрены последующие приложения для библиотек, синтезированных с использованием способов, описанных в настоящем документе. Последующие приложения включают идентификацию вариантов последовательностей нуклеиновых кислот или белков с усиленными биологически значимыми функциями, например, повышенной стабильностью, аффинностью, связыванием, функциональной активностью, а также для лечения или профилактики инфекции, вызванной коронавирусом, таким как SARS-CoV-2.

[00109] В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность любой из SEQ ID NO: 1-2668. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1-2668. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1-2668. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем

документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1-2668. В некоторых случаях антители или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности любой из SEQ ID NO: 1-2668.

[illegible]

последовательности CDRH3 любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности CDRH3 любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности CDRH3 любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633.

[illegible]

1883 и 2525-2596. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности CDRH3 любой из SEQ ID NO: 101-150, 1062-1202, 1704-1883 и 2525-2596. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности CDRH3 любой из SEQ ID NO: 101-150, 1062-1202, 1704-1883 и 2525-2596. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности CDRH3 любой из SEQ ID NO: 101-150, 1062-1202, 1704-1883 и 2525-2596.

[illegible]

692-720. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности CDRL3 любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности CDRL3 любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности CDRL3 любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720. В некоторых случаях антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, содержат последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности CDRL3 любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720.

[00113] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где VL содержит определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена любой из SEQ ID NO: 151-165, 241-255, 331-357 и 547-575; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена любой из SEQ ID NO: 166-180, 256-270, 358-384 и 576-604; (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633; (d) аминокислотная последовательность CDRL1 представлена любой из SEQ ID NO: 196-210, 286-300, 412-438 и 634-662; (e) аминокислотная последовательность CDRL2 представлена любой из SEQ ID NO: 211-225, 301-315, 439-465 и 663-691; и (f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или фрагмент антитела содержат переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где VL содержит определяющие комплементарность областей CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 на по меньшей мере или около 80%, 85%, 90%, или 95% идентична любой из SEQ ID NO: 151-165, 241-255, 331-357 и 547-575; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 на по меньшей мере или около 80%, 85%, 90%, или 95% идентична любой из SEQ ID NO: 166-180, 256-270, 358-384 и 576-604; (c) аминокислотная последовательность CDRH3 на по меньшей мере или около 80%, 85%, 90%, или 95% идентична любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633; (d) аминокислотная последовательность CDRL1 на по меньшей мере или около 80%, 85%, 90%, или 95% идентична любой из SEQ ID NO: 196-210, 286-300, 412-438 и 634-662; (e) аминокислотная последовательность CDRL2 на по меньшей мере или около 80%, 85%, 90%, или 95% идентична любой из SEQ ID NO: 211-225, 301-315, 439-465 и 663-691; и (f)

аминокислотная последовательность CDRL3 на по меньшей мере или около 80%, 85%, 90%, или 95% идентична любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720.

[00114] В настоящем документе в некоторых вариантах осуществления изобретения описаны антитела или фрагменты антител, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 493-519 и 721-749, и где VL содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 520-546 и 750-778. В некоторых случаях антитела или фрагменты антител содержат VH на по меньшей мере или около 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 493-519 и 721-749, и VL на по меньшей мере или около 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 520-546 и 750-778.

[00115] В настоящем документе в некоторых вариантах осуществления изобретения описаны антитела или фрагменты антител, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH), где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1884-2063, 2302-2380 и 2597-2668. В некоторых случаях антитела или фрагменты антител содержат переменный домен тяжелой цепи на по меньшей мере или около 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 1884-2063, 2302-2380 и 2597-2668.

[00116] Термин «идентичность последовательности» означает, что две полинуклеотидные последовательности идентичны (то есть по нуклеотидам) в пределах окна сравнения. Термин «процент идентичности последовательности» рассчитывают путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в окне сравнения, определяя количество положений, в которых идентичное основание нуклеиновой кислоты (например, A, T, C, G, U или I) происходит в обеих последовательностях, чтобы получить количество совпадающих позиций, разделив количество совпадающих позиций на общее количество позиций в окне сравнения (то есть размер окна) и умножив результат на 100, чтобы получить процент идентичности последовательности.

[00117] Термин «гомология» или «сходство» между двумя белками определяется путем сравнения аминокислотной последовательности и ее консервативных аминокислотных заменителей одной белковой последовательности со второй белковой последовательностью. Сходство можно определить с помощью процедур, которые хорошо известны в данной области, например, с помощью программы BLAST (базовый инструмент локального поиска выравнивания в Национальном центре биологической информации).

[00118] В настоящем документе предложены библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела к SARS-CoV-2. Антитела, описанные в настоящем документе, обеспечивают повышенную стабильность для ряда кодирующих

последовательностей связывающего домена SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях последовательности, кодирующие связывающий домен, определяются взаимодействием между SARS-CoV-2 и ACE2.

[00119] Последовательности связывающих доменов, основанные на поверхностных взаимодействиях между SARS-CoV-2 и ACE2, анализируют с использованием различных способов. Например, выполнен многовидовой расчетный анализ. В некоторых случаях проводится структурный анализ. В некоторых случаях выполняется анализ последовательности. Анализ последовательности может быть выполнен с использованием базы данных, известной в данной области техники. Неограничивающие примеры баз данных включают, но этим не ограничиваются, NCBI BLAST (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi), UCSC Genome Browser (genome.ucsc.edu/), UniProt (www.uniprot.org/) и IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY (guidetopharmacology.org/).

[00120] В настоящем документе описаны связывающие домены SARS-CoV-2 или ACE2, разработанные на основе анализа последовательностей среди различных организмов. Например, анализ последовательности проводится для выявления гомологичных последовательностей в разных организмах. Типичные организмы включают, но этим не ограничиваются, мышь, крысу, лошадь, овцу, корову, примата (например, шимпанзе, бабуина, гориллу, орангутанга, обезьяну), собаку, кошку, свинью, осла, кролика, рыбу, муху и человека. В некоторых случаях гомологичные последовательности идентифицируются в одном и том же организме у разных индивидуумов.

[00121] После идентификации доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 могут быть созданы библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях библиотеки доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 содержат последовательности доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2, разработанные на основе конформационных взаимодействий лигандов, взаимодействий пептидных лигандов, взаимодействий низкомолекулярных лигандов, внеклеточных доменов SARS-CoV-2 или ACE2 или антител, нацеленных на SARS-CoV-2 или ACE2. Библиотеки доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 могут быть транслированы для создания белковых библиотек. В некоторых случаях библиотеки доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 транслируются для создания пептидных библиотек, библиотек иммуноглобулинов, их производных или их комбинаций. В некоторых случаях библиотеки доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 транслируются для создания библиотек белков, которые дополнительно модифицируются для создания библиотек пептидомиметиков. В некоторых случаях библиотеки доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 транслируются для создания библиотек белков, которые используются для создания небольших молекул.

[00122] Способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают синтез библиотек доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащих нуклеиновые кислоты, каждая из которых кодирует заданный вариант по меньшей мере одной заданной эталонной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях заданная

эталонная последовательность представляет собой последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, а библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации по крайней мере одного кодона, так что множество различных вариантов одного остатка в последующем белке, кодируемом синтезированной нуклеиновой кислотой, генерируются стандартными процессами трансляции. В некоторых случаях библиотеки доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 содержат различные нуклеиновые кислоты, коллективно кодирующие вариации в нескольких положениях. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариацию по меньшей мере одного кодона в домене связывания SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации нескольких кодонов в связывающем домене SARS-CoV-2 или ACE2. Примерное количество кодонов для вариации включает, но этим не ограничиваются, по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов.

[00123] Способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают синтез библиотек, содержащих нуклеиновые кислоты, кодирующие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, где библиотеки содержат последовательности, кодирующие вариации длины связывающих доменов SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях библиотека содержит последовательности, кодирующие вариации длины на по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов меньше по сравнению с заданной эталонной последовательностью. В некоторых случаях библиотека содержит последовательности, кодирующие вариации длины на по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов больше по сравнению с заданной эталонной последовательностью.

[00124] После идентификации доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 могут быть разработаны и синтезированы антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2. После идентификации доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 можно разработать и синтезировать антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, обеспечивают контакт с SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, обеспечивают высокоаффинное связывание с SARS-CoV-2 или ACE2. Примеры аминокислотных последовательностей доменов связывания SARS-CoV-2 или ACE2 включают любую из SEQ ID NO: 1-2668.

[00125] В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет аффинность связывания (например, K_D) с SARS-CoV-2 менее чем 1 нМ, менее чем 1,2 нМ, менее чем 2 нМ, менее чем 5 нМ, менее чем 10 нМ, менее чем 11 нМ, менее чем 13,5 нМ, менее чем 15 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 25 нМ или менее чем 30 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 1 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 1,2 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 2 нМ.

В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 5 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 10 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 13,5 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 15 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 20 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 25 нМ. В некоторых случаях антитело SARS-CoV-2 имеет K_D менее чем 30 нМ.

[00126] В некоторых случаях антитело ACE2 имеет аффинность связывания (например, K_D) с ACE2 менее чем 1 нМ, менее чем 1,2 нМ, менее чем 2 нМ, менее чем 5 нМ, менее чем 10 нМ, менее чем 11 нМ, менее чем 13,5 нМ, менее чем 15 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 25 нМ или менее чем 30 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 1 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 1,2 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 2 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 5 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 10 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 13,5 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 15 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 20 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 25 нМ. В некоторых случаях антитело ACE2 имеет K_D менее чем 30 нМ.

[00127] В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 является агонистом. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 является антагонистом. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 является аллостерическим модулятором. В некоторых случаях аллостерический модулятор является отрицательным аллостерическим модулятором. В некоторых случаях аллостерический модулятор является положительным аллостерическим модулятором. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 вызывает агонистические, антагонистические или аллостерические эффекты при концентрации по меньшей мере или около 1 нМ, 2 нМ, 4 нМ, 6 нМ, 8 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 160 нМ, 180 нМ, 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1000 нМ или более чем 1000 нМ. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 является отрицательным аллостерическим модулятором. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 является отрицательным аллостерическим модулятором в концентрации по меньшей мере или около 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1 нМ, 2 нМ, 4 нМ, 6 нМ, 8 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ или более чем 100 нМ. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 является отрицательным аллостерическим модулятором в диапазоне концентраций от около 0,001 до около 100, от 0,01 до около 90, от около 0,1 до около 80, от 1 до около 50, от около 10 до около 40 нМ или от около 1 до около 10 нМ. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 имеет EC50 или IC50 по меньшей мере или около 0,001, 0,0025, 0,005, 0,01, 0,025, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,9, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 нМ. В некоторых случаях иммуноглобулин SARS-CoV-2 или ACE2 имеет EC50 или IC50 по меньшей мере или около 1 нМ, 2 нМ, 4 нМ, 6 нМ,

8 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ или более чем 100 нМ.

[00128] В некоторых случаях аффинность антител против SARS-CoV-2 или ACE2, полученных способами, описанными в настоящем документе, составляет по меньшей мере или около 1,5-кратное, 2,0-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 30-кратное, 40-кратное, 50-кратное, 60-кратное, 70-кратное, 80-кратное, 90-кратное, 100-кратное, 200-кратное или более чем 200-кратное улучшение аффинности связывания по сравнению с антителом-компаратором. В некоторых случаях антитела к SARS-CoV-2 или ACE2, полученные способами, описанными в настоящем документе, составляет по меньшей мере или около 1,5-кратное, 2,0-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 30-кратное, 40-кратное, 50-кратное, 60-кратное, 70-кратное, 80-кратное, 90-кратное, 100-кратное, 200-кратное или более чем 200-кратное улучшение функции по сравнению с антителом-компаратором. В некоторых случаях антитело-компаратор представляет собой антитело со сходной структурой, последовательностью или антигеном-мишенью.

[00129] В настоящем документе предложены библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, содержащие связывающие домены SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие вариации типа домена, длины домена или вариации остатков. В некоторых случаях домен представляет собой область антитела, содержащую домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2. Например, область представляет собой домен VH, CDRH3 или VL. В некоторых случаях домен представляет собой связывающий домен SARS-CoV-2 или ACE2.

[00130] Способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают синтез библиотеки нуклеиновых кислот, связывающих SARS-CoV-2 или ACE2, каждая из которых кодирует заданный вариант по меньшей мере одной заданной эталонной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях заданная эталонная последовательность представляет собой последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, а библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации по крайней мере одного кодона, так что множество различных вариантов одного остатка в последующем белке, кодируемом синтезированной нуклеиновой кислотой, генерируются стандартными процессами трансляции. В некоторых случаях библиотека связывания SARS-CoV-2 или ACE2 содержит различные нуклеиновые кислоты, совместно кодирующие вариации в нескольких положениях. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариацию по меньшей мере одного кодона домена VH или VL. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариацию по меньшей мере одного кодона в домене связывания SARS-CoV-2 или ACE2. Например, изменяется по крайней мере один кодон домена связывания SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации нескольких кодонов домена VH или VL. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации нескольких кодонов в связывающем домене SARS-CoV-2 или ACE2.

Примерное количество кодонов для вариации включает, но этим не ограничиваются, по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов.

[00131] Способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают синтез библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2 нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует заранее определенный вариант по крайней мере одной заранее определенной эталонной последовательности нуклеиновой кислоты, где библиотека связывания SARS-CoV-2 или ACE2 содержит последовательности, кодирующие изменение длины домена. В некоторых случаях домен представляет собой домен VH или VL. В некоторых случаях домен представляет собой домен, связывающий SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях библиотека содержит последовательности, кодирующие вариации длины на по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов меньше по сравнению с заданной эталонной последовательностью. В некоторых случаях библиотека содержит последовательности, кодирующие вариации длины на по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов больше по сравнению с заданной эталонной последовательностью.

[00132] В настоящем документе предложены библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, где связывающие библиотеки SARS-CoV-2 или ACE2 синтезированы с различным количеством фрагментов. В некоторых случаях фрагменты содержат домен VH или VL. В некоторых случаях библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2 синтезируются по меньшей мере или примерно из 2 фрагментов, 3 фрагментов, 4 фрагментов, 5 фрагментов или более 5 фрагментов. Длина каждого из фрагментов нуклеиновой кислоты или средняя длина синтезированных нуклеиновых кислот может составлять по меньшей мере или около 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600 или более чем 600 пар оснований. В некоторых случаях длина составляет около от 50 до 600, от 75 до 575, от 100 до 550, от 125 до 525, от 150 до 500, от 175 до 475, от 200 до 450, от 225 до 425, от 250 до 400, от 275 до 375 или от 300 до 350 пар оснований.

[00133] Библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, содержащие связывающие домены SARS-CoV-2 или ACE2, описанные в настоящем документе, содержат аминокислоты различной длины при трансляции. В некоторых случаях длина каждого из аминокислотных фрагментов или средняя длина синтезированной аминокислоты может составлять по меньшей мере или около 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 или более чем 150 аминокислот. В некоторых случаях длина аминокислоты составляет около от 15 до 150, от 20 до 145, от 25 до 140, от 30 до 135, от 35 до 130, от 40 до 125, от 45 до 120, от 50 до 115, от 55 до 110, от 60 до 110, от 65 до 105, от

70 до 100 или от 75 до 95 аминокислот. В некоторых случаях длина аминокислоты составляет около 22 до около 75 аминокислот.

[00134] Библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие синтезированные de novo варианты последовательности, кодирующие антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержат ряд вариантных последовательностей. В некоторых случаях ряд вариантных последовательностей синтезируется de novo для CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3, VL, VH или их комбинации. В некоторых случаях ряд вариантных последовательностей синтезируется de novo для элемента каркасного участка 1 (FW1), элемента каркасного участка 2 (FW2), элемента каркасного участка 3 (FW3) или элемента каркасного участка 4 (FW4). В некоторых случаях ряд вариантных последовательностей синтезируется de novo для связывающего домена SARS-CoV-2 или ACE2. Количество вариантных последовательностей может составлять по меньшей мере или около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 или более чем 500 последовательностей. В некоторых случаях количество вариантных последовательностей составляет около от 10 до 300, от 25 до 275, от 50 до 250, от 75 до 225, от 100 до 200 или от 125 до 150 последовательностей.

[00135] Библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие синтезированные de novo варианты последовательности, кодирующие антитела, содержащие связывающие домены SARS-CoV-2 или ACE2, содержат улучшенное разнообразие. В некоторых случаях варианты включают варианты созревания аффинности. Альтернативно или в комбинации, варианты включают варианты в других областях антитела, включая, но этим не ограничиваясь, CDRH1, CDRH2, CDRL1, CDRL2 и CDRL3. В некоторых случаях количество вариантов библиотек связывания SARS-CoV-2 или ACE2 составляет по меньшей мере или около 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} , 10^{14} или более чем 10^{14} неидентичных последовательностей.

[00136] После синтеза библиотек связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащих нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, библиотеки можно использовать для скрининга и анализа. Например, библиотеки анализируются на предмет возможности отображения и панорамирования библиотек. В некоторых случаях отображаемость оценивается с помощью выбираемого тега. Примеры меток включают, но не ограничиваются ими, радиоактивную метку, флуоресцентную метку, фермент, хемилюминесцентную метку, колориметрическую метку, аффинную метку или другие метки или метки, известные в данной области. В некоторых случаях меткой является гистидин, полигистидин, тус, гемагглютинин (HA) или FLAG. Например, библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2 содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2 с несколькими метками, такими как GFP, FLAG и Lucy, а также штрих-кодом DNA. В некоторых случаях библиотеки анализируют путем секвенирования с использованием различных методов, включая, помимо прочего, секвенирование одной молекулы в реальном

времени (SMRT), секвенирование по Полони, секвенирование путем лигирования, секвенирование с обратимым терминатором, секвенирование с обнаружением протонов, секвенирование с ионным полупроводником, секвенирование с нанопорами, электронное секвенирование, пиросеквенирование, секвенирование Максама-Гилберта, секвенирование с обрывом цепи (например, по Сэнгеру), секвенирование +S или секвенирование путем синтеза.

[00137] Как используется в документе, термин «антитело» будет пониматься как включающий белки, имеющие характерную двухцепочечную Y-образную форму типичной молекулы антитела, а также один или несколько фрагментов антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном. Примеры антител включают, но этим не ограничиваются, моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело, привитое антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, синтетическое антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, одноцепочечные Fv (scFv) (включая фрагменты, в которых VL и VH соединены с использованием рекомбинантных методов с помощью синтетического или природного линкера, что позволяет сделать их в виде единой белковой цепи, в котором области VL и VH спариваются с образованием моновалентных молекул, включая одноцепочечные Fab и scFab), одноцепочечное антитело, фрагмент Fab (включая моновалентные фрагменты, содержащие домены VL, VH, CL и CH1), фрагмент F(ab')₂ (включая двухвалентные фрагменты, содержащие два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области), фрагмент Fd (включая фрагменты, содержащие фрагмент VH и CH1), фрагмент Fv (включая фрагменты, содержащие домены VL и VH одного плеча антитела), однодоменное антитело (dAb или sdAb) (включая фрагменты, содержащие домен VH), изолированную определяющую комплементарность область (CDR), диатело (включая фрагменты, содержащие бивалентные димеры, такие как два домена VL и VH, связанные друг с другом и распознающие два разных антигена), фрагмент антитела, состоящий из единственного мономерного переменного домена, дисульфид-связанные Fv (sdFv), интратело, антиидиотипическое (анти-Id) антитело или его антигенсвязывающие фрагменты ab. В некоторых случаях библиотеки, описанные в настоящем документе, содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, где антитело представляет собой Fv-антитело, включая Fv-антитела, состоящие из минимального фрагмента антитела, который содержит полный сайт распознавания антигена и антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления изобретения Fv-антитело состоит из димера одной тяжелой цепи и одного переменного домена легкой цепи в тесной нековалентной ассоциации, и три гиперпеременных области каждого переменного домена взаимодействуют, определяя антигенсвязывающий сайт на поверхности димера VH-VL. В некоторых вариантах осуществления изобретения шесть гиперпеременных областей придают антигенсвязывающую специфичность антителу. В некоторых вариантах осуществления изобретения один переменный домен (или половина Fv, содержащая только три гиперпеременных участка, специфичных в отношении

антигена, включая однодоменные антитела, выделенные из верблюдовых животных, содержащие один переменный домен тяжелой цепи, такие как VHH-антитела или нанотела), обладает способностью распознавать и связывать антиген. В некоторых случаях библиотеки, описанные в настоящем документе, содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, где антитело представляет собой одноцепочечный Fv или scFv, включая фрагменты антител, содержащие VH, VL или оба домена VH и VL, при этом оба домена присутствуют в одной полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления изобретения Полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, позволяющий scFv образовывать желаемую структуру для связывания антигена. В некоторых случаях scFv связан с Fc-фрагментом или VHH связан с Fc-фрагментом (включая минитела). В некоторых случаях антитело содержит молекулы иммуноглобулина и иммунологически активные фрагменты молекул иммуноглобулина, например, молекулы, которые содержат сайт связывания антигена. Молекулы иммуноглобулина относятся к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4, IgA 1 и IgA 2) или подклассу.

[00138] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело представляет собой поливалентное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело представляет собой моновалентное, двухвалентное или поливалентное антитело. В некоторых случаях антитело является моноспецифическим, биспецифическим или мультиспецифическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело является моновалентным моноспецифическим, моновалентным биспецифическим, моновалентным мультиспецифическим, двухвалентным моноспецифическим, двухвалентным биспецифическим, двухвалентным мультиспецифическим, поливалентным моноспецифическим, поливалентным биспецифическим, поливалентным мультиспецифическим. В некоторых случаях антитело является гомодимерным, гетеродимерным или гетеротримерным.

[00139] В некоторых вариантах осуществления изобретения библиотеки содержат иммуноглобулины, адаптированные к видам предполагаемой терапевтической мишени. Как правило, эти способы включают «маммализацию» и включают способы переноса информации о связывании антигена донора на менее иммуногенный акцептор антитела млекопитающего для получения полезных терапевтических средств. В некоторых случаях млекопитающее представляет собой мышь, крысу, лошадь, овцу, корову, примата (например, шимпанзе, бабуина, гориллу, орангутанга, обезьяну), собаку, кошку, свинью, осла, кролика и человека. В некоторых случаях в настоящем документе предложены библиотеки и способы фелинизации и канинизации антител.

[00140] «Гуманизированные» формы нечеловеческих антител могут представлять собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого антитела. Гуманизированное антитело обычно представляет собой человеческое антитело (реципиентное антитело), в котором остатки из одного или нескольких CDR заменены остатками из одного или нескольких CDR

нечеловеческого антитела (донорное антитело). Донорное антитело может представлять собой любое подходящее нечеловеческое антитело, такое как мышинное, крысиное, кроличье, куриное или нечеловеческое антитело примата, имеющее желаемую специфичность, аффинность или биологический эффект. В некоторых случаях выбранные остатки каркасной области антитела-реципиента заменяют соответствующими остатками каркасной области донорного антитела. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки, которые не обнаруживаются ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. В некоторых случаях эти модификации вносятся для дальнейшего улучшения характеристик антител.

[00141] «Канинизация» может включать способ переноса информации о связывании несобачьего антигена от донорного антитела к менее иммуногенному собачьему антителу-акцептору для создания методов лечения, применимых в качестве терапевтических средств для собак. В некоторых случаях канинизированные формы несобачьих антител, представленные в настоящем документе, представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из несобачьих антител. В некоторых случаях канинизированные антитела представляют собой последовательности собачьего антитела («акцепторное» или «реципиентное» антитело), в которых остатки гипервариабельной области реципиента заменены остатками гипервариабельной области несобачьих видов («донорское» антитело), такого как мышь, крыса, кролик, кошка, собака, коза, курица, крупный рогатый скот, лошадь, лама, верблюд, одногорбые верблюды, акулы, приматы, не являющиеся человеком, человеческие, гуманизированные, рекомбинантные последовательности или сконструированные последовательности, обладающие желаемыми свойствами. В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) собачьего антитела заменены соответствующими остатками FR, не относящимися к собачьему. В некоторых случаях канинизированные антитела включают остатки, которые не обнаружены в реципиентном антителе или в донорном антителе. В некоторых случаях эти модификации вносятся для дальнейшего улучшения характеристик антител. Канинизированное антитело может также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc) собачьего антитела.

[00142] «Фелинизация» может включать способ переноса информации о связывании антигена, отличного от кошачьего, с донорного антитела на менее иммуногенный акцептор кошачьего антитела для разработки методов лечения, применимых в качестве терапевтических средств для кошек. В некоторых случаях представленные в настоящем документе фелинизированные формы некошачьих антител представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из некошачьих антител. В некоторых случаях фелинизированные антитела представляют собой последовательности кошачьих антител («акцепторное» или «реципиентное» антитело), в которых остатки гипервариабельной области реципиента заменены остатками гипервариабельной области не-кошачьего вида («донорское» антитело), такого как мышь, крыса, кролик, кошка, собака, коза, курица, крупный рогатый скот, лошадь, лама, верблюд,

одногогорбые верблюды, акулы, приматы, не являющиеся человеком, человеческие, гуманизированные, рекомбинантные последовательности или сконструированные последовательности, обладающие желаемыми свойствами. В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) кошачьего антитела заменены соответствующими остатками FR, не относящимися к кошачьим. В некоторых случаях фелинизированные антитела включают остатки, которых нет в реципиентном антителе или в донорном антителе. В некоторых случаях эти модификации вносятся для дальнейшего улучшения характеристик антител. Фелинизированное антитело может также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc) фелинизирующего антитела.

[00143] Способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для оптимизации библиотек, кодирующих неиммуноглобулин. В некоторых случаях библиотеки содержат миметики антител. Примеры миметиков антител включают, но не ограничиваются ими, антикарины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, атимеры, DARPiны, финомеры, белки на основе домена Кунитца, монотела, антикарины, ноттины, белки на основе белков с повторами броненосца и бициклические пептид.

[00144] Библиотеки, описанные в настоящем документе, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, содержат вариации по меньшей мере в одной области антитела. Примеры областей антитела для вариации включают, но этим не ограничиваются, определяющую комплементарность область (CDR), переменный домен или константный домен. В некоторых случаях CDR представляет собой CDR1, CDR2 или CDR3. В некоторых случаях CDR представляет собой домен тяжелой цепи, включая, но этим не ограничиваясь, CDRH1, CDRH2 и CDRH3. В некоторых случаях CDR представляет собой домен легкой цепи, включая, но этим не ограничиваясь, CDRL1, CDRL2 и CDRL3. В некоторых случаях переменный домен представляет собой переменный домен легкой цепи (VL) или переменный домен тяжелой цепи (VH). В некоторых случаях домен VL содержит каппа-или лямбда-цепи. В некоторых случаях константный домен представляет собой константный домен легкой цепи (CL) или константный домен тяжелой цепи (CH).

[00145] Способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают синтез библиотек, содержащих нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, где каждая нуклеиновая кислота кодирует заранее определенный вариант по меньшей мере одной предварительно определенной эталонной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях заданная эталонная последовательность представляет собой последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, а библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации по крайней мере одного кодона, так что множество различных вариантов одного остатка в последующем белке, кодируемом синтезированной нуклеиновой кислотой, генерируются стандартными процессами трансляции. В некоторых случаях библиотека антител содержит различные нуклеиновые кислоты, совместно кодирующие вариации в нескольких положениях. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариацию по меньшей

мере одного кодона домена CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3, VL или VH. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации нескольких кодонов домена CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3, VL или VH. В некоторых случаях библиотека вариантов содержит последовательности, кодирующие вариации нескольких кодонов элемента каркасного участка 1 (FW1), элемента каркасного участка 2 (FW2), элемента каркасного участка 3 (FW3) или элемента каркасного участка 4 (FW4). Примерное количество кодонов для вариации включает, но этим не ограничиваются, по меньшей мере или около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 225, 250, 275, 300 или более чем 300 кодонов.

[00146] В некоторых случаях по меньшей мере одна область антитела для вариации относится к семейству V-генов тяжелой цепи, семейству D-генов тяжелой цепи, семейству J-генов тяжелой цепи, семейству V-генов легкой цепи или семейству J-генов легкой цепи. В некоторых случаях семейство V-генов легкой цепи включает ген иммуноглобулина каппа (IGK) или ген иммуноглобулина лямбда (IGL). Примеры областей антитела для вариации включают, но этим не ограничиваются, IGHV1-18, IGHV1-69, IGHV1-8, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV3-30/33m, IGHV3-28, IGHV1-69, IGHV3-74, IGHV4-39, IGHV4-59/61, IGKV1-39, IGKV1-9, IGKV2-28, IGKV3-11, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV4-1, IGLV1-51, IGLV2-14, IGLV1-40 и IGLV3-1. В некоторых случаях ген представляет собой IGHV1-69, IGHV3-30, IGHV3-23, IGHV3, IGHV1-46, IGHV3-7, IGHV1 или IGHV1-8. В некоторых случаях ген представляет собой IGHV1-69 и IGHV3-30. В некоторых случаях область антитела для вариации представляет собой IGHJ3, IGHJ6, IGHJ, IGHJ4, IGHJ5, IGHJ2 или IGH1. В некоторых случаях область антитела для вариации представляет собой IGHJ3, IGHJ6, IGHJ или IGHJ4. В некоторых случаях по меньшей мере одна область антитела для вариации представляет собой IGHV1-69, IGHV3-23, IGKV3-20, IGKV1-39 или их комбинации. В некоторых случаях по меньшей мере одна область антитела для вариации представляет собой IGHV1-69 и IGKV3-20. В некоторых случаях по меньшей мере одна область антитела для вариации представляет собой IGHV1-69 и IGKV1-39. В некоторых случаях по меньшей мере одна область антитела для вариации представляет собой IGHV3-23 и IGKV3-20. В некоторых случаях по меньшей мере одна область антитела для вариации представляет собой IGHV3-23 и IGKV1-39.

[00147] В настоящем документе предложены библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, где библиотеки синтезируют с различным количеством фрагментов. В некоторых случаях фрагменты содержат Домен CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3, VL или VH. В некоторых случаях фрагменты содержат элемент каркасного участка 1 (FW1), элемент каркасного участка 2 (FW2), элемент каркасного участка 3 (FW3) или элемент каркасного участка 4 (FW4). В некоторых случаях библиотеки антител синтезируются по меньшей мере или примерно из 2 фрагментов, 3 фрагментов, 4 фрагментов, 5 фрагментов или более 5 фрагментов. Длина каждого из фрагментов нуклеиновой кислоты или средняя длина синтезированных нуклеиновых кислот может составлять по меньшей мере или около 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300,

325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600 или более чем 600 пар оснований. В некоторых случаях длина составляет около от 50 до 600, от 75 до 575, от 100 до 550, от 125 до 525, от 150 до 500, от 175 до 475, от 200 до 450, от 225 до 425, от 250 до 400, от 275 до 375 или от 300 до 350 пар оснований.

[00148] Библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, описанные настоящем документе, содержат аминокислоты различной длины при трансляции. В некоторых случаях длина каждого из аминокислотных фрагментов или средняя длина синтезированной аминокислоты может составлять по меньшей мере или около 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 или более чем 150 аминокислот. В некоторых случаях длина аминокислоты составляет около от 15 до 150, от 20 до 145, от 25 до 140, от 30 до 135, от 35 до 130, от 40 до 125, от 45 до 120, от 50 до 115, от 55 до 110, от 60 до 110, от 65 до 105, от 70 до 100 или от 75 до 95 аминокислоты. В некоторых случаях длина аминокислоты составляет от около 22 аминокислот до около 75 аминокислот. В некоторых случаях антитела содержат по меньшей мере или около 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или более чем 5000 аминокислот.

[00149] Ряд вариантных последовательностей для по меньшей мере одной области антитела для вариации синтезируют *de novo* с использованием способов, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях ряд вариантных последовательностей синтезируется *de novo* для CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3, VL, VH или их комбинации. В некоторых случаях ряд вариантных последовательностей синтезируется *de novo* для элемента каркасного участка 1 (FW1), элемента каркасного участка 2 (FW2), элемента каркасного участка 3 (FW3) или элемента каркасного участка 4 (FW4). Количество вариантных последовательностей может составлять по меньшей мере или около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 или более чем 500 последовательностей. В некоторых случаях ряд вариантных последовательностей на по меньшей мере или около 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000 или более чем 8000 последовательностей. В некоторых случаях количество вариантных последовательностей составляет около от 10 до 500, от 25 до 475, от 50 до 450, от 75 до 425, от 100 до 400, от 125 до 375, от 150 до 350, от 175 до 325, от 200 до 300, от 225 до 375, от 250 до 350 или от 275 до 325 последовательностей.

[00150] Вариант последовательности по меньшей мере одной области антитела в некоторых случаях различаются по длине или последовательности. В некоторых случаях по меньшей мере одна область, которая синтезируется *de novo*, предназначена для CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3, VL, VH или их комбинации. В некоторых случаях по меньшей мере одна область, которая синтезируется *de novo*, предназначена для элемента каркасного участка 1 (FW1), элемента каркасного участка 2 (FW2), элемента каркасного участка 3 (FW3) или элемента каркасного участка 4 (FW4). В некоторых случаях вариантная последовательность содержит по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или более чем 50 вариантов нуклеотидов или аминокислот по сравнению с диким типом. В некоторых случаях вариантная последовательность содержит по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 дополнительных нуклеотидов или аминокислот в качестве по сравнению с диким типом. В некоторых случаях вариантная последовательность содержит по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 меньше нуклеотидов или аминокислот, как по сравнению с диким типом. В некоторых случаях библиотеки содержат по меньшей мере или около 10^1 , 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} или более чем 10^{10} вариантов.

[00151] После синтеза библиотек антител библиотеки антител можно использовать для скрининга и анализа. Например, антитело библиотеки анализируются на предмет возможности отображения и панорамирования библиотек. В некоторых случаях отображаемость оценивается с помощью выбираемого тега. Примеры меток включают, но не ограничиваются ими, радиоактивную метку, флуоресцентную метку, фермент, хемилюминесцентную метку, колориметрическую метку, аффинную метку или другие метки или метки, известные в данной области. В некоторых случаях меткой является гистидин, полигистидин, тус, гемагглютинин (НА) или FLAG. В некоторых случаях антитело библиотеки анализируют путем секвенирования с использованием различных методов, включая, помимо прочего, секвенирование одной молекулы в реальном времени (SMRT), секвенирование по Полони, секвенирование путем лигирования, секвенирование с обратимым терминатором, секвенирование с обнаружением протонов, секвенирование с ионным полупроводником, секвенирование с нанопорами, электронное секвенирование, пиросеквенирование, секвенирование Максама-Гилберта, секвенирование с обрывом цепи (например, по Сэнгеру), секвенирование +S или секвенирование путем синтеза. В некоторых случаях библиотеки антител отображаются на поверхности клетки или фага. В некоторых случаях библиотеки антител обогащают последовательностями с желаемой активностью с помощью фагового дисплея.

[00152] В некоторых случаях библиотеки антител анализируют на функциональную активность, структурную стабильность (например, термостабильность или pH-стабильность), экспрессию, специфичность или их комбинацию. В некоторых случаях библиотеки антител анализируют на наличие антител, способных к укладке. В некоторых случаях область антитела анализируют на функциональную активность, структурную стабильность, экспрессию, специфичность, укладку или их комбинацию. Например, область VH или область VL анализируют на функциональную активность, структурную стабильность, экспрессию, специфичность, укладку или их комбинацию.

[00153] В некоторых случаях аффинность антител или IgG, полученных способами, описанными в настоящем документе, составляет по меньшей мере или около 1,5-кратное, 2,0-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 30-кратное, 40-кратное, 50-кратное, 60-кратное, 70-кратное, 80-кратное, 90-кратное, 100-кратное, 200-кратное или более чем 200-кратное улучшение аффинности связывания по сравнению с антителом-компаратором. В

некоторых случаях аффинность антител или IgG, полученных способами, описанными в настоящем документе, составляет по меньшей мере или около 1,5-кратное, 2,0-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 30-кратное, 40-кратное, 50-кратное, 60-кратное, 70-кратное, 80-кратное, 90-кратное, 100-кратное, 200-кратное или более чем 200-кратное улучшение функции по сравнению с антителом-компаратором. В некоторых случаях антитело-компаратор представляет собой антитело со сходной структурой, последовательностью или антигеном-мишенью.

[00154] *Системы экспрессии*

[00155] В настоящем документе предложены библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, содержащее связывающие домены, где библиотеки обладают улучшенной специфичностью, стабильностью, экспрессией, укладкой или последующей активностью. В некоторых случаях библиотеки, описанные в настоящем документе, используются для скрининга и анализа.

[00156] В настоящем документе предложены библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, содержащее связывающие домены, где библиотеки нуклеиновых кислот используются для скрининга и анализа. В некоторых случаях скрининг и анализ включают анализы *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*. Клетки для скрининга включают первичные клетки, взятые у живых субъектов, или клеточные линии. Клетки могут происходить от прокариот (например, бактерий и грибов) или эукариот (например, животных и растений). Примеры клеток животных включают, без ограничения, клетки мыши, кролика, примата и насекомого. В некоторых случаях клетки для скрининга включают клеточную линию, включая, но этим не ограничиваясь, клеточную линию яичника китайского хомячка (СНО), клеточную линию эмбриональной почки человека (НЕК) или клеточную линию почки детеныша хомячка (ВНК). В некоторых случаях библиотеки нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, также могут быть доставлены в многоклеточный организм. Примеры многоклеточных организмов включают, без ограничения, растение, мышь, кролика, примата и насекомое.

[00157] Библиотеки нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, могут подвергаться скринингу на различные фармакологические или фармакокинетические свойства. В некоторых случаях библиотеки подвергают скринингу с использованием анализов *in vitro*, анализов *in vivo* или анализов *ex vivo*. Например, проверяемые *in vitro* фармакологические или фармакокинетические свойства включают, но не ограничиваются ими, аффинность связывания, специфичность связывания и авидность связывания. Типичные фармакологические или фармакокинетические свойства *in vivo* библиотек, описанных в настоящем документе, которые подвергаются скринингу, включают, но этим не ограничиваются, терапевтическую эффективность, активность, свойства доклинической токсичности, свойства клинической эффективности, свойства клинической токсичности, иммуногенность, активность и свойства клинической безопасности.

[00158] В настоящем документе предложены библиотеки нуклеиновых кислот, в которых библиотеки нуклеиновых кислот могут быть экспрессированы в векторе. Векторы

экспрессии для встраивания библиотек нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, могут включать эукариотические или прокариотические векторы экспрессии. Примеры векторов экспрессии включают, без ограничения, векторы экспрессии млекопитающих: pSF-CMV-NEO-NH2-PPT-3XFLAG, pSF-CMV-NEO-COOH-3XFLAG, pSF-CMV-PURO-NH2-GST-TEV, pSF-OXB20-COOH-TEV-FLAG(R)-6His, pCEP4 pDEST27, pSF-CMV-Ub-KrYFP, pSF-CMV-FMDV-daGFP, вектор pEF1a-mCherry-N1, вектор pEF1a-tdTomato, pSF-CMV-FMDV-Hygro, pSF-CMV-PGK-Puro, pMCP-tag(m) и pSF-CMV-PURO-NH2-CMYC; бактериальные векторы экспрессии: pSF-OXB20-BetaGal, pSF-OXB20-Fluc, pSF-OXB20 и pSF-Tac; растительные векторы экспрессии: pRI 101-AN DNA и pCambia2301; и дрожжевые векторы экспрессии: pTYB21 и pKLAC2 и векторы насекомых: pAc5,1/V5-His A и pDEST8. В некоторых случаях вектор представляет собой pcDNA3 или pcDNA3.1.

[00159] В настоящем документе описаны библиотеки нуклеиновых кислот, которые экспрессируются в векторе для создания конструкции, содержащей антитело. В некоторых случаях размер конструкции варьируется. В некоторых случаях конструкция содержит по меньшей мере или около 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 2000, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, или более чем 10000 оснований. В некоторых случаях конструкция включает диапазон от около 300 до 1000, от 300 до 2000, от 300 до 3000, от 300 до 4000, от 300 до 5000, от 300 до 6000, от 300 до 7000, от 300 до 8000, от 300 до 9000, от 300 до 10000, от 1000 до 2000, от 1000 до 3000, от 1000 до 4000, от 1000 до 5000, от 1000 до 6000, от 1000 до 7000, от 1000 до 8000, от 1000 до 9000, от 1000 до 10000, от 2000 до 3000, от 2000 до 4000, от 2000 до 5000, от 2000 до 6000, от 2000 до 7000, от 2000 до 8000, от 2000 до 9000, от 2000 до 10000, от 3000 до 4000, от 3000 до 5000, от 3000 до 6000, от 3000 до 7000, от 3000 до 8000, от 3000 до 9000, от 3000 до 10000, от 4000 до 5000, от 4000 до 6000, от 4000 до 7000, от 4000 до 8000, от 4000 до 9000, от 4000 до 10000, от 5000 до 6000, от 5000 до 7000, от 5000 до 8000, от 5000 до 9000, от 5000 до 10000, от 6000 до 7000, от 6000 до 8000, от 6000 до 9000, от 6000 до 10000, от 7000 до 8000, от 7000 до 9000, от 7000 до 10000, от 8000 до 9000, от 8000 до 10000 или от 9000 до 10000 оснований.

[00160] В настоящем документе предложены библиотеки, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, где библиотеки нуклеиновых кислот экспрессируются в клетке. В некоторых случаях библиотеки синтезируют для экспрессии репортерного гена. Примеры репортерных генов включают, но этим не ограничиваются, ацетогидроксикислотную синтазу (AHAS), щелочную фосфатазу (AP), бета-галактозидазу (LacZ), бета-глюкуронидазу (GUS), хлорамфеникол-ацетилтрансферазу (CAT), зеленый флуоресцентный белок (GFP), красный флуоресцентный белок (RFP), желтый флуоресцентный белок (YFP), голубой флуоресцентный белок (CFP), лазурный флуоресцентный белок, цитриновый флуоресцентный белок, оранжевый флуоресцентный белок, вишневый флуоресцентный белок, бирюзовый флуоресцентный белок, синий флуоресцентный белок, пероксидазу хрена (HRP), люциферазу (Luc), нопалинсинтазу

(NOS), октопинсинтазу (OCS), люциферазу и их производные. Способы определения модуляции репортерного гена хорошо известны в данной области и включают, но не ограничиваются ими, флуорометрические методы (например, флуоресцентная спектроскопия, сортировка активированных флуоресценцией клеток (FACS), флуоресцентная микроскопия) и определение устойчивости к антибиотикам.

[00161] Заболевания и расстройства

[00162] В настоящем документе предложены библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, содержащие домены связывания SARS-CoV-2 или ACE2, которые могут оказывать терапевтическое действие. В некоторых случаях библиотеки связывания SARS-CoV-2 или ACE2 при трансляции дают белок, который используется для лечения заболевания или расстройства. В некоторых случаях белок представляет собой иммуноглобулин. В некоторых случаях белок представляет собой пептидомиметик. В некоторых случаях заболевание или расстройство представляет собой вирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. В некоторых случаях заболевание или расстройство представляет собой респираторное заболевание или расстройство, вызванное SARS-CoV-2.

[00163] Библиотеки вариантных антител SARS-CoV-2 или ACE2, описанные в настоящем документе, могут быть использованы при лечении SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения библиотеки вариантных антител SARS-CoV-2 или ACE2 используются для лечения или предотвращения симптомов SARS-CoV-2. Эти симптомы включают, но этим не ограничиваются, лихорадку, озноб, кашель, усталость, головные боли, потерю вкуса, потерю обоняния, тошноту, рвоту, мышечную слабость, проблемы со сном, тревогу и депрессию. В некоторых вариантах осуществления изобретения библиотеки вариантных антител SARS-CoV-2 или ACE2 используются для лечения субъекта, имеющего симптомы в течение продолжительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдаются симптомы в течение длительного периода времени после отрицательного результата теста на SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдаются симптомы в течение длительного периода времени, включая по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год или более чем 1 год.

[00164] В некоторых случаях субъектом является млекопитающее. В некоторых случаях субъектом является мышь, кролик, собака или человек. Субъекты, которых лечат описанными здесь способами, могут быть младенцами, взрослыми или детьми. Фармацевтические композиции, содержащие антитела или фрагменты антител, описанные в настоящем документе, можно вводить внутривенно или подкожно. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, включающие последовательность CDRH1 любой из SEQ ID NO: 1-50, 779-919, 1344-1523 и 2381-2452. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе,

включающие последовательность CDRH2 любой из SEQ ID NO: 51-100, 920-1061, 1524-1703 и 2453-2524 В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, включающие последовательность CDRH3 любой из SEQ ID NO: 101-150, 1062-1202, 1704-1883 и 2525-2596. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, включающие переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит определяющие комплементарности области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где VL содержит определяющие комплементарности области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена любой из SEQ ID NO: 151-165, 241-255, 331-357 и 547-575; (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена любой из SEQ ID NO: 166-180, 256-270, 358-384 и 576-604; (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633; (d) аминокислотная последовательность CDRL1 представлена любой из SEQ ID NO: 196-210, 286-300, 412-438 и 634-662; (e) аминокислотная последовательность CDRL2 представлена любой из SEQ ID NO: 211-225, 301-315, 439-465 и 663-691; и (f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, включающие а VH на по меньшей мере или около 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 493-519 и 721-749, и VL на по меньшей мере или около 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 520-546 и 750-778. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит антитело или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, включающие переменный домен тяжелой цепи на по меньшей мере или около 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 1918-2058, 2599-2778 и 3095-3173.

[00165] Антитела к SARS-CoV-2 или ACE2, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать иммунитет после воздействия антител к SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела SARS-CoV-2 или ACE2, описанные в настоящем документе, используются для пассивной иммунизации субъекта. В некоторых случаях субъект активно иммунизируется после воздействия антител к SARS-CoV-2 или ACE2 с последующим воздействием SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к SARS-CoV-2 или ACE2 получены от субъекта, который выздоровел от SARS-CoV-2.

[00166] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунитет возникает по меньшей мере через примерно 30 минут, 1 час, 5 часов, 10 часов, 16 часов, 20 часов, 24 часа, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели или более чем 2 недели после воздействия антител SARS-CoV-2 или ACE2. В некоторых случаях иммунитет сохраняется

по меньшей мере примерно 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет или более чем 5 лет после воздействия антител SARS-CoV-2 или ACE2.

[00167] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получает антитела SARS-CoV-2 или ACE2 перед воздействием SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получает антитела SARS-CoV-2 или ACE2 по меньшей мере примерно за 30 минут, 1 час, 4 часа, 8 часов, 12 часа, 16 часов, 20 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет или более чем 5 лет перед воздействием SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получает антитела SARS-CoV-2 или ACE2 после воздействия SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получает антитела SARS-CoV-2 или ACE2 по меньшей мере через примерно 30 минут, 1 час, 4 часа, 8 часов, 12 часа, 16 часов, 20 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет или более чем 5 лет после воздействия SARS-CoV-2.

[00168] Антитела к SARS-CoV-2 или ACE2, описанные в настоящем документе, могут быть введены различными путями. Введение может, в зависимости от вводимой композиции, например, быть пероральным, легочным, внутривенным, внутривенным, внутримышечным, внутримышечным, внутримышечным, подкожным или чрескожным.

[00169] В настоящем документе описаны композиции или фармацевтические композиции, включающие антитела к SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела, которые содержат различные дозы антител или фрагментов антител. В некоторых случаях дозировка находится в диапазоне от около 1 до 25 мг/кг, от около 1 до 50 мг/кг, от около 1 до 80 мг/кг, от около 1 до около 100 мг/кг, от около 5 до около 100 мг/кг, от около 5 до около 80 мг/кг, от около 5 до около 60 мг/кг, от около 5 до около 50 мг/кг или от около 5 до около 500 мг/кг, которые можно вводить однократно или многократно. В некоторых случаях дозу вводят в количестве около 0,01 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,10 мг/кг, около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 1 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг, около 105 мг/кг, около 110 мг/кг, около 115 мг/кг, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 275, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360 мг/кг, около 370 мг/кг, около 380 мг/кг, около 390 мг/кг, около 400 мг/кг, 410 мг/кг, около

420 мг/кг, около 430 мг/кг, около 440 мг/кг, около 450 мг/кг, около 460 мг/кг, около 470 мг/кг, около 480 мг/кг, около 490 мг/кг или около 500 мг/кг.

[00170] Антитела к SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления изобретения облегчают тяжесть заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела облегчают тяжесть заболевания при уровне дозы около 0,01 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,10 мг/кг, около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 1 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг или около 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела облегчают тяжесть заболевания при уровне дозы около 1 мг/кг, около 5 мг/кг или около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения тяжесть заболевания определяется процентной потерей веса. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела защищают от потери веса при уровне дозы около 0,01 мг/кг, около 0,05 мг/кг, около 0,10 мг/кг, около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 1 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг или около 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела защищают от потери веса при уровне дозы около 1 мг/кг, около 5 мг/кг или около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к SARS-CoV-2 или ACE2 или фрагмент антитела.

[00171] Библиотеки вариантов

[00172] *Вариация кодона*

[00173] Библиотеки вариантных последовательностей нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, могут содержать множество нуклеиновых кислот, где каждая нуклеиновая кислота кодирует вариантную последовательность кодона по сравнению с эталонной последовательностью нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях каждая нуклеиновая кислота первой популяции нуклеиновых кислот содержит вариант в одном сайте варианта. В некоторых случаях первая популяция нуклеиновых кислот содержит множество вариантов в одном вариантном сайте, так что первая популяция нуклеиновых кислот содержит более одного варианта в одном и том же вариантном сайте. Первая популяция нуклеиновых кислот может содержать нуклеиновые кислоты, коллективно кодирующие несколько вариантов кодонов в одном и том же вариантном сайте. Первая популяция нуклеиновых кислот может содержать нуклеиновые кислоты, совместно кодирующие до 19 или более кодонов в одном и том же положении. Первая популяция нуклеиновых кислот может содержать нуклеиновые кислоты, совместно кодирующие до 60 различных триплетов в одном и том же положении, или первая популяция нуклеиновых кислот может содержать нуклеиновые кислоты, совместно кодирующие до 61 различных триплетов кодонов в одном и том же положении. Каждый вариант может кодировать кодон, который приводит к другой аминокислоте во время трансляции. В **таблице 1** представлен список всех возможных кодонов (и репрезентативной аминокислоты) для вариантного сайта.

Таблица 1. Список кодонов и аминокислот

Аминокислоты	Одно буквенный код	Трех буквенный код	Кодоны						
Аланин	A	Ala	GC A	GC C	GC G	GCT			
Цистеин	C	Cys	TG C	TGT					
Аспарагиновая кислота	D	Asp	GA C	GAT					
Глутаминовая кислота	E	Glu	GA A	GAG					
Фенилаланин	F	Phe	TTC	TTT					
Глицин	G	Gly	GG A	GG C	GG G	GGT			
Гистидин	H	His	CA C	CAT					
Изолейцин	I	Iso	AT A	AT C	ATT				
Лизин	K	Lys	AA A	AAG					
Лейцин	L	Leu	TT A	TT G	CT A	CT C	CT G	CTT	
Метионин	M	Met	ATG						
Аспарагин	N	Asn	AA C	AAT					
Пролин	P	Pro	CC A	CC C	CC G	CCT			
Глутамин	Q	Gln	CA A	CAG					
Аргинин	R	Arg	AG A	AG G	CG A	CG C	CG G	CG T	
Серин	S	Ser	AG C	AG T	TC A	TC C	TC G	TCT	

Треонин	T	Thr	AC A	AC C	AC G	ACT
Валин	V	Val	GT A	GT C	GT G	GTT
Триптофан	W	Trp	TGG			
Тирозин	Y	Tyr	TA C	TAT		

[00174] Популяция нуклеиновых кислот может включать различные нуклеиновые кислоты, совместно кодирующие до 20 вариаций кодонов в нескольких положениях. В таких случаях каждая нуклеиновая кислота в популяции содержит вариации для кодонов более чем в одном положении в одной и той же нуклеиновой кислоте. В некоторых случаях каждая нуклеиновая кислота в популяции содержит вариации для кодонов в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более значениях кодонов в одной нуклеиновой кислоте. В некоторых случаях каждая вариантная длинная нуклеиновая кислота содержит вариации для кодонов в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более значениях кодонов в одной длинной нуклеиновой кислоте. В некоторых случаях популяция вариантных нуклеиновых кислот содержит вариации для кодонов в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более значениях кодонов в одной нуклеиновой кислоте. В некоторых случаях популяция вариантных нуклеиновых кислот содержит вариации для кодонов по меньшей мере у около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или более значениях кодонов в одной длинной нуклеиновой кислоте.

[00175] Высокопараллельный синтез нуклеиновых кислот

[00176] В настоящем документе предложен платформенный подход, использующий миниатюризацию, распараллеливание и вертикальную интеграцию сквозного процесса от синтеза полинуклеотидов до сборки генов в нанолунках на кремнии для создания революционной платформы синтеза. Устройства, описанные в настоящем документе, при той же занимаемой площади, что и 96-луночный планшет, обеспечивают платформу для синтеза кремния, способную увеличить производительность в 1000 или более раз по сравнению с традиционными методами синтеза с получением примерно до 1000000 или более полинуклеотидов или 10000 или более генов в одном высокопараллельном цикле.

[00177] С появлением секвенирования следующего поколения геномные данные с высоким разрешением стали важным фактором для исследований, которые углубляются в биологические роли различных генов как в нормальной биологии, так и в патогенезе заболеваний. В основе этого исследования лежит центральная догма молекулярной биологии и концепция «остаточного переноса последовательной информации». Геномная информация, закодированная в DNA, транскрибируется в сообщение, которое затем транслируется в белок, являющийся активным продуктом данного биологического пути.

[00178] Еще одна интересная область исследований связана с открытием, разработкой и производством терапевтических молекул, ориентированных на высокоспецифичную клеточную мишень. В основе конвейеров разработки целевых терапевтических средств лежат библиотеки последовательностей DNA с высоким разнообразием. Варианты генов используются для экспрессии белков в цикле проектирования, построения и тестирования белковой инженерии, который идеально завершается оптимизированным геном для высокой экспрессии белка с высокой аффинностью к его терапевтической мишени. В качестве примера можно рассмотреть связывающий карман рецептора. Возможность одновременного тестирования всех перестановок последовательностей всех остатков в связывающем кармане позволит провести тщательное исследование, увеличивая шансы на успех. Мутагенез с насыщением, при котором исследователь пытается создать все возможные мутации или варианты в определенном месте внутри рецептора, представляет собой один из подходов к этой проблеме развития. Несмотря на то, что это дорого, требует много времени и труда, он позволяет внедрить каждый вариант в каждую позицию. Напротив, комбинаторный мутагенез, при котором несколько выбранных позиций или короткий участок DNA могут быть сильно модифицированы, создает неполный репертуар вариантов с предвзятым представлением.

[00179] Чтобы ускорить процесс разработки лекарств, библиотека с желаемыми вариантами, доступными с предполагаемой частотой в правильном месте, доступном для тестирования, другими словами, прецизионная библиотека, позволяет снизить затраты, а также время выполнения скрининга. В настоящем документе предложены способы синтеза библиотек синтетических вариантов нуклеиновых кислот, которые обеспечивают точное введение каждого предполагаемого варианта с желаемой частотой. Для конечного пользователя это означает возможность не только тщательной выборки пространства последовательностей, но и возможность эффективно запрашивать эти гипотезы, сокращая затраты и время проверки. Полногеномное редактирование может выявить важные пути, библиотеки, в которых каждый вариант и перестановку последовательности можно протестировать на предмет оптимальной функциональности, и могут быть использованы тысячи генов для реконструкции целых путей и геномов, чтобы реконструировать биологические системы для открытия лекарств.

[00180] В первом примере само лекарство может быть оптимизировано с использованием способов, описанных в настоящем документе. Например, для улучшения определенной функции антитела разрабатывают и синтезируют вариантную полинуклеотидную библиотеку, кодирующую часть антитела. Библиотека вариантов нуклеиновых кислот для антитела затем может быть создана способами, описанными в настоящем документе (например, мутагенез PCR с последующей вставкой в вектор). Затем антитело экспрессируют в производственной клеточной линии и подвергают скринингу на повышенную активность. Примеры скрининга включают изучение модуляции аффинности связывания с антигеном, стабильности или эффекторной функции (например, ADCC,

комплемента или апоптоза). Типичные области для оптимизации антитела включают, без ограничения, Fc-область, Fab-область, переменную область Fab-области, константную область Fab-области, переменную область тяжелой цепи или легкой цепи (V_H или V_L) и специфические определяющие комплементарность области (CDR) V_H или V_L .

[00181] Библиотеки нуклеиновых кислот, синтезированные способами, описанными в настоящем документе, могут быть экспрессированы в различных клетках, связанных с болезненным состоянием. Клетки, связанные с болезненным состоянием, включают клеточные линии, образцы тканей, первичные клетки субъекта, культивированные клетки субъекта или клетки в модельной системе. Примеры модельных систем включают, без ограничения, растительные и животные модели болезненного состояния.

[00182] Для идентификации вариантной молекулы, связанной с предотвращением, уменьшением или лечением болезненного состояния, вариантная библиотека нуклеиновых кислот, описанная в настоящем документе, экспрессируется в клетке, связанной с болезненным состоянием, или в клетке, в которой болезненное состояние может быть индуцировано. В некоторых случаях агент используется для индуцирования болезненного состояния в клетках. Примеры инструментов для индукции болезненного состояния включают, без ограничения, систему рекомбинации Cre/Lox, индукцию воспаления LPS и стрептозотоцин для индуцирования гипогликемии. Клетки, связанные с болезненным состоянием, могут быть клетками из модельной системы или культивируемыми клетками, а также клетками субъекта, имеющего конкретное болезненное состояние. Примеры болезненных состояний включают бактериальное, грибковое, вирусное, аутоиммунное или пролиферативное заболевание (например, рак). В некоторых случаях библиотеку вариантных нуклеиновых кислот экспрессируют в модельной системе, клеточной линии или первичных клетках, полученных от субъекта, и подвергают скринингу на наличие изменений по меньшей мере в одной клеточной активности. Примеры клеточной активности включают, без ограничения, пролиферацию, прогрессирование цикла, гибель клеток, адгезию, миграцию, репродукцию, передачу клеточных сигналов, выработку энергии, использование кислорода, метаболическую активность и старение, реакцию на повреждение свободными радикалами или любую их комбинацию.

[00183] Подложки

[00184] Устройства, используемые в качестве поверхности для синтеза полинуклеотидов, могут быть в форме подложек, которые включают, без ограничения, гомогенные матричные поверхности, узорчатые матричные поверхности, каналы, гранулы, гели и тому подобное. В настоящем документе предложены подложки, содержащие множество кластеров, где каждый кластер содержит множество локусов, поддерживающих присоединение и синтез полинуклеотидов. В некоторых случаях подложки содержат однородную матричную поверхность. Например, поверхность однородного массива представляет собой однородную пластину. Термин «локус», как используется в документе, относится к дискретному участку в структуре, который обеспечивает поддержку полинуклеотидов, кодирующих одну заданную последовательность, простирающуюся от

поверхности. В некоторых случаях локус находится на двумерной поверхности, например, по существу плоской поверхности. В некоторых случаях локус находится на трехмерной поверхности, например, лунка, микролунка, канал или столб. В некоторых случаях поверхность локуса содержит материал, который активно функционализирован для присоединения по меньшей мере к одному нуклеотиду для синтеза полинуклеотидов или, предпочтительно, к популяции идентичных нуклеотидов для синтеза популяции полинуклеотидов. В некоторых случаях полинуклеотид относится к популяции полинуклеотидов, кодирующих одну и ту же последовательность нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях поверхность подложки включает одну или множество поверхностей подложки. Средняя частота ошибок для полинуклеотидов, синтезированных в описанной в настоящем документе библиотеке с использованием предоставленных систем и способов, часто составляет менее чем 1 из 1000, менее чем около 1 из 2000, менее чем около 1 из 3000 или реже без исправления ошибок.

[00185] В настоящем документе предложены поверхности, поддерживающие параллельный синтез множества полинуклеотидов, имеющих разные заданные последовательности в адресуемых местах на общей подложке. В некоторых случаях подложка поддерживает синтез более чем 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 5000, 10000, 20000, 50000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, 1000000, 1200000, 1400000, 1600000, 1800000, 2000000, 2500000, 3000000, 3500000, 4000000, 4500000, 5000000, 10000000 или более неидентичных полинуклеотидов. В некоторых случаях поверхности обеспечивают поддержку синтеза более чем 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 5000, 10000, 20000, 50000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, 1000000, 1200000, 1400000, 1600000, 1800000, 2000000, 2500000, 3000000, 3500000, 4000000, 4500000, 5000000, 10000000 или более полинуклеотидов, кодирующих отдельные последовательности. В некоторых случаях по меньшей мере часть полинуклеотидов имеет идентичную последовательность или предназначена для синтеза с идентичной последовательностью. В некоторых случаях подложка обеспечивает поверхностную среду для роста полинуклеотидов, имеющих по меньшей мере 80, 90, 100, 120, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 оснований или более.

[00186] В настоящем документе предложены способы синтеза полинуклеотидов на различных локусах субстрата, где каждый локус поддерживает синтез популяции полинуклеотидов. В некоторых случаях каждый локус поддерживает синтез популяции полинуклеотидов, имеющих другую последовательность, чем популяция полинуклеотидов, выращенных на другом локусе. В некоторых случаях каждая полинуклеотидная последовательность синтезируется с избыточностью 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более по разным локусам в одном и том же кластере локусов на поверхности для синтеза полинуклеотидов. В некоторых случаях локусы субстрата расположены во множестве кластеров. В некоторых случаях подложка содержит по меньшей мере 10, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 20000,

30000, 40000, 50000 или более кластеров. В некоторых случаях подложка содержит более чем 2000, 5000, 10000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, 1000000, 1100000, 1200000, 1300000, 1400000, 1500000, 1600000, 1700000, 1800000, 1900000, 2000000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, 1000000, 1200000, 1400000, 1600000, 1800000, 2000000, 2500000, 3000000, 3500000, 4000000, 4500000, 5000000 или 10000000 или более различных локусов. В некоторых случаях подложка содержит около 10000 различных локусов. Количество локусов в пределах одного кластера в разных случаях неодинаково. В некоторых случаях каждый кластер включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 150, 200, 300, 400, 500 или более локусов. В некоторых случаях каждый кластер включает около 50-500 локусов. В некоторых случаях каждый кластер включает около 100-200 локусов. В некоторых случаях каждый кластер включает около 100-150 локусов. В некоторых случаях каждый кластер включает около 109, 121, 130 или 137 локусов. В некоторых случаях каждый кластер включает около 19, 20, 61, 64 или более локусов. Альтернативно или в комбинации синтез полинуклеотидов происходит на поверхности гомогенной матрицы.

[00187] В некоторых случаях количество различных полинуклеотидов, синтезированных на подложке, зависит от количества различных локусов, доступных в подложке. В некоторых случаях плотность локусов в кластере или на поверхности подложки составляет по меньшей мере или около 1, 10, 25, 50, 65, 75, 100, 130, 150, 175, 200, 300, 400, 500, 1000 или более локусов на мм². В некоторых случаях подложка содержит 10-500, 25-400, 50-500, 100-500, 150-500, 10-250, 50-250, 10-200 или 50-200 мм². В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних локусов внутри кластера или поверхности составляет около 10-500, около 10-200 или около 10-100 мкм. В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних локусов больше чем около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мкм. В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних локусов составляет менее чем около 200, 150, 100, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мкм. В некоторых случаях каждый локус имеет ширину около 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мкм. В некоторых случаях каждый локус имеет ширину около 0,5-100, 0,5-50, 10-75 или 0,5-50 мкм.

[00188] В некоторых случаях плотность кластеров в подложке составляет по меньшей мере или около 1 кластера на 100 мм², 1 кластер на 10 мм², 1 кластер на 5 мм², 1 кластер на 4 мм², 1 кластер на 3 мм², 1 кластер на 2 мм², 1 кластер на 1 мм², 2 кластера на 1 мм², 3 кластера на 1 мм², 4 кластера на 1 мм², 5 кластеров на 1 мм², 10 кластеров на 1 мм², 50 кластеров на 1 мм² или более. В некоторых случаях подложка содержит от около 1 кластера на 10 мм² до около 10 кластеров на 1 мм². В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних кластеров составляет по меньшей мере или около 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 или 5000 мкм. В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних кластеров находится в диапазоне около 50-100, 50-200, 50-300, 50-500 и 100-2000 мкм. В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних кластеров находится в диапазоне около 0,05-50, 0,05-10, 0,05-5, 0,05-4, 0,05-3, 0,05-2, 0,1-10, 0,2-10, 0,3-10, 0,4-10,

0,5-10, 0,5-5 или 0,5-2 мм. В некоторых случаях каждый кластер имеет поперечное сечение от около 0,5 до около 2, от около 0,5 до около 1 или от около 1 до около 2 мм. В некоторых случаях каждый кластер имеет поперечное сечение около 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 мм. В некоторых случаях каждый кластер имеет внутреннее поперечное сечение около 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,15, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 мм.

[00189] В некоторых случаях подложка имеет размер стандартного 96-луночного планшета, например, между около 100 и около 200 мм и между около 50 и около 150 мм. В некоторых случаях подложка имеет диаметр менее чем или равный около 1000, 500, 450, 400, 300, 250, 200, 150, 100 или 50 мм. В некоторых случаях диаметр подложки находится в диапазоне около 25-1000, 25-800, 25-600, 25-500, 25-400, 25-300 или 25-200 мм. В некоторых случаях подложка имеет площадь плоской поверхности по меньшей мере около 100; 200; 500; 1000; 2000; 5000; 10000; 12000; 15000; 20000; 30000; 40000; 50000 мм² или более. В некоторых случаях толщина подложки находится в диапазоне около 50-2000, 50-1000, 100-1000, 200-1000 или 250-1000 мм.

[00190] *Материалы поверхности*

[00191] Подложки, устройства и реакторы, представленные в настоящем документе, изготовлены из любого разнообразия материалов, подходящих для способов, композиций и систем, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях материалы подложки изготавливаются с низким уровнем связывания нуклеотидов. В некоторых случаях материалы подложки модифицируют для создания различных поверхностей, демонстрирующих высокий уровень связывания нуклеотидов. В некоторых случаях материалы подложки прозрачны для видимого и/или ультрафиолетового света. В некоторых случаях материалы подложки обладают достаточной проводимостью, например, способны формировать однородные электрические поля по всей подложке или ее части. В некоторых случаях проводящие материалы соединены с электрическим заземлением. В некоторых случаях подложка является теплопроводной или изолирующей. В некоторых случаях материалы являются химически стойкими и термостойкими, чтобы поддерживать химические или биохимические реакции, например процессы реакции синтеза полинуклеотидов. В некоторых случаях подложка содержит гибкие материалы. Что касается гибких материалов, материалы могут включать, без ограничения, нейлон, как модифицированный, так и немодифицированный, нитроцеллюлозу, полипропилен и тому подобное. В некоторых случаях подложка содержит жесткие материалы. Материалы для жестких материалов могут включать, помимо прочего: стекло; плавкий кремнезем; кремний, пластмассы (например, политетрафторэтилен, полипропилен, полистирол, поликарбонат и их смеси и тому подобное); металлы (например, золото, платина и тому подобное). Подложка, твердая подложка или реакторы могут быть изготовлены из материала, выбранного из группы, включающей кремний, полистирол, агарозу, декстран, полимеры целлюлозы, полиакриламиды, полидиметилсилоксан, (PDMS) и стекло. Подложки/твердые подложки или микроструктуры, реакторы могут быть изготовлены из

комбинации материалов, перечисленных в настоящем документе, или любого другого подходящего материала, известного в данной области техники.

[00192] Архитектура поверхности

[00193] В настоящем документе предложены подложки для способов, композиций и систем, описанных в настоящем документе, при этом подложки имеют структуру поверхности, подходящую для способов, композиций и систем, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях подложка имеет выпуклые и/или вогнутые элементы. Одним из преимуществ таких свойств является увеличение площади поверхности для поддержки синтеза полинуклеотидов. В некоторых случаях подложка, имеющая выпуклые и/или вогнутые элементы, называется трехмерной подложкой. В некоторых случаях трехмерная подложка содержит один или несколько каналов. В некоторых случаях один или несколько локусов составляют канал. В некоторых случаях каналы доступны для нанесения реагента через устройство для нанесения, такое как устройство для нанесения материала. В некоторых случаях реагенты и/или жидкости собираются в большей лунке в одном или нескольких каналах сообщения жидкости. Например, подложка содержит множество каналов, соответствующих множеству локусов с кластером, и множество каналов сообщаются по текучей среде с одной лункой кластера. В некоторых способах библиотеку полинуклеотидов синтезируют во множестве локусов кластера.

[00194] В настоящем документе предложены подложки для способов, композиций и систем, описанных в настоящем документе, где субстраты сконфигурированы для синтеза полинуклеотидов. В некоторых случаях структура сконфигурирована таким образом, чтобы обеспечить управляемый поток и пути массопереноса для синтеза полинуклеотидов на поверхности. В некоторых случаях конфигурация субстрата позволяет контролировать и равномерно распределять пути массопереноса, время химического воздействия и/или эффективность промывки в процессе синтеза полинуклеотидов. В некоторых случаях конфигурация подложки позволяет увеличить эффективность развертки, например, обеспечивая достаточный объем для растущего полинуклеотида, так что объем, исключенный растущим полинуклеотидом, занимает не более 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1% или меньше изначально доступного объема, доступного или подходящего для выращивания полинуклеотида. В некоторых случаях трехмерная структура позволяет управлять потоком жидкости, чтобы обеспечить быстрый обмен химическим воздействием.

[00195] В настоящем документе предложены подложки для способов, композиций и систем, описанных в настоящем документе, где подложки содержат структуры, подходящие для способов, композиций и систем, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях сегрегация достигается физической структурой. В некоторых случаях сегрегация достигается за счет дифференциальной функционализации поверхности, генерирующей активные и пассивные участки для синтеза полинуклеотидов. В некоторых случаях дифференциальная функционализация достигается за счет чередования гидрофобности на поверхности подложки, тем самым создавая эффекты краевого угла

смачивания водой, которые вызывают образование капель или смачивание нанесенных реагентов. Использование более крупных структур может уменьшить разбрызгивание и перекрестное загрязнение отдельных участков синтеза полинуклеотидов реагентами из соседних участков. В некоторых случаях устройство, такое как устройство для нанесения материала, используется для нанесения реагентов в различные места синтеза полинуклеотидов. Подложки, имеющие трехмерные характеристики, сконфигурированы таким образом, что позволяет синтезировать большое количество полинуклеотидов (например, более чем около 10000) с низкой частотой ошибок (например, менее чем около 1:500, 1:1000, 1:1500, 1:2000, 1:3000, 1:5000 или 1:10000). В некоторых случаях подложка содержит элементы с плотностью около или выше чем около 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400 или 500 элементов на мм².

[00196] Лунка подложки может иметь такую же или другую ширину, высоту и/или объем, что и другая лунка подложки. Канал подложки может иметь ту же или другую ширину, высоту и/или объем, что и другой канал подложки. В некоторых случаях диаметр кластера или диаметр лунки, содержащей кластер, или оба, составляет между около 0,05-50, 0,05-10, 0,05-5, 0,05-4, 0,05-3, 0,05-2, 0,05-1, 0,05-0,5, 0,05-0,1, 0,1-10, 0,2-10, 0,3-10, 0,4-10, 0,5-10, 0,5-5 или 0,5-2 мм. В некоторых случаях диаметр кластера или диаметр лунки, содержащей кластер, или и то, и другое составляет менее чем или около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06 или 0,05 мм. В некоторых случаях диаметр кластера или диаметр лунки, содержащей кластер, или и то, и другое составляет между около 1,0 и 1,3 мм. В некоторых случаях диаметр кластера или лунки, или того и другого составляет около 1,150 мм. В некоторых случаях диаметр кластера или лунки, или того и другого составляет около 0,08 мм. Диаметр кластера относится к кластерам внутри двумерной или трехмерной подложки.

[00197] В некоторых случаях высота лунки составляет около 20-1000, 50-1000, 100-1000, 200-1000, 300-1000, 400-1000 или 500-1000 мкм. В некоторых случаях высота лунки составляет менее чем около 1000, 900, 800, 700 или 600 мкм.

[00198] В некоторых случаях подложка содержит множество каналов, соответствующих множеству локусов внутри кластера, где высота или глубина канала составляет 5-500, 5-400, 5-300, 5-200, 5-100, 5-50 или 10-50 мкм. В некоторых случаях высота канала составляет менее чем 100, 80, 60, 40 или 20 мкм.

[00199] В некоторых случаях диаметр канала, геометрического места (например, в по существу плоской подложке) или канала и геометрического места (например, в трехмерной подложке, где место соответствует каналу) составляет около 1-1000, 1-500, 1-200, 1-100, 5-100 или 10-100 мкм, например, около 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мкм. В некоторых случаях диаметр канала, локуса или и канала и локуса составляет менее чем около 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мкм. В некоторых случаях расстояние между центрами двух соседних каналов, локусов или каналов и локусов составляет около 1-500, 1-200, 1-100, 5-200, 5-100, 5-50 или 5-30, например, около 20 мкм.

[00200] Модификации поверхности

[00201] В настоящем документе предложены способы синтеза полинуклеотидов на поверхности, где поверхность включает различные модификации поверхности. В некоторых случаях модификации поверхности используются для химического и/или физического изменения поверхности с помощью аддитивного или субтрактивного процесса для изменения одного или нескольких химических и/или физических свойств поверхности подложки или выбранного участка или области поверхности подложки. Например, модификации поверхности включают, помимо прочего, (1) изменение смачивающих свойств поверхности, (2) функционализацию поверхности, то есть обеспечение, модификацию или замену поверхностных функциональных групп, (3) дефункционализацию поверхности, то есть удаление поверхностных функциональных групп, (4) иное изменение химического состава поверхности, например, путем травления, (5) увеличение или уменьшение шероховатости поверхности, (6) нанесение покрытия на поверхность, например покрытия, обладающего смачивающими свойствами, отличными от смачивающих свойств поверхности, и/или (7) осаждение частиц на поверхность.

[00202] В некоторых случаях добавление химического слоя поверх поверхности (называемого промотором адгезии) способствует формированию структурированного рисунка локусов на поверхности подложки. Примеры поверхностей для применения для улучшения адгезии включают, без ограничения, стекло, кремний, диоксид кремния и нитрид кремния. В некоторых случаях усилитель адгезии представляет собой химическое вещество с высокой поверхностной энергией. В некоторых случаях на поверхность подложки наносят второй химический слой. В некоторых случаях второй химический слой имеет низкую поверхностную энергию. В некоторых случаях поверхностная энергия химического слоя, нанесенного на поверхность, способствует локализации капель на поверхности. В зависимости от выбранного расположения паттерна близость локусов и/или площадь контакта с жидкостью в локусах могут изменяться.

[00203] В некоторых случаях подложка поверхность субстрата или разрешенные локусы, на которые наносятся нуклеиновые кислоты или другие фрагменты, например, для синтеза полинуклеотидов, являются гладкими или по существу плоскими (например, двумерными) или имеют неровности, такие как выпуклости. или пониженные функции (например, трехмерные функции. В некоторых случаях поверхность подложки модифицируют одним или несколькими слоями различных соединений. Такие представляющие интерес модифицированные слои включают, без ограничения, неорганические и органические слои, такие как металлы, оксиды металлов, полимеры, небольшие органические молекул и тому подобное.

[00204] В некоторых случаях разрешенные локусы субстрата функционализированы одним или несколькими фрагментами, которые увеличивают и/или уменьшают поверхностную энергию. В некоторых случаях группа является химически инертной. В некоторых случаях фрагмент сконфигурирован так, чтобы поддерживать желаемую химическую реакцию, например, один или несколько процессов в реакции синтеза полинуклеотидов. Поверхностная энергия или гидрофобность поверхности является

фактором, определяющим способность нуклеотида прикрепляться к поверхности. В некоторых случаях способ функционализации подложки включает: (а) получение подложки, имеющей поверхность, содержащую диоксид кремния; и (b) силанизирование поверхности с использованием подходящего силанизирующего агента, описанного в настоящем документе или иным образом известного в данной области техники, например, органофункциональной молекулы алкоксисилана. Способы и функционализирующие агенты описаны в патенте США № 5474796, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

[00205] В некоторых случаях поверхность подложки функционализируется посредством контакта с дериватизирующей композицией, которая содержит смесь силанов, в условиях реакции, эффективных для связывания силанов с поверхностью подложки, обычно через реактивные гидрофильные фрагменты, присутствующие на поверхности подложки. Силанизация обычно покрывает поверхность посредством самосборки органофункциональными молекулами алкоксисилана. Различные реагенты, функционализирующие силосан, могут быть дополнительно использованы, как известно в настоящее время в данной области техники, например, для снижения или увеличения поверхностной энергии. Органофункциональные алкоксисиланы классифицируются в соответствии с их органическими функциями.

[00206] Синтез полинуклеотидов

[00207] Способы синтеза полинуклеотидов по настоящему изобретению могут включать процессы, включающие химию фосфорамидитов. В некоторых случаях синтез полинуклеотидов включает соединение основания с фосфорамидитом. Синтез полинуклеотидов может включать связывание основания путем осаждения фосфорамидита в условиях связывания, где одно и то же основание необязательно наносится фосфорамидитом более одного раза, то есть двойное связывание. Синтез полинуклеотидов может включать экпирование непрореагировавших участков. В некоторых случаях экпирование является необязательным. Синтез полинуклеотидов может также включать окисление или стадию окисления или стадии окисления. Синтез полинуклеотидов может включать деблокирование, детритилирование и сульфирование. В некоторых случаях синтез полинуклеотидов включает либо окисление, либо сульфирование. В некоторых случаях между одной или каждой стадией реакции синтеза полинуклеотидов устройство промывают, например, тетразолом или ацетонитрилом. Временные рамки для любой одной стадии в способе синтеза фосфорамидита могут составлять менее примерно 2 мин, 1 мин, 50 сек, 40 сек, 30 сек, 20 сек и 10 сек.

[00208] Синтез полинуклеотидов с использованием фосфорамидитного метода может включать последующее добавление фосфорамидитного строительного блока (например, нуклеозидного фосфорамидита) к растущей полинуклеотидной цепи для образования фосфитно-триэфирной связи. Синтез фосфорамидитных полинуклеотидов идет в направлении от 3' к 5'. Синтез фосфорамидитных полинуклеотидов позволяет контролировать добавление одного нуклеотида к растущей цепи нуклеиновой кислоты за

цикл синтеза. В некоторых случаях каждый цикл синтеза включает стадию связывания. Фосфорамидитное связывание включает образование триэфирной связи фосфита между активированным нуклеозидом фосфорамидитом и нуклеозидом, связанным с субстратом, например, через линкер. В некоторых случаях нуклеозидфосфорамидит снабжают активируемым устройством. В некоторых случаях нуклеозидфосфорамидит вводят в устройство вместе с активатором. В некоторых случаях нуклеозидфосфорамидиты поставляются в устройство в виде 1, 5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100-кратного или более избытка относительно субстрат-связанных нуклеозидов. В некоторых случаях добавление нуклеозидфосфорамидита проводят в безводной среде, например, в безводном ацетонитриле. После добавления нуклеозидфосфорамидита устройство необязательно промывают. В некоторых случаях стадию связывания повторяют еще один или несколько раз, необязательно со стадией промывки между добавлениями нуклеозидфосфорамидита к субстрату. В некоторых случаях способ синтеза полинуклеотидов включает 1, 2, 3 или более последовательных стадий связывания. Перед связыванием во многих случаях нуклеозид, связанный с устройством, снимается с защиты путем удаления защитной группы, где защитная группа предотвращает полимеризацию. Обычной защитной группой является 4,4'-диметокситритил (DMT).

[00209] После связывания способы синтеза фосфорамидитных полинуклеотидов необязательно включают стадию экпирования. На стадии экпирования растущий полинуклеотид обрабатывается экпирующим агентом. Стадия экпирования может быть использована для блокирования непрореагировавших связанных с субстратом 5'-ОН групп после связывания от дальнейшего удлинения цепи, предотвращая образование полинуклеотидов с внутренними делециями оснований. Кроме того, фосфорамидиты, активированные 1Н-тетразолом, могут в небольшой степени реагировать с положением Об гуанозина. Не ограничиваясь теорией, при окислении I₂/водой этот побочный продукт, возможно, за счет миграции Об-N7, может подвергаться депуринизации. Депуриновые сайты могут в конечном итоге расщепляться в ходе окончательного снятия защиты с полинуклеотида, что снижает выход полноразмерного продукта. Модификации Об могут быть удалены обработкой блокирующим реагентом перед окислением смесью I₂/вода. В некоторых случаях включение стадии экпирования во время синтеза полинуклеотидов снижает частоту ошибок по сравнению с синтезом без экпирования. Например, стадия экпирования включает обработку полинуклеотида, связанного с субстратом, смесью уксусного ангидрида и 1-метилимидазола. После стадии укупорки устройство необязательно промывают.

[00210] В некоторых случаях после добавления нуклеозидного фосфорамидита и, необязательно, после экпирования и одной или нескольких стадий промывки связанная с устройством растущая нуклеиновая кислота окисляется. Стадия окисления включает окисление триэфира фосфита в тетраординированный триэфир фосфата, защищенный предшественник природной межнуклеозидной связи диэфира фосфата. В некоторых

случаях окисление растущего полинуклеотида достигается обработкой йодом и водой, необязательно в присутствии слабого основания (например, пиридина, лутидина, коллидина). Окисление можно проводить в безводных условиях с использованием, например, трет-бутилгидропероксида или (1S)-(+)-(10-камфорсульфонил)-оксазиридина (CSO). В некоторых способах после окисления проводят стадию кэппинга. Вторая стадия кэппинга позволяет высушить устройство, так как остаточная вода от окисления, которая может сохраняться, может препятствовать последующему соединению. После окисления устройство и растущий полинуклеотид необязательно промывают. В некоторых случаях стадию окисления заменяют стадией сульфуризации для получения фосфоротиоатов полинуклеотидов, при этом любые стадии кэпирования можно проводить после сульфуризации. Многие реагенты способны к эффективному переносу серы, включая, помимо прочего, 3-(диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазол-3-тион, DDTT, 3Н-1,2-бензодитиол-3-он, 1,1-диоксид, также известный как реагент Бокажа и N, N,N',N'-тетразилтиурамдисульфид (TETD).

[00211] Для того чтобы последующий цикл включения нуклеозида происходил посредством связывания, защищенный 5'-конец растущего полинуклеотида, связанного с устройством, удаляется, так что первичная гидроксильная группа вступает в реакцию со следующим нуклеозидным фосфорамидитом. В некоторых случаях защитной группой является DMT, и деблокирование происходит с помощью трихлоруксусной кислоты в дихлорметане. Проведение детритилирования в течение длительного времени или более сильными, чем рекомендовано, растворами кислот может привести к усилению депуринизации полинуклеотида, связанного с твердой подложкой, и, таким образом, снизить выход желаемого полноразмерного продукта. Способы и композиции по изобретению, описанные в настоящем документе, обеспечивают контролируемые условия деблокирования, ограничивающие нежелательные реакции депурирования. В некоторых случаях полинуклеотид, связанный с устройством, промывают после деблокирования. В некоторых случаях эффективная промывка после деблокирования способствует получению синтезированных полинуклеотидов с низкой частотой ошибок.

[00212] Способы синтеза полинуклеотидов обычно включают повторяющуюся последовательность следующих стадий: нанесение защищенного мономера на активно функционализированную поверхность (например, локус) для связывания либо с активированной поверхностью, либо с линкером, либо с предварительно снятым с защиты мономером; снятие защиты с нанесенного мономера, чтобы он стал реакционноспособным с нанесенным впоследствии защищенным мономером; и применение другого защищенного мономера для связывания. Одна или несколько промежуточных стадий включают окисление или сульфирование. В некоторых случаях один или несколько стадий промывки предшествуют или следуют за одной или всеми стадиями.

[00213] Способы синтеза полинуклеотидов на основе фосфорамидитов включают ряд химических стадий. В некоторых случаях одна или несколько стадий способа синтеза включают циклирование реагентов, где одна или несколько стадий способа включают

нанесение на устройство реагента, подходящего для данной стадии. Например, реагенты циклически проходят серию стадий жидкого осаждения и вакуумной сушки. Для подложек, содержащих трехмерные элементы, такие как лунки, микролунки, каналы и т.п., реагенты необязательно пропускают через одну или несколько областей устройства через лунки и/или каналы.

[00214] Способы и системы, описанные в настоящем документе, относятся к устройствам синтеза полинуклеотидов для синтеза полинуклеотидов. Синтез может быть параллельным. Например, синтезируется по меньшей мере или около по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 10000, 50000, 75000, 100000 или более полинуклеотиды могут быть синтезированы параллельно. Общее количество полинуклеотидов, которые могут быть синтезированы параллельно, может составлять 2-100000, 3-50000, 4-10000, 5-1000, 6-900, 7-850, 8-800, 9-750, 10-700, 11-650, 12-600, 13-550, 14-500, 15-450, 16-400, 17-350, 18-300, 19-250, 20-200, 21-150, 22-100, 23-50, 24-45, 25-40, 30-35. Специалистам в данной области техники понятно, что общее количество полинуклеотидов, синтезированных параллельно, может находиться в пределах любого диапазона, ограниченного любым из этих значений, например, 25-100. Общее количество полинуклеотидов, синтезированных параллельно, может находиться в пределах любого диапазона, определяемого любым из значений, служащих конечными точками диапазона. Общая молярная масса полинуклеотидов, синтезированных в устройстве, или молярная масса каждого из полинуклеотидов может составлять по меньшей мере или по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 25000, 50000, 75000, 100000 пикомолей и более. Длина каждого из полинуклеотидов или средняя длина полинуклеотидов внутри устройства может составлять по меньшей мере или около по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500 нуклеотидов или более. Длина каждого из полинуклеотидов или средняя длина полинуклеотидов в устройстве может составлять самое большее или примерно самое большее 500, 400, 300, 200, 150, 100, 50, 45, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 нуклеотидов или меньше. Длина каждого из полинуклеотидов или средняя длина полинуклеотидов внутри устройства может составлять 10-500, 9-400, 11-300, 12-200, 13-150, 14-100, 15-50, 16-45, 17-40, 18-35, 19-25. Специалистам в данной области техники понятно, что длина каждого из полинуклеотидов или средняя длина полинуклеотидов в устройстве может находиться в пределах любого диапазона, ограниченного любым из этих значений, например 100-300. Длина каждого из полинуклеотидов или средняя длина полинуклеотидов внутри устройства может находиться в пределах любого диапазона, определяемого любым из значений, служащих конечными точками диапазона.

[00215] Способы синтеза полинуклеотидов на поверхности, предусмотренные в настоящем документе, обеспечивают возможность синтеза с высокой скоростью. Например, синтезируется по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175,

200 нуклеотидов в час или более. Нуклеотиды включают аденин, гуанин, тимин, цитозин, уридиновые строительные блоки или их аналоги/модифицированные версии. В некоторых случаях библиотеки полинуклеотидов синтезируют параллельно на подложке. Например, устройство, содержащее около или по меньшей мере около 100, 1000, 10000, 30000, 75000, 100000, 1000000, 2000000, 3000000, 4000000 или 5000000 разрешенных локусов способны поддерживать синтез по меньшей мере такого же количества различных полинуклеотидов, где полинуклеотид, кодирующий отдельную последовательность, синтезируется в разрешенном локусе. В некоторых случаях библиотека полинуклеотидов синтезируется на устройстве с низким уровнем ошибок, описанном в настоящем документе, менее чем за три месяца, два месяца, один месяц, три недели, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 дня, 24 часа или меньше. В некоторых случаях более крупные нуклеиновые кислоты, собранные из полинуклеотидной библиотеки, синтезированной с низкой частотой ошибок с использованием субстратов и способов, описанных в настоящем документе, получают менее чем за три месяца, два месяца, один месяц, три недели, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 дня, 24 часа или меньше.

[00216] В некоторых случаях способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают создание библиотеки нуклеиновых кислот, включающей варианты нуклеиновых кислот, отличающиеся множеством сайтов кодонов. В некоторых случаях нуклеиновая кислота может иметь 1 сайт, 2 сайта, 3 сайта, 4 сайта, 5 сайтов, 6 сайтов, 7 сайтов, 8 сайтов, 9 сайтов, 10 сайтов, 11 сайтов, 12 сайта, 13 сайтов, 14 сайтов, 15 сайтов, 16 сайтов, 17 сайтов, 18 сайтов, 19 сайтов, 20 сайтов, 30 сайтов, 40 сайтов, 50 сайтов или более сайтов с вариантными кодонами.

[00217] В некоторых случаях один или несколько сайтов вариантов кодонов могут быть соседними. В некоторых случаях один или несколько сайтов вариантных кодонов могут быть не смежными и разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более кодонами.

[00218] В некоторых случаях нуклеиновая кислота может содержать несколько сайтов вариантных кодонов, где все варианты кодонов расположены рядом друг с другом, образуя участок вариантных кодонов. В некоторых случаях нуклеиновая кислота может содержать несколько сайтов вариантных кодонов, при этом ни один из вариантов кодонов не является смежным друг с другом. В некоторых случаях нуклеиновая кислота может содержать несколько сайтов вариантных кодонов, причем некоторые сайты вариантных кодонов примыкают друг к другу, образуя отрезок сайтов вариантных кодонов, а некоторые сайты вариантных кодонов не являются смежными друг с другом.

[00219] Обращаясь к фигурам, на **ФИГ. 2** проиллюстрирован типичный технологический процесс синтеза нуклеиновых кислот (например, генов) из более коротких нуклеиновых кислот. Рабочий процесс обычно делится на фазы: (1) синтез de novo библиотеки одноцепочечных нуклеиновых кислот, (2) объединение нуклеиновых кислот для образования более крупных фрагментов, (3) исправление ошибок, (4) контроль качества и (5) отправка. Перед синтезом de novo предварительно выбирают предполагаемую

последовательность нуклеиновой кислоты или группу последовательностей нуклеиновой кислоты. Например, группа генов предварительно выбрана для генерации.

[00220] После того, как выбраны большие нуклеиновые кислоты для генерации, предварительно определенная библиотека нуклеиновых кислот разрабатывается для синтеза *de novo*. Известны различные подходящие способы создания массивов полинуклеотидов высокой плотности. В примере рабочего процесса предоставляется поверхностный слой устройства. В примере химический состав поверхности изменен для улучшения процесса синтеза полинуклеотидов. Области с низкой поверхностной энергией генерируются для отталкивания жидкости, а области с высокой поверхностной энергией генерируются для притяжения жидкостей. Сама поверхность может иметь форму плоской поверхности или иметь вариации формы, такие как выступы или микроуглубления, которые увеличивают площадь поверхности. В примере рабочего процесса выбранные молекулы с высокой поверхностной энергией выполняют двойную функцию поддержки химии DNA, как описано в публикации международной патентной заявки WO/2015/021080, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00221] Приготовление полинуклеотидных матриц *in situ* создают на твердой подложке и используют процесс удлинения одного нуклеотида для параллельного удлинения нескольких олигомеров. Устройство для нанесения, такое как устройство для нанесения материала **201**, предназначено для высвобождения реагентов ступенчатым образом, так что несколько полинуклеотидов параллельно удлиняются по одному остатку за раз для создания олигомеров с заданной последовательностью нуклеиновой кислоты **202**. В некоторых на этой стадии полинуклеотиды отщепляются от поверхности. Расщепление включает расщепление газа, например, аммиаком или метиламином.

[00222] Созданные библиотеки полинуклеотидов помещают в реакционную камеру. В этом примерном рабочем процессе реакционная камера (также называемая «нанореактор») представляет собой покрытую силиконом лунку, содержащую PCR-реагенты и опускаемую на библиотеку полинуклеотидов **203**. До или после герметизации **204** полинуклеотидов добавляют реагент для высвобождения полинуклеотидов с подложки. В примере рабочего процесса полинуклеотиды высвобождаются после герметизации нанореактора **205**. После высвобождения фрагменты одноцепочечных полинуклеотидов гибридизуются, чтобы охватить всю длинную последовательность DNA. Возможна частичная гибридизация **205**, поскольку каждый синтезированный полинуклеотид имеет небольшую часть, перекрывающуюся по меньшей мере с одним другим полинуклеотидом в пуле.

[00223] После гибридизации начинают реакцию ПСА. Во время полимеразных циклов полинуклеотиды отжигаются до комплементарных фрагментов, а пробелы заполняются полимеразой. Каждый цикл случайным образом увеличивает длину различных фрагментов в зависимости от того, какие полинуклеотиды находят друг друга. Комплементарность фрагментов позволяет сформировать полный большой участок двухцепочечно DNA **206**.

[00224] После завершения РСА нанореактор отделяют от устройства **207** и располагают для взаимодействия с устройством, имеющим праймеры для PCR **208**. После герметизации нанореактор подвергают PCR **209** и амплифицируют более крупные нуклеиновые кислоты. После PCR **210** нанокамера открывается **211**, добавляются реагенты для исправления ошибок **212**, камера герметизируется **213** и происходит реакция исправления ошибок для удаления несовпадающих пар оснований и/или цепей с плохой комплементарностью из продуктов амплификации двухцепочечной PCR **214**. Нанореактор открывается и отделяется **215**. Продукт с исправленной ошибкой затем подвергается дополнительным этапам обработки, таким как PCR и молекулярное штрих-кодирование, а затем упаковывается **222** для отправки **223**.

[00225] В некоторых случаях принимаются меры контроля качества. После исправления ошибок стадии контроля качества включают, например, взаимодействие с пластиной, содержащей секвенирующие праймеры для амплификации продукта **216** с исправлением ошибок, запечатывание пластины в камере, содержащей продукт амплификации с исправлением ошибок **217**, и проведение дополнительного раунда амплификации **218**. Нанореактор открывается **219**, и продукты объединяются **220** и секвенируются **221**. После принятия решения о приемлемом контроле качества упакованный продукт **222** утверждается для отправки **223**.

[00226] В некоторых случаях нуклеиновая кислота создается с помощью рабочего процесса, такого как показанный на **ФИГ. 2**, подвергается мутагенезу с использованием перекрывающихся праймеров, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях библиотеку праймеров создают путем подготовки *in situ* на твердой подложке и используют процесс удлинения одного нуклеотида для параллельного удлинения нескольких олигомеров. Устройство для нанесения, такое как устройство для нанесения материала, предназначено для высвобождения реагентов ступенчатым образом, так что несколько полинуклеотидов параллельно удлиняются по одному остатку за раз для создания олигомеров с заданной последовательностью нуклеиновой кислоты **202**.

[00227] Компьютерные системы

[00228] Любая из описанных в настоящем документе систем может быть функционально связана с компьютером и может быть автоматизирована через компьютер либо локально, либо удаленно. В различных случаях способы и системы по изобретению могут дополнительно включать программное обеспечение в компьютерных системах и их использование. Соответственно, компьютеризированное управление синхронизацией функций дозирования/вакуумирования/пополнения, такое как организация и синхронизация движения устройства для нанесения материала, действие дозирования и приведение в действие вакуума, находится в рамках изобретения. Компьютерные системы могут быть запрограммированы на интерфейс между заданной пользователем базовой последовательностью и положением устройства для нанесения материала, чтобы доставлять правильные реагенты в определенные области подложки.

[00229] Компьютерную систему **300**, показанную на **ФИГ. 3**, можно понимать как логическое устройство, которое может считывать инструкции с носителя **311** и/или сетевого порта **305**, который может быть дополнительно подключен к серверу **309**, имеющему фиксированный носитель **312**. Система, такая как показанная на **ФИГ. 3**, может включать в себя CPU **301**, дисковые накопители **303**, дополнительные устройства ввода, такие как клавиатура **315** и/или мышь **316**, и дополнительный монитор **307**. Передача данных может осуществляться через указанный коммуникационный носитель на сервер в локальном или удаленном месте. Среда связи может включать в себя любые средства передачи и/или приема данных. Например, средством связи может быть сетевое соединение, беспроводное соединение или интернет-соединение. Такое соединение может обеспечивать связь через World Wide Web. Предполагается, что данные, относящиеся к настоящему раскрытию, могут передаваться по таким сетям или соединениям для приема и/или просмотра стороной **322**, как показано на **ФИГ. 3**.

[00230] На **ФИГ. 4** представлена блок-схема, иллюстрирующая первый пример архитектуры компьютерной системы **400**, которую можно использовать в связи с примерными экземплярами настоящего раскрытия. Как показано на **ФИГ. 4**, примерная компьютерная система может включать в себя процессор **402** для обработки инструкций. Неограничивающие примеры процессоров включают: процессор Intel Xeon™, процессор AMD Opteron™, 32-разрядный процессор Samsung RISC ARM 1176JZ(F)-S v1.0™, процессор ARM Cortex-A8 Samsung S5PC100™, процессор ARM Cortex-A8 Apple A4™, процессор Marvell PXA 930™ или функционально эквивалентный процессор. Для параллельной обработки можно использовать несколько потоков выполнения. В некоторых случаях также могут использоваться несколько процессоров или процессоров с несколькими ядрами, будь то в одной компьютерной системе, в кластере или распределены между системами по сети, включающей множество компьютеров, сотовых телефонов и/или персональных устройств обработки данных.

[00231] Как показано на **ФИГ. 4**, высокоскоростной кэш **404** может быть подключен к процессору **402** или встроен в него для обеспечения высокоскоростной памяти для инструкций или данных, которые недавно или часто использовались процессором **402**. Процессор **402** подключен к северному мосту **406** с помощью шины **408** процессора. Северный мост **406** соединен с оперативным запоминающим устройством (RAM) **410** с помощью шины **412** памяти и управляет доступом к RAM **410** процессором **402**. Северный мост **406** также соединен с южным мостом **414** шиной **416** набора микросхем. Южный мост **414**, в свою очередь, соединен с периферийной шиной **418**. Периферийной шиной может быть, например, PCI, PCI-X, PCI Express или другая периферийная шина. Северный мост и южный мост часто называют набором микросхем процессора и управляют передачей данных между процессором, оперативной памятью и периферийными компонентами по периферийной шине **418**. В некоторых альтернативных архитектурах функции северного моста могут быть встроены в процессор, вместо использования отдельного чипа северного моста. В некоторых случаях система **400** может включать в себя плату **422** ускорителя,

подключенную к периферийной шине **418**. Ускоритель может включать в себя программируемые пользователем вентильные матрицы (FPGA) или другое аппаратное обеспечение для ускорения определенной обработки. Например, для адаптивной реструктуризации данных или для вычисления алгебраических выражений, используемых при обработке расширенного множества может быть использован ускоритель.

[00232] Программное обеспечение и данные хранятся во внешнем хранилище **424** и могут загружаться в RAM **410** и/или кэш-память **404** для использования процессором. Система **400** включает операционную систему для управления системными ресурсами; не ограничивающие примеры операционных систем включают: Linux, WindowsTM, MACOSTM, BlackBerry OSTTM, iOSTM и другие функционально эквивалентные операционные системы, а также прикладное программное обеспечение, работающее поверх операционной системы, для управления хранением данных и оптимизацией в соответствии с примером настоящего раскрытия. В этом примере система **400** также включает в себя сетевые интерфейсные карты (NIC) **420** и **421**, подключенные к периферийной шине для обеспечения сетевых интерфейсов для внешнего хранилища, такого как сетевое хранилище (NAS) и другие компьютерные системы, которые можно использовать для распределенной параллельной обработки.

[00233] На **ФИГ. 5** представлена схема, показывающая сеть **500** с множеством компьютерных систем **502a** и **502b**, рядом сотовых телефонов и помощников по работе с персональными данными **502c** и сетевым хранилищем (NAS) **504a** и **504b**. В примерах системы **502a**, **502b** и **502c** могут управлять хранилищем данных и оптимизировать доступ к данным, хранящимся в сетевых хранилищах (NAS) **504a** и **504b**. Для данных может использоваться и оцениваться математическая модель с использованием распределенной параллельной обработки в компьютерных системах **502a** и **502b**, сотовых телефонах и системах **502c** обработки персональных данных. Компьютерные системы **502a** и **502b**, а также системы **502c** для сотовых телефонов и персональных данных могут также обеспечивать параллельную обработку для адаптивной реструктуризации данных, хранящихся в сетевых хранилищах (NAS) **504a** и **504b**. На **ФИГ. 5** иллюстрируется только пример, и большое количество других компьютерных архитектур и систем может быть использовано в сочетании с различными примерами по настоящему изобретению. Например, для обеспечения параллельной обработки можно использовать блейд-сервер. Блейд-процессоры могут быть соединены через заднюю панель для обеспечения параллельной обработки. Хранилище также можно подключить к задней панели или в качестве сетевого хранилища (NAS) через отдельный сетевой интерфейс. В некоторых примерах процессоры могут поддерживать отдельные области памяти и передавать данные через сетевые интерфейсы, объединительную панель или другие разъемы для параллельной обработки другими процессорами. В других случаях некоторые или все процессоры могут использовать общее пространство виртуальной адресной памяти.

[00234] На **ФИГ. 6** представлена блок-схема многопроцессорной компьютерной системы, использующей совместно используемое пространство виртуальной адресной

памяти в соответствии с примерным экземпляром. Система включает в себя множество процессоров **602a-f**, которые могут осуществлять доступ к подсистеме **604** совместно используемой памяти. Система включает множество программируемых аппаратных процессоров алгоритмов памяти (МАР) **606a-f** в подсистеме **604** памяти. Каждая МАР **606a-f** может содержать память **608a-f** и одну или более программируемых пользователем вентильных матриц (FPGA) **610a-f**. МАР обеспечивает конфигурируемый функциональный блок, и конкретные алгоритмы или части алгоритмов могут быть предоставлены FPGA **610a-f** для обработки в тесной координации с соответствующим процессором. Например, МАР можно использовать для оценки алгебраических выражений, касающихся модели данных, и для выполнения адаптивной реструктуризации данных в примерах. В этом примере каждая карта МАР глобально доступна для всех процессоров для этих целей. В одной конфигурации каждая МАР может использовать прямой доступ к памяти (DMA) для доступа к ассоциированной памяти **608a-f**, позволяя ей выполнять задачи независимо и асинхронно от соответствующего микропроцессора **602a-f**. В этой конфигурации МАР может передавать результаты непосредственно на другую МАР для конвейерной обработки и параллельного выполнения алгоритмов.

[00235] Вышеупомянутые компьютерные архитектуры и системы являются только примерами, и широкий спектр других архитектур и систем компьютеров, сотовых телефонов и персональных данных может использоваться в связи с примерами, включая системы, использующие любую комбинацию общих процессоров, сопроцессоров, FPGA и другие программируемые логические устройства, системы на кристаллах (SOC), специализированные интегральные схемы (ASIC) и другие элементы обработки и логики. В некоторых случаях вся или часть компьютерной системы может быть реализована в программном или аппаратном обеспечении. Любое разнообразие носителей данных может использоваться в связи с примерами экземпляров, включая оперативную память, жесткие диски, флэш-память, ленточные накопители, дисковые массивы, сетевые хранилища (NAS) и другие локальные или распределенные устройства и системы хранения данных.

[00236] В примерах компьютерная система может быть реализована с использованием программных модулей, исполняемых на любой из вышеперечисленных или других компьютерных архитектур и систем. В других случаях функции системы могут быть частично или полностью реализованы в программно-аппаратных средствах, программируемых логических устройствах, таких как программируемые вентильные матрицы (FPGA), как указано в **ФИГ. 4**, системы на микросхемах (SOC), специализированные интегральные схемы (ASIC) или другие элементы обработки и логики. Например, установка процессора и оптимизатора может быть реализована с аппаратным ускорением за счет использования карты аппаратного ускорителя, такой как карта **422** ускорителя, показанная на **ФИГ. 4**.

[00237] Следующие примеры приведены для более ясной иллюстрации принципа и практического применения описанных в настоящем документе вариантов осуществления изобретения для специалистов в данной области техники и не должны рассматриваться как

ограничивающие объем каких-либо заявленных вариантов осуществления. Если не указано иное, все части и проценты даны по массе.

ПРИМЕРЫ

[00238] Следующие примеры даны с целью иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Настоящие примеры, наряду с описанными здесь способами, в настоящее время представляют предпочтительные варианты осуществления изобретения, являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Изменения в нем и другие варианты использования, которые охватываются духом изобретения, как определено объемом формулы изобретения, очевидны специалистам в данной области техники.

[00239] Пример 1: Функционализация поверхности устройства

[00240] Устройство было функционализировано для поддержки присоединения и синтеза библиотеки полинуклеотидов. Поверхность устройства сначала в течение 20 минут подвергали влажной очистке раствором пирании, состоящим из 90% H_2SO_4 и 10% H_2O_2 . Устройство промывали в нескольких стаканах с деионизированной водой, выдерживали под краном с деионизированной водой в течение 5 мин и сушили в токе N_2 . Затем устройство замачивали в NH_4OH (1:100; 3 мл:300 мл) в течение 5 минут, промывали деионизированной водой с помощью пистолета, замачивали последовательно подряд в трех стаканах с деионизированной водой на 1 мин в каждом, а затем снова промывали деионизированной водой с помощью пистолета. Затем устройство подвергали плазменной очистке, подвергая поверхность устройства воздействию O_2 . Прибор SAMCO PC-300 использовали для плазменного травления O_2 при мощности 250 Вт в течение 1 мин в нисходящем режиме.

[00241] Очищенную поверхность устройства активно функционализировали раствором, содержащим N-(3-триэтоксисилилпропил)-4-гидроксипиридин, с использованием системы печи для осаждения паров YES-1224P со следующими параметрами: от 0,5 до 1 торр, 60 мин, 70°C, испаритель 135 °C. На поверхность устройства наносили резистивное покрытие с использованием установки для центрифугирования Brewer Science 200X. Фоторезист SPR™ 3612 наносили на устройство центрифугированием при 2500 об/мин в течение 40 секунд. Устройство предварительно обжигали на горячей пластине Brewer в течение 30 мин при температуре 90°C. Устройство подвергали фотолитографии с использованием прибора для выравнивания маски Karl Suss MA6. Устройство экспонировали в течение 2,2 сек и проявляли в течение 1 мин в MSF 26A. Остатки проявителя смывали ручным пистолетом, и устройство замачивали в воде на 5 мин. Устройство выжаривали в печи в течение 30 мин при температуре 100°C с последующим визуальным осмотром дефектов литографии с помощью Nikon L200. Для удаления остаточного резиста с помощью инструмента SAMCO PC-300 использовали процесс удаления остатка с помощью плазменного травления кислородом при мощности 250 Вт в течение 1 мин.

[00242] Поверхность устройства пассивно функционализировали 100 мкл раствора перфтороктилтрихлорсилана, смешанного с 10 мкл легкого минерального масла. Устройство помещали в камеру, откачивали в течение 10 мин, затем закрывали клапан на насосе и оставляли на 10 мин. Камеру проветривали. С устройства снимали резистивное покрытие, выполнив два погружения в течение 5 минут в 500 мл NMP при температуре 70°C с обработкой ультразвуком при максимальной мощности (9 на системе Crest). Затем устройство вымачивали в течение 5 минут в 500 мл изопропанола при комнатной температуре с обработкой ультразвуком при максимальной мощности. Устройство погружали в 300 мл этанола 200 пруф и сушили с помощью N₂. Функционализированную поверхность активировали, чтобы она служила подложкой для синтеза полинуклеотидов.

[00243] Пример 2: Синтез 50-мерной последовательности на устройстве для синтеза олигонуклеотидов

[00244] Устройство для синтеза двумерных олигонуклеотидов находилось в собранном состоянии в проточной ячейке, которая была соединена с проточной ячейкой (Applied Biosystems (ABI394 DNA Synthesizer)). Устройство для двумерного синтеза олигонуклеотидов однородно функционализировали с помощью N-(3-триэтоксисилилпропил)-4-гидроксibuтирамида (Gelest) и применяли для синтеза типового полинуклеотида из 50 п.о. («50-мерный полинуклеотид») с использованием способов синтеза полинуклеотидов, описанных в настоящем документе.

[00256] Последовательность 50-мера была такой, как описано. 5'AGACAATCAACCATTTGGGGTGGACAGCCTTGACCTCTAGACTTCGGCAT##TTTTT TTTTT3', где # обозначает фосфорамидит CED тимидин-сукцинилгексамида (CLP-2244 от компании ChemGenes), который представляет собой расщепляемый линкер, позволяющий высвободить олигонуклеотиды с поверхности в процессе удаления защитных групп.

[00246] Синтез осуществляли с использованием стандартной химии синтеза ДНК (связывание, экпирование, окисление и деблокирование) в соответствии с протоколом, приведенным в **таблице 2**, и с участием синтезатора ABI.

Таблица 2: Протоколы синтеза

Общее название процесса синтеза DNA	Стадия процесса	Время (сек)
ПРОМЫВКА (поток промывки ацетонитрилом)	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	23
	Промывка системы N ₂	4
	Промывка системы ацетонитрилом	4
ДОБАВЛЕНИЕ ОСНОВАНИЯ DNA (фосфорамидит+поток активатора)	Промывка коллектора активатора	2
	Активатор в проточную ячейку	6
	Активатор+фосфорамидит в проточную ячейку	6
	Активатор в проточную ячейку	0,5

	Активатор+фосфорамидит в проточную ячейку	5
	Активатор в проточную ячейку	0,5
	Активатор+фосфорамидит в проточную ячейку	5
	Активатор в проточную ячейку	0,5
	Активатор+фосфорамидит в проточную ячейку	5
	Инкубировать в течение 25 секунд	25
ПРОМЫВКА (поток промывки ацетонитрилом)	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	15
	Промывка системы N2	4
	Промывка системы ацетонитрилом	4
ДОБАВЛЕНИЕ ОСНОВАНИЯ DNA (фосфорамидит+поток активатора)	Промывка коллектора активатора	2
	Активатор в проточную ячейку	5
	Активатор+фосфорамидит в проточную ячейку	18
	Инкубирование в течение 25 секунд	25
ПРОМЫВКА (поток промывки ацетонитрилом)	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	15
	Промывка системы N2	4
	Промывка системы ацетонитрилом	4
КЭППИНГ (CapA+B, 1:1, Flow)	CapA+B в проточную ячейку	15
ПРОМЫВКА (поток промывки ацетонитрилом)	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	15
	Промывка системы ацетонитрилом	4
ОКИСЛЕНИЕ (поток окислителя)	Окислитель в проточную ячейку	18
ПРОМЫВКА (поток промывки ацетонитрилом)	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Промывка системы N2	4
	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	15
	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	15
	Промывка системы N2	4

	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	23
	Промывка системы N ₂	4
	Промывка системы ацетонитрилом	4
ДЕБЛОКИРОВКА (деблокировка потока)	Деблокировка в проточную ячейку	36
ПРОМЫВКА (поток промывки ацетонитрилом)	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Промывка системы N ₂	4
	Промывка системы ацетонитрилом	4
	Ацетонитрил в проточную ячейку	18
	Промывка системы N ₂	4,13
	Промывка системы ацетонитрилом	4,13
	Ацетонитрил в проточную ячейку	15

[00247] Комбинация фосфорамидит/активатор доставлялась аналогично доставке нерасфасованных реагентов через проточную ячейку. Стадии сушки не выполнялись, поскольку среда все время остается «влажной» от реагента.

[00248] Ограничитель потока был удален из синтезатора ABI 394, чтобы обеспечить более быстрый поток. Без ограничителя потока скорость потока для амидитов (0,1M в ACN), активатора (0,25 M бензоилтиотетразола («БТТ»; 30-3070-xx от GlenResearch) в ACN) и Ох (0,02 M I₂ в 20% пиридине, 10% воды и 70% ТГФ) составляли около ~100 мкл/сек для ацетонитрила («ACN») и реагентов для уплотнения (смесь CapA и CapB 1:1, где CapA представляет собой уксусный ангидрид в смеси ТГФ/пиридин, и CapB представляет собой 16% 1-метилимидизола в ТГФ), около ~200 мкл/сек, а для деблокировки (3% дихлоруксусной кислоты в толуоле) около ~300 мкл/сек (по сравнению с ~50 мкл/сек для всех реагентов с ограничителем потока). Наблюдали за временем полного вытеснения окислителя, соответствующим образом корректировали время подачи химических соединений и вводили дополнительную промывку ACN между применением различных химических соединений. После синтеза полинуклеотида с чипа снимали защиту в газообразном аммиаке в течение ночи при давлении 75 фунтов на квадратный дюйм. На поверхность наносили пять капель воды для восстановления полинуклеотидов. Затем восстановленные полинуклеотиды анализировали на малые РНК на чипе BioAnalyzer.

[00249] **Пример 3: Синтез 100-мерной последовательности на устройстве для синтеза олигонуклеотидов**

[00250] Тот же процесс, что описан в примере 2 для синтеза 50-мерной последовательности, использовали для синтеза 100-мерного полинуклеотида («100-мерный полинуклеотид»;

CGGGATCCTTATCGTCATCGTCGTACAGATCCCGACCCATTTGCTGTCCACCAGTCA

5'

TGCTAGCCATACCATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCAT###TTTTTTTTTTT3', где # обозначает фосфорамидит CED тимидин-сукцинилгексамида (CLP-2244 от компании ChemGenes) на двух разных кремниевых чипах, первый из которых однородно функционализирован с помощью N-(3-триэтоксисилилпропил)-4-гидроксипиридина, а второй функционализирован смесью 5/95 11-ацетоксиундецилтриэтоксисилан и н-децилтриэтоксисилан, и выделенные с поверхности полинуклеотиды анализировали на приборе BioAnalyzer.

[00251] Все десять образцов из двух чипов дополнительно амплифицировали методом PCR с использованием прямого (5'ATGCGGGTTCTCATCATC3') и обратного (5'CGGGATCCTTATCGTCATCG3') праймеров в 50 мкл PCR-смеси (25 мкл мастер-микса NEB Q5, 2,5 мкл 10 мкМ прямого праймера, 2,5 мкл 10 мкМ обратного праймера, 1 мкл полинуклеотида, экстрагированного с поверхности, и воды до 50 мкл), используя следующую программу термоциклирования:

98°C, 30 сек

98°C, 10 сек; 63°C, 10 сек; 72°C, 10 сек; повтор 12 циклов

72°C, 2 мин

[00252] Продукты PCR также анализировали на BioAnalyzer, демонстрируя острые пики в 100-мерном положении. Затем образцы, амплифицированные с помощью PCR, клонировали и секвенировали по Сэнгеру. В **таблице 3** обобщены результаты секвенирования по Сэнгеру для образцов, взятых из пятен 1-5 с чипа 1, и для образцов, взятых из пятен 6-10 с чипа 2.

Таблица 3: Результаты секвенирования

Место	Частота ошибок	Эффективность цикла
1	1/763 п.о.	99,87%
2	1/824 п.о.	99,88%
3	1/780 п.о.	99,87%
4	1/429 п.о.	99,77%
5	1/1525 п.о.	99,93%
6	1/1615 п.о.	99,94%
7	1/531 п.о.	99,81%
8	1/1769 п.о.	99,94%
9	1/854 п.о.	99,88%
10	1/1451 п.о.	99,93%

[00253] Таким образом, высокое качество и однородность синтезированных полинуклеотидов были повторены на двух чипах с разным химическим составом поверхности. В целом, 89% 100-меров, которые были секвенированы, были идеальными последовательностями без ошибок, что соответствует 233 из 262.

[00254] В **таблице 4** приведены характеристики ошибок для последовательностей, полученных из образцов полинуклеотидов из точек 1-10.

Таблица 4: Характеристики ошибок

Образец ID/№ места	OSA_0046/ 1	OSA_0047/ 2	OSA_0048/ 3	OSA_0049/ 4	OSA_0050/ 5	OSA_0051/ 6	OSA_0052/ 7	OSA_0053/ 8	OSA_0054/ 9	OSA_0055/ 10
Всего последовательностей	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
Качество секвенирования	25 из 28	27 из 27	26 из 30	21 из 23	25 из 26	29 из 30	27 из 31	29 из 31	28 из 29	25 из 28
Качество олигонуклеотида	23 из 25	25 из 27	22 из 26	18 из 21	24 из 25	25 из 29	22 из 27	28 из 29	26 из 28	20 из 25
ROI количество совпадений	2500	2698	2561	2122	2499	2666	2625	2899	2798	2348
ROI мутация	2	2	1	3	1	0	2	1	2	1
ROI удаление нескольких оснований	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ROI малая вставка	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ROI удаление одного основания	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество больших удалений	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
Мутация: G>A	2	2	1	2	1	0	2	1	2	1
Мутация: T>C	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ROI число ошибок	3	2	2	3	1	1	3	1	2	1
ROI частота ошибок	Ошибка: ~1 в 834	Ошибка: ~1 в 1350	Ошибка: ~1 в 1282	Ошибка: ~1 в 708	Ошибка: ~1 в 2500	Ошибка: ~1 в 2667	Ошибка: ~1 в 876	Ошибка: ~1 в 2900	Ошибка: ~1 в 1400	Ошибка: ~1 в 2349

ROI минус частота ошибок праймера	Минус ошибка праймера: ~1 в 763	Минус ошибка праймера: ~1 в 824	Минус ошибка праймера: ~1 в 780	Минус ошибка праймера: ~1 в 429	Минус ошибка праймера: ~1 в 1525	Минус ошибка праймера: ~1 в 1615	Минус ошибка праймера: ~1 в 531	Минус ошибка праймера: ~1 в 1769	Минус ошибка праймера: ~1 в 854	Минус ошибка праймера : ~1 в 1451

[00255] Пример 4: Пэннинг и скрининг для идентификации антител к SARS-CoV-2 и ACE2

[00256] В этом примере описывается идентификация антител к SARS-CoV-2 и ACE2.

[00257] Библиотеки scFv, VHH и Fab с фаговым дисплеем подвергали пэннингу на предмет связывания с биотинилированным SARS-CoV-2 S1 и человеческим ACE2. На **ФИГ. 7** показана схема of стратегии пэннинга. Биотинилированный антиген связывали с магнитными шариками, покрытыми стрептавидином, с плотностью 100 пмоль антигена на мг шариков (Thermo Fisher #11206D). Фаговые библиотеки блокировали 5% BSA в PBS. После истощения магнитных шариков в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ) шарики удаляли, а супернатант фага переносили на 1 мг шариков, связанных с антигеном, в 1 мл PBS и инкубировали при комнатной температуре с вращением в течение 1 часа. Несвязывающиеся клоны смывали добавлением 1 мл PBST, увеличивая количество промывок с каждым раундом пэннинга. Трипсин использовали для элюирования фага, связанного с комплексом антиген-гранулы, использовали трипсин. Фаг амплифицировали в TG1 *E. coli* для следующего раунда селекции. Эту стратегию селекции повторяли в течение четырех раундов с последовательно меньшими количествами антигена в раунде. После всех четырех раундов селекции по 400 клонов из каждого раунда 2, 3 и 4 были отобраны для экспрессии фага и скрининга фага ELISA. Данные пэннинга можно видеть в **таблице 5**.

Таблица 5. Данные пэннинга

Антитело	Титр	Раунд 1	Раунд 2	Раунд 3	Раунд 4	Раунд 5
1	Титр на входе	$1,5 \times 10^{12}$	$1,2 \times 10^{13}$	$4,4 \times 10^{13}$	$1,8 \times 10^{13}$	-
	Титр на выходе	$1,2 \times 10^6$	$1,5 \times 10^6$	$2,0 \times 10^6$	$1,4 \times 10^8$	-
2	Титр на входе	$1,4 \times 10^{12}$	$2,6 \times 10^{13}$	$3,0 \times 10^{13}$	$1,0 \times 10^{13}$	-
	Титр на выходе	$9,5 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$	$2,2 \times 10^6$	$1,2 \times 10^8$	-
3	Титр на входе	$1,7 \times 10^{12}$	$2,0 \times 10^{13}$	$2,8 \times 10^{13}$	$3,2 \times 10^{13}$	-
	Титр на выходе	$1,5 \times 10^5$	$1,7 \times 10^6$	$1,5 \times 10^6$	$1,1 \times 10^8$	-
4	Титр на входе	$1,2 \times 10^{12}$	$1,6 \times 10^{13}$	$3,6 \times 10^{13}$	$1,5 \times 10^{13}$	-
	Титр на выходе	$1,3 \times 10^5$	$2,2 \times 10^7$	$2,6 \times 10^7$	$2,5 \times 10^8$	-

[00258] Для тестирования на связывание с SARS-CoV-2 S1 и ACE2 фаг экспрессировали из каждой собранной колонии путем суперинфекции КО7 в 384-луночных планшетах для микротитрования. Содержащий фаг супернатант блокировали добавлением 1:1 4% обезжиренного молока (NFM). Планшеты для анализа готовили путем пассивной иммобилизации 0,4 мкг антигена в 384-луночных планшетах Maxisorp (Thermo Fisher #464718) и затем блокировали 4% NFM. После 3-кратной промывки в PBST супернатант блокированного фага инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. После трехкратной промывки в PBST 0,3 мкг/мл анти-M13-HRP (Sino Biological #11973-MM05T-N) делили на аликвоты инкубирования в течение 1 часа при комнатной температуре. Связывание антитела с фаговым дисплеем определяли по поглощению при 450 нм с 3,3',5,5'-тетраметилбензидином (Thermo Fisher #34029). Фаг, который связывался с антигеном в 3 раза больше, чем на фоне человеческого Fc-белка, идентифицировали как потенциальные связыватели для секвенирующего анализа. DNA амплифицировали путем амплификации по катящемуся кругу из исходных глицериновых запасов каждого клона и подвергали секвенированию по Сэнгеру (Genewiz) для захвата доменов VH и VL. На **ФИГ. 8А-8D** показаны данные фагового ELISA из раунда 4 пэннинга белка SARS-CoV-2 S1 (субъединица 1) для антитела 1 (**ФИГ. 8А-8В**) и антитела 2 (**ФИГ. 8С-8D**). На **ФИГ. 9А-9D** показаны данные фагового ELISA из раунда 4 пэннинга белка ACE2 для антитела 3 (**ФИГ. 9А-9В**) и антитела 4 (**ФИГ. 9С-9D**).

[00259] Варианты SARS-CoV-2 тестировали на специфичность с использованием фагового ELISA, как описано выше. Используемые антигены включали Acro COVID S1 (S1N-C82E8), слитый RBD Fc COVID S1 (антиген 1) и слитый Fc COVID S1 RBM (антиген 2). Данные фагового ELISA представлены в **таблице 6А**. В **таблице 6А** показано среднее значение скрининга ELISA, кратность по сравнению с фоном (столбец А), специфичность ELISA, кратность по сравнению с фоном (столбец В) и специфичность ELISA, процент связывания относительно связывания с Acro S1 (столбец С). Как видно из **таблицы 6А**, почти все клоны, специфичные к домену связывания рецептора (RBD), демонстрируют хорошее связывание с полноразмерной субъединицей 1 (S1) и продуцируют S1 RBD Fc. Ни один из вариантов S1 RBD не связывался с S1 RBM Fc.

Таблица 6А. Фаговый метод ELISA для SARS-CoV-2

	Колонка А	Колонка В				Колонка С		
Вариант	ELISA (Avg)	Acro S1	S1-RBD-Fc	S1-Fc	S1-RBM-Fc	S1-RBD-Fc	S1-Fc	S1-RBM-Fc
1-21	47,6	19,5	14,8	1,4	1,4	75,7%	7,2%	7,0%
1-22	40,6	32,7	26,5	2,5	1,5	81,2%	7,6%	4,7%
1-30	29,5	16,8	1,7	5,6	1,4	9,8%	33,3%	8,5%
1-35	28,6	21,6	1,8	1,4	1,6	8,2%	6,5%	7,3%
1-17	27,4	25,1	20,1	1,6	1,3	79,8%	6,2%	5,2%
1-27	27,2	1,5	1,9	1,3	1,6	124,5%	84,8%	108,8%

1-37	27,0	11,6	2,0	5,4	1,4	17,7%	46,7%	12,3%
1-12	25,7	1,7	1,7	1,3	1,7	104,0%	79,6%	102,5%
1-2	24,2	1,8	1,9	1,7	1,7	103,3%	95,4%	93,5%
1-3	23,9	1,6	1,8	1,5	1,5	109,3%	91,2%	91,9%
1-23	23,1	5,1	3,6	1,6	1,6	70,9%	31,1%	32,0%
1-7	22,5	6,8	3,3	1,7	1,6	48,7%	24,8%	23,0%
1-31	20,7	30,4	1,3	15,7	1,2	4,3%	51,6%	3,8%
1-4	20,6	1,0	1,4	0,9	1,1	137,5%	90,8%	105,3%
1-38	20,2	1,1	1,5	0,9	1,2	127,9%	82,8%	100,9%
1-8	19,3	12,0	11,2	1,1	1,2	92,9%	8,8%	10,3%
1-9	18,5	10,7	9,8	0,9	1,0	91,1%	8,7%	9,3%
1-32	17,9	11,5	1,5	4,0	1,1	13,1%	35,3%	9,5%
1-33	17,6	7,1	1,5	3,0	1,0	21,1%	42,1%	14,6%
1-24	32,9	12,9	11,0	1,1	1,3	85,4%	8,9%	10,3%
1-39	24,4	18,6	11,6	2,5	1,3	62,5%	13,2%	6,7%
1-40	22,9	18,7	14,3	1,3	1,1	76,7%	7,1%	6,0%
1-5	20,6	1,5	1,6	1,2	1,4	107,8%	82,9%	92,0%
1-41	18,1	4,5	2,7	1,3	1,2	58,8%	28,9%	26,3%
1-28	17,7	1,0	1,1	1,1	1,2	112,9%	109,7%	124,1%
1-10	16,9	17,4	17,4	1,3	1,1	100,5%	7,3%	6,2%
2-1	45,3	39,3	36,8	20,2	1,5	93,7%	51,3%	3,9%
2-10	43,8	38,9	39,9	9,4	1,2	102,7%	24,1%	3,1%
2-5	30,8	38,3	35,9	24,3	1,1	93,7%	63,3%	3,0%
2-2	23,4	39,4	39,6	4,7	1,1	100,4%	12,0%	2,8%
3-10	17,4	1,2	1,2	1,2	1,1	97,2%	99,6%	93,3%
1-26	19,5	1,4	1,1	1,3	1,0	76,8%	98,0%	74,7%
1-42	34,5	22,7	20,8	1,4	1,0	91,4%	6,4%	4,2%
1-13	28,2	4,8	4,3	0,9	1,2	89,3%	18,4%	24,2%
1-43	21,9	6,7	5,8	3,9	1,0	87,3%	58,3%	14,5%
1-44	24,6	10,4	8,2	1,0	0,8	78,6%	9,6%	7,6%
1-14	21,7	16,8	13,5	1,1	0,9	80,6%	6,7%	5,4%
1-6	20,8	1,8	1,3	1,1	0,8	69,6%	60,5%	45,4%
1-45	24,0	12,1	10,3	1,2	1,0	85,3%	9,6%	8,3%
1-46	21,7	4,6	3,1	1,1	0,9	66,6%	24,5%	19,8%
1-20	26,0	5,7	3,9	1,0	0,8	67,3%	17,0%	14,5%
1-47	22,6	8,1	5,5	1,2	0,9	68,9%	14,6%	11,1%
1-29	23,8	1,1	0,9	1,0	0,9	81,4%	94,0%	78,3%
1-1	32,5	4,5	4,0	1,6	1,1	90,7%	35,3%	24,5%
1-19	22,3	24,2	23,9	1,5	1,2	98,7%	6,4%	4,9%
1-16	22,1	3,4	3,1	1,0	0,9	89,7%	29,5%	27,3%
1-34	28,7	7,5	3,1	1,8	1,0	41,3%	24,5%	13,3%
1-48	22,6	2,5	2,1	0,8	0,8	84,7%	31,5%	30,3%
1-49	27,6	1,0	1,0	0,8	0,8	99,3%	85,6%	78,8%

1-18	22,7	9,8	7,0	1,1	0,8	71,0%	11,0%	8,0%
1-11	33,2	4,8	4,8	0,9	1,0	99,5%	18,7%	20,6%
1-50	21,1	13,9	12,4	1,2	0,8	88,9%	8,8%	5,9%
1-25	27,9	3,6	2,7	1,0	0,8	75,4%	28,1%	22,3%
1-36	23,6	10,1	1,2	1,1	0,8	11,5%	10,6%	8,4%
1-15	24,8	2,5	1,4	1,0	0,8	55,4%	41,5%	32,1%
2-4	15,5	37,7	38,8	7,2	1,2	102,7%	19,0%	3,1%
2-6	22,1	11,1	12,8	1,8	1,1	115,8%	16,4%	9,5%
2-11	28,1	1,1	1,0	1,2	0,9	86,3%	103,4%	76,1%
2-12	18,2	39,8	40,3	14,7	1,1	101,3%	37,0%	2,9%
2-13	19,1	27,3	32,1	3,7	0,9	117,5%	13,4%	3,1%
2-14	17,2	31,7	32,9	4,2	0,9	103,9%	13,3%	2,8%
2-7	25,3	37,2	37,3	7,7	0,9	100,3%	20,6%	2,4%
2-8	32,4	35,9	36,5	5,4	1,1	101,8%	15,0%	3,1%
2-15	13,7	31,0	28,1	3,8	0,9	90,6%	12,4%	3,0%
2-9	14,1	24,1	24,3	3,0	0,8	100,7%	12,2%	3,5%

[00260] В таблицах 6В-6С показана кинетика Carterra SPR для вариантных антител против SARS-CoV-2, ранжированных по частоте диссоциации (таблица 6В) и по K_D (таблица 6С). В таблицах 6D-6Е показана кинетика Carterra SPR для вариантных антител ACE2, ранжированных по частоте диссоциации (таблица 6D) и по K_D (таблица 6Е). На ФИГ. 10 показано, что ACE2 связывается с вариантами S1-RBD-Fc и S1-Fc.

Таблица 6В. Кинетика Carterra SPR для SARS-CoV-2, ранжированная по отклонению от нормы

IgG	Acro S1	S1-RBD-Fc	S1-Fc	S1-RBM-Fc	k_a (M ⁻¹ сек ⁻¹)	K_D (сек ⁻¹)
2-10	38,9	39,9	9,4	1,2	2,08E+05	1,15E-04
2-5	38,3	35,9	24,3	1,1	9,39E+04	2,59E-04
1-31	30,4	1,3	15,7	1,2	2,05E+04	7,62E-04
2-2	39,4	39,6	4,7	1,1	7,74E+04	9,06E-04
1-13	4,8	4,3	0,9	1,2	2,17E+05	1,38E-03
1-30	16,8	1,7	5,6	1,4	4,39E+04	1,64E-03
1-29	1,1	0,9	1,0	0,9	5,35E+02	1,97E-03
1-27	1,5	1,9	1,3	1,6	2,27E+05	2,85E-03
1-35	21,6	1,8	1,4	1,6	5,90E+04	5,43E-03
1-36	10,1	1,2	1,1	0,8	1,14E+05	7,85E-03
1-67	18,6	11,6	2,5	1,3	7,36E+04	8,86E-03
1-2	1,8	1,9	1,7	1,7	1,58E+03	2,72E-02
1-5	1,5	1,6	1,2	1,4	2,15E+03	5,40E-02
1-68	6,7	5,8	3,9	1,0	2,46E+06	8,75E-02
1-69	1,1	1,5	0,9	1,2	3,08E+05	1,23E-01
1-4	1,0	1,4	0,9	1,1	4,20E+04	1,24E-01
1-12	1,7	1,7	1,3	1,7	3,59E+05	1,34E-01
1-11	4,8	4,8	0,9	1,0	5,92E+05	1,43E-01

1-10	17,4	17,4	1,3	1,1	1,04E+06	1,47E-01
1-7	4,5	2,7	1,3	1,2	2,09E+05	1,55E-01
1-15	2,5	1,4	1,0	0,8	4,49E+05	1,56E-01
1-25	3,6	2,7	1,0	0,8	1,98E+06	1,56E-01
1-23	5,1	3,6	1,6	1,6	5,06E+05	1,59E-01
1-7	6,8	3,3	1,7	1,6	1,34E+06	1,70E-01
1-47	8,1	5,5	1,2	0,9	6,32E+03	2,40E-01
1-3	1,6	1,8	1,5	1,5	1,42E+06	3,04E-01
1-32	11,5	1,5	4,0	1,1	5,49E+06	3,17E-01
1-20	5,7	3,9	1,0	0,8	5,17E+02	6,95E-01
1-28	1,0	1,1	1,1	1,2	1,23E+08	9,05E+00
1-48	2,5	2,1	0,8	0,8	5,56E+07	9,11E+00
1-24	12,9	11,0	1,1	1,3	1,94E+08	1,46E+01
1-6	1,8	1,3	1,1	0,8	4,49E+08	2,08E+01
1-17	25,1	20,1	1,6	1,3	3,92E+08	2,63E+01
1-49	1,0	1,0	0,8	0,8	6,00E+08	3,22E+01
1-71	11,6	2,0	5,4	1,4	3,69E+08	4,03E+01
1-42	22,7	20,8	1,4	1,0	9,10E+08	1,03E+02

Таблица 6С. Кинетика Carterra SPR для SARS-CoV-2, ранжированная по K_D

IgG	Acro S1	S1-RBD-Fc	S1-Fc	S1-RBM-Fc	ka (M⁻¹ с⁻¹)	kd (сек⁻¹)	K_D (нМ)	Rmax (RU)
2-10	38,9	39,9	9,4	1,2	2,08E+05	1,15E-04	0,6	20
2-5	38,3	35,9	24,3	1,1	9,39E+04	2,59E-04	2,8	39
1-13	4,8	4,3	0,9	1,2	2,17E+05	1,38E-03	6,4	23
2-2	39,4	39,6	4,7	1,1	7,74E+04	9,06E-04	11,7	131
1-27	1,5	1,9	1,3	1,6	2,27E+05	2,85E-03	12,5	39
1-68	6,7	5,8	3,9	1,0	2,46E+06	8,75E-02	35,6	73
1-30	16,8	1,7	5,6	1,4	4,39E+04	1,64E-03	37,2	98
1-31	30,4	1,3	15,7	1,2	2,05E+04	7,62E-04	37,2	256
1-6	1,8	1,3	1,1	0,8	4,49E+08	2,08E+01	46,3	87
1-49	1,0	1,0	0,8	0,8	6,00E+08	3,22E+01	53,6	72
1-32	11,5	1,5	4,0	1,1	5,49E+06	3,17E-01	57,8	112
1-17	25,1	20,1	1,6	1,3	3,92E+08	2,63E+01	67,1	46
1-36	10,1	1,2	1,1	0,8	1,14E+05	7,85E-03	68,9	150
1-28	1,0	1,1	1,1	1,2	1,23E+08	9,05E+00	73,5	58
1-24	12,9	11,0	1,1	1,3	1,94E+08	1,46E+01	75,5	48
1-25	3,6	2,7	1,0	0,8	1,98E+06	1,56E-01	78,9	46
1-35	21,6	1,8	1,4	1,6	5,90E+04	5,43E-03	91,9	341
1-71	11,6	2,0	5,4	1,4	3,69E+08	4,03E+01	109,3	113
1-42	22,7	20,8	1,4	1,0	9,10E+08	1,03E+02	113,4	68
1-67	18,6	11,6	2,5	1,3	7,36E+04	8,86E-03	120,4	22
1-7	6,8	3,3	1,7	1,6	1,34E+06	1,70E-01	127,1	31

1-10	17,4	17,4	1,3	1,1	1,04E+06	1,47E-01	141,7	27
1-48	2,5	2,1	0,8	0,8	5,56E+07	9,11E+00	163,8	64
1-3	1,6	1,8	1,5	1,5	1,42E+06	3,04E-01	214,6	87
1-11	4,8	4,8	0,9	1,0	5,92E+05	1,43E-01	240,9	53
1-23	5,1	3,6	1,6	1,6	5,06E+05	1,59E-01	314,6	128
1-15	2,5	1,4	1,0	0,8	4,49E+05	1,56E-01	346,9	79
1-12	1,7	1,7	1,3	1,7	3,59E+05	1,34E-01	372,5	112
1-69	1,1	1,5	0,9	1,2	3,08E+05	1,23E-01	398,4	66
1-7	4,5	2,7	1,3	1,2	2,09E+05	1,55E-01	742,5	160
1-4	1,0	1,4	0,9	1,1	4,20E+04	1,24E-01	2946,4	385
1-29	1,1	0,9	1,0	0,9	5,35E+02	1,97E-03	3684,3	1206
1-2	1,8	1,9	1,7	1,7	1,58E+03	2,72E-02	17228,5	1652
1-5	1,5	1,6	1,2	1,4	2,15E+03	5,40E-02	25170,1	4457
1-47	8,1	5,5	1,2	0,9	6,32E+03	2,40E-01	37971,0	5497
1-20	5,7	3,9	1,0	0,8	5,17E+02	6,95E-01	1344113,2	64406

Таблица 6D. Кинетика Carterra SPR для ACE2, ранжированная по отклонению от нормы

IgG	ka (M-1 сек⁻¹)	kd (сек⁻¹)
4-29	1,66E+05	4,20E-04
4-33	2,29E+05	5,52E-04
4-89	2,04E+06	6,11E-04
4-18	6,61E+05	6,14E-04
4-6	4,84E+05	6,79E-04
4-64	2,90E+06	7,00E-04
4-2	1,40E+06	9,60E-04
4-49	2,91E+06	9,80E-04
4-45	8,03E+05	9,88E-04
4-41	1,80E+05	1,00E-03
4-63	6,10E+05	1,05E-03
4-73	2,27E+05	1,47E-03
4-52	1,26E+05	1,49E-03
4-5	3,22E+03	1,53E-03
4-12	2,51E+05	1,80E-03
4-14	1,32E+05	1,92E-03
4-46	7,87E+04	1,95E-03
4-7	1,61E+05	1,96E-03
3-15	1,53E+05	2,06E-03
4-67	9,39E+04	2,14E-03
4-56	1,30E+05	2,37E-03
3-3	3,28E+05	2,38E-03
4-57	3,07E+05	2,39E-03
3-14	1,72E+03	2,50E-03
4-69	9,94E+04	2,56E-03

4-78	2,47E+05	2,63E-03
4-3	5,33E+04	2,68E-03
4-34	5,25E+05	2,73E-03
4-20	3,54E+04	2,76E-03
4-31	2,17E+05	2,77E-03
4-74	2,48E+05	2,85E-03
4-61	3,48E+05	2,86E-03
4-25	7,87E+04	3,03E-03
4-82	3,01E+05	3,33E-03
4-62	2,45E+05	3,65E-03
4-21	3,16E+04	4,18E-03
4-76	1,35E+05	4,28E-03
4-75	2,99E+05	4,78E-03
3-6	2,23E+05	4,88E-03
3-8	1,14E+05	5,09E-03
3-7	4,69E+05	5,20E-03
3-9	8,36E+04	5,69E-03
4-32	1,26E+05	5,74E-03
3-12	1,55E+04	6,49E-03
4-9	2,86E+05	6,81E-03
4-95	4,15E+05	7,72E-03
3-11	2,69E+05	9,45E-03
3-13	8,09E+04	1,02E-02
4-15	5,54E+05	1,10E-02
4-39	1,36E+05	1,37E-02
3-10	2,22E+03	2,00E-02
4-42	8,79E+06	1,16E-01

Таблица 6Е. Кинетика Carterra SPR для ACE2, ранжированная по K_D

IgG	k_a (M⁻¹ сек⁻¹)	k_d (сек⁻¹)	K_D (нМ)	Rmax (RU)
4-64	2,90E+06	7,00E-04	0,2	115
4-89	2,04E+06	6,11E-04	0,3	66
4-49	2,91E+06	9,80E-04	0,3	71
4-2	1,40E+06	9,60E-04	0,7	70
4-18	6,61E+05	6,14E-04	0,9	121
4-45	8,03E+05	9,88E-04	1,2	148
4-6	4,84E+05	6,79E-04	1,4	147
4-63	6,10E+05	1,05E-03	1,7	89
4-33	2,29E+05	5,52E-04	2,4	98
4-29	1,66E+05	4,20E-04	2,5	72
4-34	5,25E+05	2,73E-03	5,2	85
4-41	1,80E+05	1,00E-03	5,6	154
4-73	2,27E+05	1,47E-03	6,5	231
4-12	2,51E+05	1,80E-03	7,2	84

3-3	3,28E+05	2,38E-03	7,3	340
4-57	3,07E+05	2,39E-03	7,8	388
4-61	3,48E+05	2,86E-03	8,2	294
4-78	2,47E+05	2,63E-03	10,7	118
4-82	3,01E+05	3,33E-03	11,1	158
3-7	4,69E+05	5,20E-03	11,1	105
4-74	2,48E+05	2,85E-03	11,5	166
4-52	1,26E+05	1,49E-03	11,8	110
4-7	1,61E+05	1,96E-03	12,2	257
4-31	2,17E+05	2,77E-03	12,8	280
4-42	8,79E+06	1,16E-01	13,2	64
3-15	1,53E+05	2,06E-03	13,5	151
4-14	1,32E+05	1,92E-03	14,5	290
4-62	2,45E+05	3,65E-03	14,9	111
4-75	2,99E+05	4,78E-03	16,0	87
4-56	1,30E+05	2,37E-03	18,2	264
4-95	4,15E+05	7,72E-03	18,6	97
4-15	5,54E+05	1,10E-02	19,8	106
3-6	2,23E+05	4,88E-03	21,9	162
4-67	9,39E+04	2,14E-03	22,8	130
4-9	2,86E+05	6,81E-03	23,8	109
4-46	7,87E+04	1,95E-03	24,7	81
4-69	9,94E+04	2,56E-03	25,8	59
4-76	1,35E+05	4,28E-03	31,8	144
3-11	2,69E+05	9,45E-03	35,1	113
4-25	7,87E+04	3,03E-03	38,5	78
3-8	1,14E+05	5,09E-03	44,6	161
4-32	1,26E+05	5,74E-03	45,6	66
4-3	5,33E+04	2,68E-03	50,3	117
3-9	8,36E+04	5,69E-03	68,0	176
4-20	3,54E+04	2,76E-03	77,9	76
4-39	1,36E+05	1,37E-02	100,7	193
3-13	8,09E+04	1,02E-02	126,2	77
4-21	3,16E+04	4,18E-03	132,2	39
3-12	1,55E+04	6,49E-03	420,2	106
4-5	3,22E+03	1,53E-03	473,6	196
3-14	1,72E+03	2,50E-03	1452,3	300
3-10	2,22E+03	2,00E-02	8999,0	1681

[00261] Пример 5. Варианты SARS-CoV-2 и ACE

[00262] Антитела к варианту SARS-CoV-2 и ACE тестировали на специфичность и аффинность.

[00263] Рекомбинантный белок S1 (Acros Biosystems, кат. № S1N-S52H5) пассивно иммобилизовали на 384-луночном планшете для ELISA и блокировали с помощью BSA. Антитела S1 Panel разбавляли от 50 нМ до 0,0076 нМ и инкубировали с заблокированным планшетом. Связывание антител определяли с использованием вторичного антитела Goat-anti-Human-HRP и проявляли с использованием субстрата HRP (список в настоящем документе). Сигнал поглощения наносили на график в виде % от максимального связывания и подгоняли для определения EC50 каждого антитела с использованием GraphPad Prism.

[00264] Типичные данные по аффинности вариантов 2-6 SARS-CoV-2 показаны на **ФИГ. 11А-11В**, и показаны для вариантов ACE2 3-7 (**ФИГ. 12А**), 4-49 (**ФИГ. 12В**) и 4-55 (**ФИГ. 12С**). Панель связывания антител к SARS-CoV-2 определяли, как показано на **ФИГ. 13** и в **таблицах 7А-7F** далее.

Таблица 7А. EC50 вариантов SARS-CoV-2

Антитело	EC50 (нМ)
1-31	0,03139
2-6	0,03364
ACRO	0,04831
1-34	0,06522
2-2	0,07992
1-27	0,09283
2-8	0,1029
1-22	0,1248
1-32	0,1406
1-16	0,1435
1-12	0,1585
2-5	0,1615
CR3022	0,1657
1-53	0,1691
1-30	0,2084
1-28	0,2224
1-71	0,2673
1-20	0,3236
1-4	0,4216
1-35	0,4922
1-47	0,5893
1-5	0,774
2-4	0,8792
1-3	0,9724
1-21	1,003
2-19	1,257
1-51	1,465
1-19	1,706
1-42	1,742

2-2	1,789
2-1	1,894
1-33	3,006
2-13	5,139
2-11	6,921
2-15	8,509
2-7	10,09
1-26	11,93
1-24	12,86
1-49	13,04
1-10	18,31
1-1	21,87
1-8	25,09
1-7	26,94
1-72	29,13
1-17	33,17
1-36	34,86
1-73	43,58
2-10	46,43
1-9	46,88
2-17	51,86
1-52	57,88
2-18	74,71
1-29	83,41
2-12	95,94
1-25	107
2-9	118,3
1-23	123,9
1-48	296
2-14	854,7

Таблица 7В. Частота вариантов SARS-CoV-2 и данные ELISA

IgG	Частота	ELISA (Avg)
1-21	1	47,6
1-22	3	40,6
1-30	1	29,5
1-35	3	28,6
1-17	79	27,4
1-27	1	27,2
1-12	2	25,7
1-2	14	24,2
1-3	2	23,9
1-23	1	23,1

1-7	4	22,5
1-31	1	20,7
1-4	1	20,6
1-8	2	19,3
1-9	2	18,5
1-32	1	17,9
1-33	1	17,6
1-24	1	32,9
1-5	1	20,6
1-28	2	17,7
1-10	1	16,9
1-26	1	19,5
1-13	1	28,2
1-14	1	21,7
1-6	1	20,8
1-20	3	26,0
1-29	1	23,8
1-1	1	32,5
1-19	1	22,3
1-16	1	22,1
1-34	1	28,7
1-18	1	22,7
1-11	1	33,2
1-25	1	27,9
1-36	1	23,6
1-15	1	24,8
1-51	1	7,1
1-52	1	3,5
1-53	1	21,7

Таблица 7С. Варианты SARS-CoV-2 S1

			DB/S1	DB/S-T	DC/S1	DC/S-T	Ингибитор	Fc/S1	Fc/S-T
IgG	Freq	ELISA (Avg)	K _D (нМ)	K _D (нМ)	K _D (нМ)	K _D (нМ)	IC50 (нМ)	K _D (нМ)	K _D (нМ)f
1-21	1	47,6					6,7		
1-22	3	40,6					73,2		
1-30	1	29,5	37,2		4,7	475861,6	25,3		
1-35	3	28,6	91,9	569,8	47,5	16,7	209,2	139,4	0,5
1-17	79	27,4	67,1		6649,2				10,0
1-27	1	27,2	12,5		5519,6			9,6	9,6
1-12	2	25,7	372,5		10,6		33,0	6,1	14,0
1-2	14	24,2	17228,5	304,3					
1-3	2	23,9	214,6	423,0	252,8	5306,9	15,7		10,0
1-23	1	23,1	314,6						
1-7	4	22,5	127,1						
1-31	1	20,7	37,2		14,4		9,2	17,5	
1-4	1	20,6	2946,4	6,6	659,2	129,2		25,5	12,3
1-8	2	19,3					97,3		
1-9	2	18,5					282,4		
1-32	1	17,9	57,8		14,8			2979,8	
1-33	1	17,6			8,1	1739312,4			
1-24	1	32,9	75,5		2043,7				
1-40	2	22,9							
1-5	1	20,6	25170,1	1155,7					
1-28	2	17,7	73,5	13,4	520,3	96,6		3236,7	8,6
1-10	1	16,9	141,7				17,7		
1-26	1	19,5					8,0		
1-13	1	28,2	6,4						
1-14	1	21,7		8,1					

1-6	1	20,8	46,3	684,2					
1-20	3	26,0	1344113,2		34,4	145,0		10,3	17,3
1-29	1	23,8	3684,3	36,1					19,3
1-1	1	32,5							
1-19	1	22,3			85,4	0,0		14,3	18,6
1-16	1	22,1			2282,0	4487,3	1,7	178,8	2,2
1-34	1	28,7			8,2	623,6		13,4	1,4
1-18	1	22,7							
1-11	1	33,2	240,9	30,2					
1-25	1	27,9	78,9				3,0		6,1
1-36	1	23,6	68,9	3,9			9,3		33,2
1-15	1	24,8	346,9						
1-51	1	7,1							
1-52	1	3,5					739,8		
1-53	1	21,7					1426,0		
2-16	1	7,1					433,4		
2-17	1	3,5							
2-18	1	43,0							
2-19	1	21,7							
2-2	1	12,8							

Таблица 7D. Частота вариантов SARS-CoV-2 S1 и данные ELISA

IgG	Частота	ELISA(Avg)
2-1	1	45,3
2-10	1	43,8
2-5	46	30,8
2-2	2	23,4
2-4	1	15,5
2-6	5	22,1
2-11	3	28,1
2-12	1	18,2
2-13	1	19,1
2-14	1	17,2
2-7	1	25,3
2-8	1	32,4
2-15	1	13,7
2-9	1	14,1
2-16	1	7,1
2-17	1	3,5
2-18	1	43,0
2-19	1	21,7
2-2	1	12,8

Таблица 7Е. Варианты SARS-CoV-2 S1

			DB/S1	DB/S-T	DC/S1	DC/S-T	Ингибитор	Fc/S1	Fc/S-T
IgG	Частота	ELISA (Avg)	K _D (нМ)	K _D (нМ)	K _D (нМ)	K _D (нМ)	IC50 (нМ)	K _D (нМ)	K _D (нМ)
2-10	1	43,8	0,6	125,6					
2-5	46	30,8	2,8			17,3	4,2	1,9	90,2
2-2	2	23,4	11,7	1,2		1,4	3,6	58,3	0,8
2-4	1	15,5		4337,7					
2-6	5	22,1		3,0	563,8	0,4		32,3	0,01
2-11	3	28,1		3,1				90,0	284,5
2-12	1	18,2		6,4		63,8	1,0		3,2
2-13	1	19,1					45,0		
2-14	1	17,2		2,5					34,8
2-7	1	25,3							252,5
2-8	1	32,4		115,1	33,4	47,4	12,2	52,8	
2-15	1	13,7		3,5			4,7		
2-9	1	14,1					23,2		23582,5

Таблица 7F. Панель антител ELISA, титрование связывания (EC50)

АНТИТЕЛО	EC50 (нМ)
2-8	0,08001
1-35	0,09604
1-3	0,133
2-5	0,1332
1-27	0,1479
1-31	0,2035
2-6	0,283
1-2	0,523
1-34	0,5584
2-2	0,612
1-67	0,9402
1-16	1,409
1-12	2,15
1-28	2,284
1-4	2,559
1-1	4,157
1-19	4,413
1-22	6,548
1-5	7,833
1-42	7,92
2-15	7,92
1-49	8,669
1-53	10,25
2-9	12,58
1-33	17,5
1-26	48,46
2-29	63,43
1-7	95,66
1-25	95,66
1-51	98,17
2-17	100
2-2	100

[00265] Данные для вариантных антител ACE2 представлены в таблицах 8А-8В.

Таблица 8А. Частота вариантов ACE2 и данные ELISA

IgG	Частота	ELISA (Avg)
3-10	1	17,4
3-4	1	15,2
3-7	1	17,1
3-1	7	18,4
3-5	4	18,1
3-6	1	24,0
3-15	1	13,1
3-3	12	22,0
3-11	1	13,7
3-8	1	19,9
3-2	1	15,7
3-12	1	19,1
3-14	1	24,0
3-9	1	26,0
3-13	1	24,9
3-16	1	8,0
3-17	1	12,3
3-18	1	9,8
3-19	1	5,4
3-2	1	3,0
3-21	1	6,2
3-22	1	6,2
3-23	1	3,7
3-24	1	6,5
3-25	1	5,3
3-26	1	4,1
3-27	1	11,7
3-28	1	3,5
3-29	1	5,0

Таблица 8В. Частота вариантов ACE2 и данные ELISA

IgG	Частота	ELISA (Avg)
4-51	1	52,0
4-52	1	49,3
4-53	1	41,1
4-54	1	40,7
4-49	21	35,1
4-55	1	29,0
4-39	1	28,0
4-56	1	22,9

4-33	1	20,2
4-57	1	19,6
4-25	1	17,0
4-58	1	15,1
4-69	2	21,8
4-18	4	20,4
4-63	2	24,7
4-73	2	20,2
4-43	2	22,9
4-72	2	20,6
4-5	2	26,6
4-67	4	20,0
4-41	2	33,9
4-6	2	22,9
4-16	2	38,7
4-32	2	21,2
4-75	2	37,5
4-37	2	24,1
4-15	2	35,4
4-42	2	35,9
4-17	2	28,1
4-35	2	26,4
4-20	2	31,0
4-31	18	24,8
4-14	4	30,3
4-7	2	35,4
4-76	2	23,1
4-89	2	39,4
4-64	4	23,7
4-3	2	41,6
4-45	2	37,8
4-6	2	27,8
4-11	2	25,1
4-44	2	23,3
4-82	2	27,1
4-40	2	25,3
4-62	2	27,7
4-74	2	25,4
4-78	2	21,1
4-46	2	25,3
4-2	2	25,7
4-21	2	22,6
4-9	2	24,2

4-61	2	25,1
4-12	2	21,8
4-29	2	22,0
4-34	2	25,4
4-47	2	20,9
4-95	2	23,2
4-36	2	20,1
4-98	1	9,1
4-99	1	4,8
4-1	1	6,5
4-101	1	17,4
4-102	1	14,4
4-103	1	9,0
4-104	1	5,3
4-105	1	7,8
4-106	1	5,4
4-107	1	7,5
4-108	1	10,0
4-109	1	17,5
4-11	1	23,3
4-111	1	14,0
4-112	1	11,1
4-113	1	8,9
4-114	1	9,9
4-115	1	26,4
4-116	1	12,6
4-117	1	12,4
4-118	1	34,9
4-119	1	28,6
4-12	1	17,9
4-121	1	36,2
4-122	1	10,6
4-123	1	14,2
4-124	1	29,3
4-125	1	22,2
4-126	1	14,6
4-127	1	16,1
4-128	1	5,3
4-129	1	6,8
4-13	1	23,1
4-131	1	37,9
4-132	1	10,9
4-134	1	14,7

4-135	1	7,3
4-136	1	16,3
4-137	1	4,8
4-138	1	21,3
4-139	1	34,3
4-14	1	43,7
4-141	1	15,0
4-142	1	14,4
4-143	1	8,4
4-144	1	11,8
4-145	1	9,5
4-146	1	7,8
4-147	1	6,4
4-148	1	20,6
4-149	1	14,3
4-15	1	22,3
4-151	1	15,1

[00266] VERO C1008 [Vero 76, клон E6, Vero E6] (ATCC® CRL-1586™) получают из почки африканской зеленой марышки и они представляют собой обычно используемые непрерывные клеточные линии млекопитающих. Известно, что эти клетки экспрессируют ACE2 и использовались для анализа нейтрализации SARS-CoV-2. Чтобы оценить эффективность связывания этой панели антител, каждое антитело инкубировали со 105 клетками VERO E6 при 100 нМ, для измерения связывания с помощью проточной цитометрии использовали меченое вторичное антитело. Связывание каждого антитела сравнивали с исходным значением, состоящим только из вторичного антитела, для получения средней интенсивности флуоресценции (MFI) по сравнению с исходным уровнем (MFI/базовый уровень). Данные для варианта антитела 4-23 показаны на **ФИГ. 14**. Данные для варианта 3-1 показаны на **ФИГ. 15А**.

[00267] Вся панель показывает различные степени специфического связывания с клетками VERO E6, как показано в **таблицах 9А-9В**. В качестве положительных контролей для связывания ACE2 добавляли слитый белок S1 Fc и слитый белок S1 RBD Fc (экспрессированный собственными силами).

Таблица 9А. Связывание вариантов ACE2

Антитело	MFI	MFI/Исходный уровень
4-15	40911	103.1
4-101	30450	76.7
4-3	23871	73.7
4-44	23486	72.5
4-89	22369	69.0
4-142	25078	63.2
4-12	24964	62.9
4-148	23582.5	59.4
4-75	18861	58.2
4-52	18184	56.1
4-50	17964	55.4

4-25	17603	54.3
4-138	21564	54.3
4-35	17460	53.9
4-39	17390	53.7
4-49	17249	53.2
4-119	21061.5	53.1
4-137	20784.5	52.4
4-64	16834	52.0
4-37	15775	48.7
4-21	15024	46.4
4-68	14963	46.2
4-97	14963	46.2
4-11	14782	45.6
4-85	14194	43.8

Таблица 9В. Связывание вариантов ACE2

Антитело	MFI	MFI/Исходный уровень
4-67	13852	42.8
4-144	16698	42.1
4-63	13247	40.9
4-114	15946.5	40.2
4-47	12720	39.3
4-17	12720	39.3
4-43	12413	38.3
4-9	12115	37.4
4-28	11968	36.9
4-32	11823	36.5
4-4	11538	35.6
4-29	11492	35.5
4-3	11352	35.0
4-73	10989	33.9
4-62	10856	33.5
4-54	10812	33.4
4-16	10812	33.4
4-69	10509	32.4
4-77	10382	32.0
4-14	9928	30.6
4-53	9117	26.5
4-121	4882	12.3
4-14	2876	7.2
S1 Fc Fusion	55333	160.9
S1 RBD Fc Fusion	26102	75.9

[00268] Очищенные антитела количественно определяли с помощью с помощью Unchained Lunatic и анализировали с помощью Perkin Elmer LabChip System, CE-SDS (R, чистота) для контроля качества. Данные показаны на **ФИГ. 15B-15D** и в **таблицах 10A-10D**. В **таблице 10D** показаны кинетические данные для вариантных антител, собранных с использованием прибора Catterra LSA (Fc, Fc-захват; DC, прямой захват). Варианты антител проявляют очень высокую специфичность и аффинность к своим антигенам-мишеням с аффинностью от пикомолярного до наномолярного диапазона.

Таблица 10А. Характеристики вариантов ACE2

Антитело	MFI	MFI/Исходный уровень
3-10	170440	495,5
4-15	40911	103,1

4-6	29246	90,3
4-101	30450	76,7
4-3	23871	73,7
4-44	23486	72,5
4-61	22921	70,7
4-89	22369	69,0
4-65	21742	67,1
4-142	25078	63,2
4-12	24964	62,9
4-148	23582,5	59,4
4-75	18861	58,2
4-52	18184	56,1
4-50	17964	55,4
4-25	17603	54,3
4-138	21564	54,3
4-35	17460	53,9
4-39	17390	53,7
4-49	17249	53,2
4-119	21061,5	53,1
4-137	20784,5	52,4
4-64	16834	52,0
4-37	15775	48,7
4-21	15024	46,4

Таблица 10В. Характеристики вариантов ACE2

Антитело	MFI	MFI/Исходный уровень
4-68	14963	46,2
4-97	14963	46,2
4-11	14782	45,6
3-13	15647	45,5
4-85	14194	43,8
4-67	13852	42,8
4-144	16698	42,1
4-63	13247	40,9
4-43	12413	38,3
4-114	15946,5	40,2
4-47	12720	39,3
4-17	12720	39,3
4-54	10812	33,4
3-4	11261	32,7
3-2	10132	29,5
3-7	9117	26,5
3-15	8440	24,5
3-3	7174	20,9
4-121	4882	12,3

3-5	4030	11,7
3-6	3746	10,9
4-14	2876	7,2
4-118	1091,5	2,7
S1 Fc Fusion	55333	160,9
S1 RBD Fc Fusion	26102	75,9

Таблица 10С.

Ab	IC50 (нМ)
3-7	101,1
3-5	4,929
3-6	60,02
3-3	0,9157
4-52	0,3499
4-54	1,995
4-49	58,01
4-39	1,148
4-17	0,7208
4-101	0,5675
4-121	0,9101
4-140	3,07

Таблица 10D.

Антитело	K_D, ACE2 Fc	K_D, ACE2 DC
3-7	3,4	32,6
3-5	6,7	>1000
3-6	5,6	>1
3-3	7,3	NA
4-52	11,5	557,1
4-54	NA	644,8
4-49	0,3	228,6
4-39	17,5	NA
4-17	18,8	30,6
4-101	NA	5,8

4-118	NA	NA
4-121	NA	NA
4-140	NA	8,9

[00269] Вариантные антитела к SARS-CoV-2 и ACE2 также анализировали на аффинность (данные не показаны). Было обнаружено, что в качестве отрицательного контроля трастузумаб не связывается с ACE2.

[00270] Конкурентный ELISA проводили на вариантных антителах. Примеры данных конкурентного ELISA для SARS-CoV-2 S1 RBD и ACE2 показаны на **ФИГ. 16А-16В**. Данные конкурентного ELISA для первого набора антител SARS-CoV-2 S1 RBD и вариантных антител ACE2 показаны на **ФИГ. 17А-17В** и **ФИГ. 18А**. Вариантные антитела к SARS-CoV-2 с высокой эффективностью по порядку активности включали варианты 2-2, Асго mAb (1.5333), варианты 2-5, варианты 1-12 и варианты 2-9. Вариантные антитела ACE с высокой активностью по порядку активности включали варианты 4-52, варианты 4-17, варианты 4-39, Асго mAb (1.533), варианты 4-54 и варианты 3.5. Данные конкурентного ELISA для второго набора вариантных антител к ACE2 показаны на **ФИГ. 18В**. Вариантные антитела с высокой активностью по порядку активности включали вариант 4-101, вариант 4-140, вариант 4-121, вариант 4-118 и Асго mAb (2,76 нМ). На **ФИГ. 18С-18D** показано, что вариантные антитела к SARS-CoV-2 демонстрируют сильную нейтрализацию.

[00271] с помощью ELISA также были идентифицированы ингибиторы анти-ACE2, как показано на **ФИГ. 19**. Вариантные антитела с высокой активностью по порядку активности включали варианты 4-52, варианты 4-17, варианты 4-14, варианты 4-139, варианты 4-39, варианты 4-54 и Асго mAb (1,887 нМ). Также проводили анализы ингибирования, как показано на **ФИГ. 20**.

[00272] Вариантные антитела к SARS-CoV-2 анализировали на ингибирование Vero с использованием FACS. Вкратце, клетки Vero удаляли с помощью Cell Stripper (~20 минут с жизнеспособностью 90% после удаления). Клетки высевали по $0,1 \times 10^6$ клеток на лунку. Исходный раствор вариантных антител при концентрации 200 нМ титровали 1:3. S-белок SARS-CoV-2 RBD, SPD-C5259 составляли 6 мкг/мл. Титраты вариантов антител смешивали 1:1 с 6 мкг/мл белка S (50 мкл IgG:50 мкл белка S). К клеткам добавляли 100 мкл смеси и затем инкубировали на льду в течение 1 часа. Клетки промывали 1X с последующим добавлением 50 мкл козьего антимишного вторичного препарата в соотношении 1:200. Затем клетки инкубировали на льду в течение 1 часа в темноте, трижды промывали и затем считывали с планшетов. Данные для вариантных антител SARS-CoV-2 показаны на **ФИГ. 21А-21D**, **ФИГ. 22А-22Е** и в **таблицах 10Е-10F**. Как видно из данных, несколько вариантных антител блокировали связывание меченого S1 RBD с ACE2 на клетках Vero, включая варианты 2-8, 2-5, 2-2, 2-4 и 1-63.

Таблица 10Е.

Антитело	IC50 (нМ)
Асго Анти-S1	2,7

1-30	NC
1-35	NC
1-12	NC
1-31	NC
1-63	106,6
2-5	4,4
2-2	3,0
2-4	46,3
2-6	NC
2-8	19,5

Таблица 10F.

	Мономер S1 (нМ)	Тример S (нМ)
1-31	0,22	0,80
1-30	0,67	4,02
1-35	0,15	0,76
1-12	2,08	0,61
1-63	1,40	14,39
2-8	1,52	7,08
2-5	0,17	0,59
2-2	0,13	0,64
2-4	1,58	10,18
2-6	0,07	0,43

[00273] Сводная информация о биннинге эпитопов для вариантных антител SARS-CoV-2 представлена в **таблице 10G** ниже

Таблица 10G. Связывание эпитопов SARS-CoV-2

ID	Acro mAb	2-2	Abcam CR3022	2-5	2-8	2-11	1-32	1-16	2-6	1-35
*Acro mAb	0	0	2	1	1	1	1	1	1	1
*2-2	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1
Abcam CR3022	2	0	0	0	0	1	1	2	2	2
*2-5	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1
*2-8	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1
2-11	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1
**1-32	2	1	3	1	2	1	0	0	1	1
1-16	1	1	2	2	1	1	1	0	0	0
2-6	2	2	3	2	2	2	1	0	0	0
1-35	1	1	2	2	1	1	1	0	0	0

* Ингибирование анти-S1 IgG в анализе FACS (Vero E6)

** Ингибирование анти-S1 IgG в анализе ELISA (растворимый ACE2)

[00274] Варианты антител также измеряли в отношении связывания с другими коронавирусами. Данные показывают, что варианты антитела не связываются в значительной степени с S1 HCoV-229E (Sino), S1 HCoV-HKU1 (Sino), S1 HCoV-NL63 (Sino) или S1 HCoV-OC43 (Sino) (данные не показаны).

[00275] Было проведено начальное тестирование BluDiagnostics. Результаты, как видно на **ФИГ. 23**, показали, что связывание варианта 2-6 было сходно со связыванием CR3022, который представлял положительный контроль.

[00276] Данные показывают, что варианты антитела к SARS-CoV-2 и ACE2 обладают высокой специфичностью и аффинностью к своим антигенам-мишеням с аффинностью в диапазоне от пикомолярной до наномолярной.

[00277] Пример 6. Варианты S1 и ACE2 SARS-CoV-2

[00278] Варианты к SARS-CoV-2 S1 и ACE2 были созданы и пэннированы, как описано в примерах 4 и 5.

[00279] На **ФИГ. 7** показана схема стратегии пэннинга. Биотинилированный антиген связывали с магнитными шариками, покрытыми стрептавидином, с плотностью 100 пмоль антигена на мг шариков (Thermo Fisher #11206D). Фаговые библиотеки блокировали 5% BSA в PBS. После истощения магнитных шариков в течение 1 часа при комнатной температуре (КТ) шарiki удаляли, а супернатант фага переносили на 1 мг шариков, связанных с антигеном, в 1 мл PBS и инкубировали при комнатной температуре с вращением в течение 1 часа. Несвязывающиеся клоны смывали добавлением 1 мл PBST, увеличивая количество промывок с каждым раундом пэннинга. Для элюирования фага, связанного с комплексом антиген-гранулы, использовали трипсин. Фаг амплифицировали в TG1 *E. coli* для следующего раунда селекции. Эту стратегию селекции повторяли в течение четырех раундов с последовательно меньшими количествами антигена в раунде. После всех четырех раундов селекции по 400 клонов из каждого раунда 2, 3 и 4 были отобраны для экспрессии фага и скрининга фага ELISA. Данные пэннинга можно видеть в **таблице 11**.

Таблица 11. Данные пэннинга

Антитело	Библиотека	R1	R2	R3	R4	R5
5	Мишень	S1	S1	S1	S1	S1
	<i>Титр на входе</i>	$2,0 \times 10^{13}$	$1,2 \times 10^{13}$	$7,0 \times 10^{12}$	$1,0 \times 10^{13}$	
	<i>Титр на выходе</i>	$3,5 \times 10^6$	$8,0 \times 10^6$	$4,0 \times 10^7$	$3,2 \times 10^8$	
6	Target	S1	S1	S1	S1	S1
	<i>Титр на входе</i>	$2,0 \times 10^{13}$	$1,2 \times 10^{13}$	$1,0 \times 10^{13}$	$1,0 \times 10^{13}$	
	<i>Титр на выходе</i>	$2,5 \times 10^7$	$3,6 \times 10^6$	$6,0 \times 10^7$	$1,2 \times 10^8$	

[00280] Для тестирования на связывание с SARS-CoV-2 S1 фаг экспрессировали из каждой собранной колонии путем суперинфекции КО7 в 384-луночных планшетах для микротитрования. Содержащий фаг супернатант блокировали добавлением 1:1 4% обезжиренного молока (NFM). Планшеты для анализа готовили путем пассивной иммобилизации 0,4 мкг антигена в 384-луночных планшетах Maxisorp (Thermo Fisher #464718) и затем блокировали 4% NFM. После 3-кратной промывки в PBST супернатант блокированного фага инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. После трехкратной промывки в PBST 0,3 мкг/мл анти-M13-HRP (Sino Biological #11973-MM05T-N) делили на аликвоты инкубирования в течение 1 часа при комнатной температуре. Связывание антитела с фаговым дисплеем определяли по поглощению при 450 нм с 3,3',5,5'-тетраметилбензидином (Thermo Fisher #34029). Фаг, который связывался с антигеном в 3 раза больше, чем на фоне человеческого Fc-белка, идентифицировали как потенциальный связыватель для секвенирующего анализа. DNA амплифицировали путем амплификации по катящемуся кругу из исходных глицериновых запасов каждого клона и подвергали секвенированию по Сэнгеру (Genewiz) для захвата доменов VH и VL. На **ФИГ. 24А-24В** показаны данные фагового ELISA из данных пэннинга для антитела 5 и антитела 6. Для вариантов антитела 5 было идентифицировано 116 уникальных клонов и 68 уникальных CDRH3. Для вариантов антитела 6 было идентифицировано 136 уникальных клонов и 112 CDRH3.

[00281] Варианты SARS-CoV-2 тестировали на специфичность с использованием фагового ELISA, как описано выше. Используемые антигены включали белок S1 Асго SARS-CoV-2 (COVID-19) и конструкцию 6-го тримера CV S-белка TP31001F. Антигены наносили в количестве 1 мкг/мл, 20 мкл на лунку в планшете 384 NUNC. Очищенные антитела готовили в PBS-Tween при 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ, 0,1 нМ. Вторичное обнаружение проводили с использованием кроличьего антитела против верблюдовых VHH [HRP] MonoRab™, mAb (GenScript, номер по каталогу A01860-200), используемого в соотношении 1:10000. Данные фагового ELISA показаны на **ФИГ. 25А-25Н** для вариантных антител 5 и на **ФИГ. 26А-26І** для вариантных антител 6). На **ФИГ. 27А-27В** показаны данные ELISA для выбранных вариантных антител 6). На **ФИГ. 28А-28F** показан фаговый ELISA для вариантных антител 5 с использованием концентраций антител 1 нМ и 0,1 нМ). На **ФИГ. 29А-29J** показан фаговый ELISA для вариантных антител 6 с использованием концентраций антител 1 нМ и 0,1 нМ. Вариантные антитела к SARS-CoV-2 также были проанализированы на аффинность. Прямое связывание относится к прямому связыванию антитела с амином с поверхностью чипа для анализов SPR. В **таблицах 12-13** показаны данные SPR для вариантных антител 5 и вариантных антител 6.

Таблица 12.

Новое название	S1 K _D (нМ)	Тример S K _D (нМ)	Фактор конкуренции
5-1	15,1	0,4	10,01
5-2	54,2	1,5	2,29

5-3	64,6	5,6	0,87
5-4	-	-	0,83
5-5	61,9	4,0	6,55
5-6	29,1	0,3	2,58
5-7	-	-	3,43
5-8	62,2	3,8	7,11
5-9	40,6	0,7	3,27
5-10	588,0	5,4	0,90
5-11	-	0,0	4,79
5-12	96,6	4,8	2,55
5-13	37,5	3,8	1,97
5-14	-	-	0,84
5-15	96,2	2,3	6,22
5-16	50,2	1,9	1,39
5-17	3628,8	18,9	0,88
5-18	-	-	0,80
5-19	80,1	0,1	4,56
5-20	14,3	1,1	12,44
5-21	1069,3	10,0	1,14
5-22	108,7	7,2	2,06
5-23	84,8	4,2	0,95
5-24	34,6	2,2	4,90
5-25	43,3	20,1	0,82
5-26	21846,3	-	0,81
5-27	92,9	109,8	0,93
5-28	40,0	1,0	3,61
5-29	42,4	1,0	7,08
5-30	53,1	1,8	2,04
5-31	-	-	0,78
5-32	22,4	0,1	0,79
5-33	38,0	0,2	0,84
5-34	-	-	5,69
5-35	-	16,0	0,78
5-36	-	-	0,83
5-37	30,2	1,8	8,19
5-38	28,5	0,7	8,41
5-39	117,5	37,6	1,11
5-40	-	-	0,86
5-41	243,8	4,1	3,64
5-42	115,9	0,6	0,91
5-43	-	-	0,89
5-44	59,2	2,4	6,02
5-45	-	-	0,96
5-46	255,7	7,2	10,49

5-47	27,7	0,7	11,67
5-48	-	-	0,83
5-49	74,5	3,4	5,01
5-50	60,5	3,8	5,09
5-51	25,5	0,0	1,03
5-52	99,0	0,9	2,86
5-53	-	683,6	0,83
5-54	-	-	0,79
5-55	63,5	0,6	6,86
5-56	54,3	2,8	5,36
5-57	-	37,0	0,83
5-58	1679,6	3,5	0,93
5-59	113,3	6,4	4,55
5-60	29,4	0,8	7,85
5-61	-	-	0,82
5-62	-	-	0,84
5-63	10,5	0,4	1,62
5-64	346,5	221,2	0,84
5-65	352,7	421,0	0,94
5-66	-	98,9	1,00
5-67	22,1	1,0	10,95
5-68	111,0	4,8	4,58
6-1	35,8	1,2	5,38
6-2	29,9	1,2	3,14
6-3	12,4	0,0	9,51
6-4	45,8	0,5	2,71
6-5	24,9	0,8	4,33
6-6	6,4	67,7	0,97
6-7	-	-	8,73
6-8	69,4	4,6	4,06
6-9	18,5	0,9	4,17
6-10	29,7	0,6	6,92
6-11	-	-	4,26
6-12	50,2	1,4	2,56
6-13	25,3	0,6	3,20
6-14	134,7	465,9	0,83
6-15	-	9054,3	1,06
6-16	52,1	2,2	2,32
6-17	65,2	0,6	3,04
6-18	30,1	5,3	5,87
6-19	71,0	1,0	0,93
6-20	20,9	0,3	9,95
6-21	-	-	0,83
6-22	25,6	1,8	2,35

6-23	59,3	0,3	4,30
6-24	29,9	0,2	1,26
6-25	248,0	5,8	0,80
6-26	38,7	0,1	6,41
6-27	-	-	0,85
6-28	54,1	0,4	4,64
6-29	97,5	1,6	2,87
6-30	11,8	0,1	10,51
6-31	39,6	20,7	0,92
6-32	27,2	0,1	1,43
6-33	76,4	0,2	2,88
6-34	21,3	0,7	5,22
6-35	251,1	-	0,94
6-36	32,1	0,8	4,40
6-37	22,5	0,7	4,77
6-38	26,6	0,5	5,68
6-39	11,3	0,1	7,26
6-40	44,3	1,9	7,20
6-41	51,5	1,0	7,27
6-42	10,1	7,8	1,12
6-43	17,9	0,7	4,07
6-44	8,2	0,9	6,10
6-45	17,5	1,3	5,14
6-46	18,1	1,9	4,88
6-47	43,9	5,6	6,26
6-48	-	-	0,93
6-49	58,2	2,2	1,07
6-50	-	67,6	1,05
6-51	35,2	0,8	0,82
6-52	31,2	1,1	2,77
6-53	139,7	24,2	0,88
6-54	143,7	0,9	6,84
6-55	25,2	0,3	7,98
6-56	-	14,9	3,31
6-57	205,3	0,7	6,63
6-58	20,7	1,0	2,96
6-59	-	27,6	2,21
6-60	20,1	0,1	12,61
6-61	-	-	2,60
6-62	151,4	198,1	4,89
6-63	21,8	0,3	7,76
6-64	-	20,1	0,89
6-65	889,8	-	9,47
6-66	293,1	7,7	2,45

6-67	55,6	0,1	6,01
6-68	101,5	0,7	2,32
6-69	-	-	0,82
6-70	35,9	1,1	1,41
6-71	155,2	0,6	2,77
6-72	92,8	2,0	2,08
6-73	103,2	0,5	7,99
6-74	73,9	498,2	0,90
6-75	181,0	1,0	3,56
6-76	33,5	1,8	9,96
6-77	24,6	3,5	6,84
6-78	18,9	0,4	9,27
6-79	157,8	0,0	0,78
6-80	33,7	0,8	3,04
6-81	12,9	3,9	11,92
6-82	7,1	0,6	1,35
6-83	163,2	4,4	4,09
6-84	82,6	0,7	0,89
6-85	15,0	0,5	6,47
6-86	25,0	0,9	3,07
6-87	33,4	2,5	3,68
6-88	308,2	2,3	8,17
6-89	-	-	0,82
6-90	113,6	17,1	0,86
6-91	75,2	3,4	8,30
6-92	62,3	1,9	2,85
6-93	37,4	6,4	2,26
6-94	30,6	1,6	4,16
6-95	-	7,6	0,88
6-96	24,6	3,3	4,49
6-97	4070,9	57,9	1,26
6-98	-	-	0,87
6-99	51,6	3,4	1,74
6-100	7,0	0,6	10,79
6-101	-	-	0,90
6-102	45,7	0,9	0,90
6-103	23,6	1,0	1,41
6-104	-	-	0,97
6-105	41,6	1,9	5,64
6-106	-	1072,2	0,94
6-107	24,1	0,5	3,20
6-108	69,4	0,3	0,99
6-109	48,7	12,2	10,03
6-110	15,6	0,3	4,59

6-111	98,6	4,4	4,23
6-112	3229,9	43,8	0,90

Таблица 13.

VНН-Fc	S1 К _D (нМ)	Тример S К _D (нМ)	Кратное уменьшение MFI
6-6	6,4	67,70	0,97
6-100	7	0,60	10,79
6-82	7,1	0,60	1,35
6-44	8,2	0,90	6,1
6-42	10,1	7,80	1,12
5-63	10,5	0,40	1,62
6-39	11,3	0,10	7,26
6-30	11,8	0,10	10,51
6-3	12,4	0,00	9,51
6-81	12,9	3,90	11,92
5-20	14,3	1,10	12,44
6-85	15	0,50	6,47
5-1	15,1	0,40	10,01
6-110	15,6	0,30	4,59
6-45	17,5	1,30	5,14
6-43	17,9	0,70	4,07
6-46	18,1	1,90	4,88
6-9	18,5	0,90	4,17
6-78	18,9	0,40	9,27
6-60	20,1	0,10	12,61
6-58	20,7	1,00	2,96
6-20	20,9	0,30	9,95
6-34	21,3	0,70	5,22
6-63	21,8	0,30	7,76
5-67	22,1	1,00	10,95
5-32	22,4	0,10	0,79
6-37	22,5	0,70	4,77
6-103	23,6	1,00	1,41
6-107	24,1	0,50	3,2
6-96	24,6	3,30	4,49
6-77	24,6	3,50	6,84
6-5	24,9	0,80	4,33
6-86	25	0,90	3,07
6-55	25,2	0,30	7,98
6-13	25,3	0,60	3,2
5-51	25,5	0,00	1,03
6-22	25,6	1,80	2,35
6-38	26,6	0,50	5,68
6-32	27,2	0,10	1,43
5-47	27,7	0,70	11,67

5-38	28,5	0,70	8,41
5-6	29,1	0,30	2,58
5-60	29,4	0,80	7,85
6-10	29,7	0,60	6,92
6-2	29,9	1,20	3,14
6-24	29,9	0,20	1,26
6-18	30,1	5,30	5,87
5-37	30,2	1,80	8,19
6-94	30,6	1,60	4,16
6-52	31,2	1,10	2,77
5-56	54,3	2,77	5,36
5-8	62,2	3,80	7,11
6-91	75,2	3,45	8,30
6-73	103,2	0,52	7,99
5-34	-	-	5,69
6-26	38,7	0,07	6,41
6-76	33,5	1,77	9,96

[00282] Антитела VHH-Fc, нацеленные на S1, титровали 1:3, начиная с 200 нМ, и смешивали 1:1 с RBD SARS-COV2-S1 (метка IgG2Fc мыши). К клеткам Vero E6, экспрессирующим эндогенный рецептор ACE2, добавляли комплекс RBD/VHH-Fc и инкубировали. Затем клетки промывали и использовали вторичное антитело против мыши для измерения связывания S1 RBD с ACE2, таким образом оценивая ингибирование S1. Более 60 клонов продемонстрировали сильное ингибирование. Данные показаны на **ФИГ. 30А-30С** и в **таблицах 14А-14В**.

Таблица 14А.

Образец	IC ₅₀ [нМ]
2-2	0,56
5-56	0,68
5-1	0,75
5-67	0,76
5-47	0,80
5-8	0,94
5-38	0,96
5-37	1,01
5-34	1,21
5-20	1,23
5-55	1,45
5-46	1,52
5-50	1,61
5-5	1,79
2-5	2,146
5-60	2,15
5-15	2,19

5-29	2,19
Acro Anti S1	3,80
5-49	5,61
5-44	11,73

Таблица 14В.

Образец	IC₅₀ [нМ]
6-85	0,2044
2-2	0,56
6-63	0,74
6-3	0,74
6-78	0,7427
6-20	0,76
6-91	0,89
6-44	0,97
6-55	0,97
6-73	1,01
6-26	1,07
6-76	1,11
6-45	1,16
6-60	1,31
6-40	1,36
6-81	1,383
6-10	1,44
6-7	1,53
6-39	1,53
6-109	1,60
6-38	1,94
2-5	2,146
6-30	2,94
6-57	3,13
Acro Anti S1	3,49
6-67	3,80
6-77	4,041
6-100	5,07
6-47	5,86
6-41	6,60
6-88	7,118
6-105	7,82
6-34	8,24
6-54	8,90
6-18	12,29
6-1	15,76
6-65	37,47

[00283] Кинетику антител измеряли для вариантов 2-5, 2-2 и 2-6 (**ФИГ. 31А**) и вариантов 1-12, 1-42, 1-20, и 1-19 (**ФИГ. 31В**). Данные показаны на **ФИГ. 31А-31В**. Данные показывают, что антитела связываются с наномолярной аффинностью. На **ФИГ. 31С** показан процент нейтрализации для вариантов 1-12, 1-42 и 1-20. На **ФИГ. 31D** показан процент нейтрализации для вариантов 1-12, 1-42 и 1-20 с использованием живого вируса.

[00284] Вариантные антитела к ACE2 измеряли на предмет влияния на активность ACE. Используя набор для анализа активности ACE Sigma-Aldrich (CS0002), положительный контроль ACE предварительно смешивали с 1, 10, 100 нМ mAb против ACE2 и считывали при возбуждении 320 нм, эмиссии 405 нм, кинетике 5 мин. Данные показаны на **ФИГ. 32** и они свидетельствуют, что варианты антител ACE2 не ингибируют ферментативную активность.

[00285] Пример 7. Нейтрализация живого вируса

[00286] Антитела VHH-Fc, нацеленные на S1, титровали 1:3, начиная с 200 нМ, и смешивали 1:1 с RBD SARS-COV2-S1 (метка IgG2Fc мыши). К клеткам Vero E6, экспрессирующим эндогенный рецептор ACE2, добавляли комплекс RBD/VHH-Fc и инкубировали. Затем клетки промывали и использовали вторичное антитело против мыши для измерения связывания S1 RBD с ACE2, таким образом оценивая ингибирование S1. Более 60 клонов продемонстрировали сильное ингибирование. Данные показаны на **ФИГ. 33А-33В** и в **таблице 15А**.

Таблица 15А.

Антитело	EC50 (мкг/мл)
6-63	0,06
6-3	0,06
2165mAb*	0,08
5-1	0,10
6-60	0,15
6-55	0,21
5-20	0,27
1-20	0,37
5-34	0,54
6-85	0,84
6-76	1,08
6-73	1,46
1-42	2,03
1-12	2,10
6-26	2,97
6-20	5,03
6-78	8,26
2-6	11,77
2-5	18,31
2-2	67,57
1-63	106,90

[00287] На **ФИГ. 33В** показано, что вариант 6-2 продемонстрировал более высокую нейтрализацию по сравнению с IgG в живом вирусе. Варианты 6-63, 6-3 и 5-1 показали сопоставимую нейтрализацию по сравнению с 2165 mAb, полученными от субъекта с COVID-19.

[00288] На **ФИГ. 33С-33Е** и в **таблице 15В** показаны данные для однодоменных антител VHH в анализах нейтрализации VSV-псевдотипа SARS-CoV-2. Варианты 5-1, 6-3 и 6-63 продемонстрировали улучшенную нейтрализацию при тестировании псевдовирюсов, включая FRNT живого вируса (**ФИГ. 33Е**). Варианты 6-3, 6-60, 6-63 и 6-76 продемонстрировали сильную нейтрализацию в PRNT живого вируса, как видно из **таблицы 15С** и на **ФИГ. 33F**. Данные, как видно из **таблицы 15D** и на **ФИГ. 33G-33H** показывают, что варианты 6-3, 6-63 и 1-20 проявляют сильную нейтрализацию в PRNT живого вируса.

Таблица 15В.

Антитело	NC50 (мкг/мл)
6-63	0,06
6-3	0,06
5-1	0,10
6-60	0,15
6-55	0,21
5-20	0,27
1-20	0,37
5-34	0,54
6-85	0,84
6-76	1,08
6-73	1,46
1-42	2,03
1-12	2,10
6-26	2,97
6-20	5,03
6-78	8,26
2-6	11,77
2-5	18,31
2-2	67,57
1-63	106,90

Таблица 15С.

Антитело	PRNT90 (нг/мл)
5-1	15,6
5-20	3,9

5-34	15,6
6-26	62,5
6-60	<0,98
6-63	3,9
6-3	<0,98
6-55	62,5
6-76	3,9
6-78	250
6-20	15,6
6-73	250
6-85	62,5

Таблица 15D.

Антитело	ЕС80 (мкг/мл)
6-63	0,057861
6-3	0,115234
1-20	0,171875
6-60	0,236816
5-20	0,376
6-76	0,425781
6-55	0,445313
5-34	0,570313
6-42	0,734375
5-1	0,810547
1-12	0,855469
6-85	1,0625
5-38	1,5
5-67	1,566406
1-42	1,78125
6-73	2,015625
6-20	2,3125
5-47	2,457031
1-19	2,78125
6-44	3,15625
6-26	3,609375
6-45	4,015625

5-37	12,4375
6-78	13,75
5-63	14,1875
5-8	15,8125
6-6	24,375
6-13	25,6875
6-24	31,375
1-63	50,5
6-32	60,625
2-6	72,34043
6-22	103,25
5-56	104,75
2-5	106,5
6-82	107,75
5-32	180,1418
6-91	240,5
2-2	354,6099
5-51	387,9433

[00289] Варианты также тестировали в исследованиях нейтрализации псевдовирюсов и PRNT живых вирусов. Варианты 5-20, 6-60, 6-63 и 6-3 продемонстрировали сильную нейтрализацию в PRNT живого вируса, как видно на **ФИГ. 33I**.

[00290] Пример 8. Оценка *in vivo* вариантов иммуноглобулинов коронавируса

[00291] В этом примере оценивают варианты иммуноглобулинов коронавируса в модели сирийского хомяка (с подавленным иммунитетом) заболевания COVID-19.

[00292] Самок сирийских хомяков в возрасте 8-10 недель подвергали иммуносупрессии с помощью циклофосфамида (140 мг/кг в сутки за 3 дня до заражения и затем 100 мг/кг каждые 4 дня внутрибрюшинно). Одиннадцати группам по шесть хомяков в группе инъектировали антитело в день -1 в сравнении с контрольным инфицированием внутрибрюшинным путем (внутрибрюшинно). В день 0 всех хомяков инфицировали 1000 PFU изолятом SARS CoV-2 Washington интраназальным путем и ежедневно взвешивали. Рассчитывали процентное изменение веса по отношению к исходному весу. Мазки из зева собирали в дни -1, 1, 4, 7, 9. На 9-й день отбирали легкие и гомогенизировали для определения вирусной нагрузки. Данные по группам показаны в **таблице 15E**.

Таблица 15E. Группы

Группа	Разбавитель/объем, вводимый внутрибрюшинно
Реконвалесцентная плазма	NA/2,5 мл

Отрицательный контроль MAb c7d11	PBS/2,5 мл
6-63	PBS/2,5 мл
6-3	PBS/2,5 мл
6-36	PBS/2,5 мл

NA=не применимо

[00293] Животные, которым внутрибрюшинно (в/б) инъецировали антитело отрицательного контроля, теряли вес, начав терять значительное количество веса между 5 и 6 днями, и продолжая терять до конца эксперимента на 9 день. Максимальная средняя потеря веса в группе составила -11,7%. Напротив, животные, которым вводили положительную контрольную плазму выздоравливающего человека, поддерживали вес в пределах -3,2% от их веса в день 0, что указывает на то, что эта плазма защищала от заболевания, проявляющегося потерей веса (**ФИГ. 34А**).

[00294] Группам из шести животных вводили в/б 10, 5 или 1 мг/кг моноклонального антитела 6-63, разведенного в PBS. Во всех группах поддерживался вес на уровне или выше исходного веса, что указывает на то, что антитело защищало от заболевания, приводящего к потере веса (**ФИГ. 34В**).

[00295] Группам из шести животных вводили в/б 10, 5 или 1 мг/кг моноклонального антитела 6-3, разведенного в PBS. В группах 1 и 10 мг/кг поддерживался вес на уровне или выше исходного веса во все моменты времени. Вес в группе, получавшей 5 мг/кг, был немного ниже, чем у выздоравливающего контроля на 7-9 дни, но явно отличался от веса в случае антител отрицательного контроля. Вместе эти данные указывают на то, что антитело уменьшало потерю веса, связанную с заболеванием (**ФИГ. 34С**).

[00296] Группам из шести животных вводили в/б 10, 5 или 1 мг/кг моноклонального антитела 6-36, разведенного в PBS. В группах 10 и 5 мг/кг поддерживался вес на уровне, аналогичном положительному контролю, во все моменты времени. Вес в группе 1 мг/кг значительно снизился, как и в отрицательном контроле. Эти данные показывают, что антитела 6-36 в дозе 1 мг/кг недостаточны для получения положительного эффекта, но 5-кратная или более доза достаточна для уменьшения заболевания, определяемого по потере веса (**ФИГ. 34D**).

[00297] На **ФИГ. 34Е** показаны данные для вариантов антител, сгруппированных по дозе. На **ФИГ. 34F** графики процентного изменения веса для антител 6-3, 6-63, и 1-20.

[00298] У хомяков дикого типа вирус обычно элиминируется к 7-му дню. Однако в модели с циклофосфамидом уровни вируса не подавляются, если не проводится вмешательство (например, введение защитных антител) или циклофосфамид не прекращается, чтобы обеспечить иммунный ответ и элиминацию. В этом эксперименте положительная контрольная сыворотка выздоравливающего человека элиминировала вирус из легких всех хомячков, кроме одного. Напротив, у всех, кроме одного, хомячков, которым вводили антитело отрицательного контроля, в легких все еще оставался инфекционный вирус. Интересно, что хомяки, профилактически обработанные (за 24 часа до воздействия) любым из трех антител в самой высокой дозе (10 мг/кг), имели

инфекционный вирус в легких по крайней мере у половины животных, обследованных через 9 дней. Как это ни парадоксально, 6-63 и 6-3 в более низких дозах (5 и 1 мг/кг) имели животных с относительно менее инфекционным вирусом в легких. У 4 из 6 животных, которым вводили от 1 до 20 животных в дозе 5 мг/кг, вирус не обнаруживался в легких. Когда дозы этого антитела были снижены до 1 мг/кг, все животные, кроме одного, имели инфекционный вирус. Данные показаны на **ФИГ. 34G-34H**.

[00299] Оценки воспаления и отека патологии легких у трех животных добавляли для каждой группы и наносили на график (**ФИГ. 34I**). Это были те же самые легкие, которые использовались для оценки ISH. Средний балл сыворотки реконвалесцентов в положительном контроле составил 2, а в отрицательном контроле 4. Единственными группами со средним баллом ниже, чем в группе отрицательного контроля, были 1 и 5 мг/кг 6-63, 10 и 5 мг/кг 6-3, и 5 мг/кг 1-20. Самые высокие средние баллы патологии были у групп 1-20, получавших дозы 1 и 10 мг/кг. Самая низкая средняя оценка патологии была у группы 5 мг/кг 6-63.

[00300] Пример 9. Пэннинг мембранных белков SARS-CoV-2

[00301] Вариантные антитела к SARS-CoV-2, нацеленные на мембранный белок, были получены и панорамированы аналогично примеру 4.

[00302] Пример конструкции показан на **ФИГ. 35**. Варианты мембранного белка анализировали на аффинность связывания с мембранным белком SARS-CoV-2 (данные не представлены). Варианты мембранного белка связывались в пикомолярном и наномолярном диапазоне и не связывались со слитым белком GFP, как видно на **ФИГ. 36A-36D**.

[00303] Были проведены анализы ELISA. Вкратце, 1 мкг/мл антигена иммобилизовали на планшете Nunc Maxisorp. В планшет добавляли 0,01-333 нМ антител. Используемое вторичное антитело представляло собой вторичное антитело против Fc-HRP человека. Данные показаны в **таблицах 16A-16B** и на **ФИГ. 37A-37B**.

Таблица 16А.

	9-1		10-55		10-16		10-15		10-28		10-27		10-20		Трастузумаб	
[Ab] (нМ)	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA	M-GFP	BSA
333,33	1,19	0,39	1,05	0,28	1,10	0,38	0,82	0,52	0,94	0,32	0,87	0,23	0,62	0,37	0,14	0,08
111,11	1,13	0,38	0,95	0,40	1,02	0,46	0,53	0,33	0,97	0,35	0,81	0,23	0,71	0,40	0,08	0,06
37,04	1,10	0,46	0,91	0,39	1,02	0,52	0,31	0,20	0,84	0,48	0,75	0,28	0,71	0,36	0,06	0,05
12,35	0,90	0,45	0,75	0,32	0,87	0,49	0,15	0,10	0,83	0,47	0,83	0,34	0,62	0,32	0,05	0,04
4,12	0,80	0,40	0,58	0,20	0,93	0,40	0,09	0,06	0,55	0,35	0,63	0,30	0,69	0,22	0,05	0,04
1,37	0,61	0,27	0,30	0,10	0,59	0,24	0,06	0,06	0,41	0,22	0,52	0,22	0,44	0,14	0,05	0,04
0,46	0,33	0,14	0,16	0,07	0,29	0,13	0,05	0,05	0,21	0,12	0,30	0,12	0,24	0,08	0,04	0,04
0,15	0,16	0,08	0,07	0,05	0,15	0,08	0,05	0,04	0,10	0,07	0,15	0,07	0,12	0,05	0,04	0,04
0,05	0,11	0,07	0,06	0,04	0,08	0,05	0,04	0,04	0,06	0,05	0,08	0,05	0,07	0,04	0,04	0,04
0,02	0,10	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
0,01	0,05	0,04	0,09	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04

Таблица 16В.

[Ab] (нМ)	9-11	10-55	10-16	10-15	10-28	10-27	10-20	Трастузумаб
333,33	3,04	3,74	2,88	1,57	2,94	3,87	1,67	1,69
111,11	2,96	2,39	2,22	1,61	2,77	3,52	1,79	1,49
37,04	2,39	2,36	1,98	1,57	1,74	2,71	1,96	1,31
12,35	2,02	2,39	1,77	1,47	1,76	2,46	1,94	1,17
4,12	2,02	2,89	2,35	1,49	1,59	2,11	3,07	1,13
1,37	2,27	2,95	2,47	1,06	1,90	2,40	3,21	1,13
0,46	2,38	2,23	2,20	1,06	1,79	2,42	3,21	1,08
0,15	1,97	1,44	1,82	1,09	1,47	2,09	2,27	1,01
0,05	1,72	1,23	1,51	1,07	1,23	1,54	1,51	1,04
0,02	2,16	1,06	1,20	0,97	1,11	1,24	1,21	1,03
0,01	1,12	2,24	1,15	1,07	1,08	1,12	1,09	1,04

[00304] Также проводили титрование FACS. Данные представлены в **таблице 16С** и на **ФИГ. 38А-38J**.

[IgG] нМ	9-11	10-55	10-16	10-15	10-28	10-27	10-20	ProSci Sars- Cov2-M1	ProSci Sars- Cov2-M1	ProteinTech Sars-Cov2-M1
100	2,08	2,80	3,07	2,72	13,46	1,49	3,23	5,60	3,51	6,07
33,333	2,58	4,10	4,61	2,27	9,80	1,47	4,10	3,72	2,82	4,85
11,111	2,96	3,43	3,22	2,05	5,87	2,09	3,58	2,83	2,20	4,79
3,704	3,63	2,46	2,31	1,77	3,05	1,81	3,00	2,05	1,89	3,13
1,235	3,37	1,48	1,95	1,55	2,54	2,68	2,62	1,94	2,92	1,89
0,412	2,38	1,31	1,52	1,36	1,99	1,70	2,13	1,83	2,00	1,64
0,137	2,00	1,37	1,27	1,36	1,58	1,26	1,45	1,91	1,81	1,48
0,046	1,61	1,38	1,31	1,76	1,60	1,37	1,49	1,61	1,63	1,59

[00305] Данные для антител с улучшенной аффинностью и связыванием показаны в таблице 16D и на ФИГ. 39А-39В.

Таблица 16D.

Вариант	Экспрессия MFI	Исходный MFI	Коэффициент MFI
10-13	31498	3565,5	8,83
9-1	35223	4299	8,19
10-18	8516	1056	8,06
10-45	18004	2691	6,69
10-26	8204,5	1577	5,20
10-22	14691	3285	4,47
10-48	11680	2838,5	4,11
10-52	2165	527	4,11
10-40	14490	3833	3,78
9-8	8705,5	2318	3,76
ProteinTech Sars-Cov2-M1	7390	2007	3,68
10-38	8777	2554	3,44
10-61	19571	6131,5	3,19
9-9	4843	1541	3,14
10-08	18743	5964	3,14
10-24	4735,5	1554	3,05
9-4	26899	8829,5	3,05
10-10	38014	12508,5	3,04
10-58	12538	4421	2,84
10-35	3279	1179	2,78
10-07	2631	1005	2,62
10-46	14703	5650	2,60
10-23	24789	10112	2,45
10-37	6580,5	2727	2,41
10-34	4416	1837	2,40
10-27	18804	8030	2,34
10-59	12781	5560	2,30
10-33	4429,5	1935	2,29
10-14	5189	2346	2,21
10-21	28963	13223,5	2,19
10-49	6702	3071,5	2,18
10-39	12127,5	5731	2,12
10-04	5561	2638	2,11
10-28	18309	8872,5	2,06
10-53	5940,5	2920	2,03
10-12	11043	5451	2,03
9-5	79505	40263	1,97
10-25	2231	1136	1,96

9-7	60739	31110	1,95
10-03	35529	19063,5	1,86
10-32	25569	13832	1,85
10-20	29454	16158	1,82
10-36	31774	17549	1,81
10-57	29745	16648	1,79
10-54	89446	50215	1,78
10-41	8910	5090,5	1,75
10-42	70764	40576	1,74
10-50	423775	246262	1,72
10-31	1460	880,5	1,66
9-11	141975	87474	1,62
10-47	70545,5	43576,5	1,62
10-09	41228	25611,5	1,61
9-3	45285	28206	1,61
10-05	70182	44064	1,59
10-17	69948	44097,5	1,59
10-30	37623,5	23973	1,57
10-11	43592	27861	1,56
10-43	16903,5	10901	1,55
10-19	74841	48651	1,54
9-10	123764	81408	1,52
10-29	6272	4230,5	1,48
10-51	91221	61911	1,47
9-6	669267	454499,5	1,47
10-44	19771	13568	1,46
10-56	11075,5	7946	1,39
9-2	936	721	1,30
Окрашенный контроль R	208	164	1,27
10-02	413	331	1,25
10-55	1951,5	1585	1,23
Окрашенный контроль H	198	166	1,19
10-60	100191,5	87809	1,14
10-01	958	884	1,08
10-06	1375	1273	1,08
10-15	1912	1777	1,08
10-16	910	866	1,05

[00306] Антитела к мембранному белку анализировали методом проточного титрования для пула и одиночного пула НЕК. Данные показаны на **ФИГ. 40А-40С**. Из антител к мембранному белку 9-11, 10-13, 9-28, 10-18, 10-48 и 10-55 проявляли улучшенные характеристики (**ФИГ. 40D**).

[00307] Пример 10. Анализ нейтрализации псевдотипа VSV антител к SARS-CoV-2 B.135 (южноафриканский штамм)

[00308] Антитела, описанные в настоящем документе, тестировали в анализе нейтрализации псевдотипа VSV для SARS-CoV-2 B.135 (южноафриканский штамм).

[00309] Вкратце, полулогарифмические разведения всех тестируемых антител (ТА) и контроля готовили и смешивали с вирусом псевдотипа VSV в соотношении 1:1 в течение 1 ч при комнатной температуре с последующей инкубацией над клетками Vero (ATCC® CCL-81TM) высевали по 60000 клеток на лунку при температуре 37°C. На следующий день клетки лизировали и измеряли активность люциферазы для оценки способности каждого ТА блокировать проникновение вируса в клетки Vero. Все образцы запускались в трех экземплярах. Анализ данных проводится с помощью XLFit и Graphpad Prism. Тестовые концентрации и план планшета показаны в **таблице 17**.

Таблица 17. Оценка концентраций и план планшета

	Образцы	Исходный раствор (мг/мл)	Целевая концентрация/разведение	Концентрация в планшете
1	6-63	6,39	100 мкг/мл	50,00 мкг/мл
2	6-3	10,05	100 мкг/мл	50,00 мкг/мл
3	1-12	2,24	100 мкг/мл	50,00 мкг/мл
4	mouse pAb 1		1: 25	1: 50

[00310] Данные показаны на **ФИГ. 41А-41В**. На **ФИГ. 41А** показано, что положительный контроль pAb имеет NT50 в разведении 1:14 993, как и ожидалось. На **ФИГ. 41В** показаны антитела 6-63 и 6-3, нейтрализующие штамм VSV-SARS B.135 с IC50 ~3,07 мкг/мл и 0,143 мкг/мл, соответственно. Антитело 1-12 не смогло нейтрализовать штамм VSV-SARS B.135.

[00311] Пример 11. Анализ нейтрализации псевдотипа VSV антител к варианту D614G SARS-CoV-2

[00312] Антитела, описанные в настоящем документе, тестировали в анализе нейтрализации псевдотипа VSV для варианта SARS-CoV-2 SARS CoV-2 S D614G.

[00313] Вкратце, готовили серийные полулогарифмические разведения всех тестируемых антител (ТА) и контроля и смешивали с вирусом псевдотипа VSV в соотношении 1:1 в течение 1 ч при комнатной температуре с последующей инкубацией над клетками Vero (ATCC® CCL-81TM), высеванными по 60000 клеток на лунку при температуре 37°C. На следующий день клетки лизировали и измеряли активность люциферазы для оценки способности каждого ТА блокировать проникновение вируса в клетки Vero. Все образцы запускались в трех экземплярах. Анализ данных проводили с помощью XLFit и Graphpad Prism.

[00314] Данные показаны на **ФИГ. 42А-42D**. На **ФИГ. 42А** показан положительный контроль.

[003115] Пример 13. Коктейли антител для лечения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков

[00316] Этот пример демонстрирует эффективность коктейлей антител до и после воздействия на сирийских хомяков.

[00317] Способы

[00318] В этом исследовании у хомячков временно подавляли иммунитет с помощью циклофосфида. В качестве стратегии снижения риска отбора вирусов с мутациями, ускользающими от нейтрализации, был объединен и использован коктейль из нанотела (nAb) и моноклонального антитела (MAb), которые, как известно, связывают различные эпитопы шиповидного белка. Комбинированная доза составляла 20 мг/кг в этом эксперименте по проверке концепции. Коктейль состоял из 10 мг/кг нанотела VNN 6-63 и 10 мг/кг моноклонального антитела 1-20. В каждой группе использовали равное количество самцов и самок животных.

[00319] В этом эксперименте использовали семьдесят восемь хомяков в соответствии с **таблицей 18**. В день 0 животных подвергали интраназальной (и/н) инстилляцией 1000 PFU вируса SARS-CoV-2 в объеме 50 мкл. Объем распределялся между обеими ноздрями. Для временного подавления иммунитета всех животных лечили циклофосфамидом, начиная с 3-го дня (доза 140 мг/кг), с последующими дополнительными дозами (100 мг/кг) в 1, 5 и 9 дни.

[00320] В указанный день после воздействия внутрибрюшинно (в/б) вводили коктейль MAb/nAb или c7D11. В день 0 у группы I для гематологического исследования брали образцы крови, чтобы подтвердить иммуносупрессию. Группа I была также контролем любых побочных эффектов лечения циклофосфамидом у хомяков. Клинические показатели и вес отдельных животных регистрировали ежедневно. Были проанализированы мазки из глотки и другие ключевые события. Животных в группах A-I подвергали эвтаназии на 14-й день и собирали легкие для вирусологии и патологии. Животных группы J использовали для серийного компонента патологии этого исследования. Двух животных из группы J (2 самца и 2 самки) подвергали эвтаназии, начиная с 1-го дня, а затем каждый день вплоть до 6-го дня включительно.

Таблица 18. Экспериментальный дизайн

Группа	Количество хомяков (категория боли)	Воздействие вируса (день 0)	Лечение	День лечения
A	6 (3 самца, 3 самки) (D)	SARS CoV-2	Коктейль ^b 20 мг/кг	-1
B	6 (3 самца, 3 самки) (D)		Коктейль ^b 20 мг/кг	+1
C	6 (3 самца, 3 самки) (D)		Коктейль ^b 20 мг/кг	+2

D	6 (3 самца, 3 самки) (D)		Коктейль ^b 20 мг/кг	+3
E	6 (3 самца, 3 самки) (D)		Коктейль ^b 20 мг/кг	+4
F	6 (3 самца, 3 самки) (D)		Коктейль ^b 20 мг/кг	+5
G	6 (3 самца, 3 самки) (E)		Коктейль ^b 20 мг/кг	+6
H	6 (3 самца, 3 самки) (E)		Отрицат. контроль IgG	+1
I	6 (3 самца, 3 самки)(C)	Нет вируса	нет	Контроль циклофосфамид
J	24 (12 самцов, 12 самок) (E)	SARS CoV-2	нет	Нет лечения- контроль патологии ^d

78 сирийских хомяков

^a инфицирование 1000 pfu вируса в объеме 50 мкл

^b коктейль=6-63 в сочетании с 1-20 1:1 масса/объем доставляется 2,5 мл на животное в/б путем

^c отрицательный контроль 20мг/кг

^d Двое животных (2 самца и 2 самки) из группы J были подвергнуты эвтаназии по поводу патологии/вирусологии в дни 1, 2, 3, 4, 5, 6

[00321] Результаты

[00322] *Лечение циклофосфамидом неинфицированных животных не приводит к потере веса.* Контрольные животные (контроли СУР, группа I), которых лечили СУР, но не инфицировали, со временем набирали вес.

[00323] *Отрицательное контрольное антитело c7D11 в дозе 20 мг/кг, группа H, не защищает от потери веса, связанной с заболеванием.* Хомячки в группе H теряли вес, начиная с 6-го дня (**ФИГ. 43А**). Потеря веса продолжалась до 10-го дня, когда она стабилизировалась. В последний день эксперимента (день 14) вес животных все еще был ниже 10% от их исходного веса.

[00324] *Коктейль, введенный за день до воздействия, защищал от потери веса.* Хомячки в группе А сохранили свой вес и остались в пределах 1% от исходного веса (**ФИГ. 43А**). Это подтвердило, что обработка нейтрализующими антителами перед воздействием была достаточной для защиты от значительной потери веса.

[00325] *Постэкспозиционное лечение модели COVID19 хомяка СУР вызывает различные эффекты/характеристики потери веса.* Однократное лечение коктейлем, содержащим 1-20 и 6-63 в конечной дозе 20 мг/кг, проводилось в дни 1 (В), 2 (С), 3 (D), 4 (Е), 5 (F) и 6 (G). Процентное изменение веса по отношению к дню 0 показано на **ФИГ. 43А**. Стрелки и пунктирные вертикальные линии указывают день лечения, специфичный для сравниваемой схемы лечения. Те же самые данные вместе показаны на **ФИГ. 43В**. Обращается внимание на то, что в группе В (день 1) было двое животных, которые

нетипично сбросили вес во время эксперимента, и одно животное умерло на 12 день. Это животное имело некротическое/кровоточащее яичко из-за явного перекрута и было исключено из анализа. Для второго животного не было выявлено определяемой причины, поэтому животное не было исключено из анализа. Статистический анализ был проведен для сравнения контрольного антитела СУР (группа I) и отрицательного контроля (с7d11, группа H) со всеми другими группами. Определяли значимость между группами в отдельные моменты времени и различия в площади под кривой (АОС). Результаты обработки коктейлем через день после воздействия (группа B) были искажены из-за выбраковки животного. Не было значительных различий в АОС между группой B и группой H, что свидетельствует об отсутствии защиты; однако также не было существенной разницы в АОС между группой A и группой I, что указывает на то, что потеря веса в группе B существенно не отличалась от контрольной группы СУР, которая не подвергалась воздействию. Лечение коктейлем через два дня после воздействия (группа C) явно защищало. Существовали значительные различия в АОС между группой C и группой H; и отсутствие существенной разницы в АОС между группой C и группой I. Лечение через три дня (3-й день, группа D) не приводило к существенной разнице в АОС между группами D и H. Однако лечение на 4-й или 5-й день после воздействия (группы E и F соответственно) значительно снижало АОС по сравнению с группой H. Лечение на 6-й день (группа G) было сходным с лечением на 3-й день, где не было существенной разницы в АОС между группами G и H. Несмотря на отсутствие значимости АОС для группы лечения на 6-й день, потеря массы тела в последние три временных точки была значительно меньше, чем в группе отрицательного контроля. Интересно, что в группах, которым вводили антитело на 3, 4, 5 или 6 день, начиналась прибавка в весе, начиная с 9 дня, в то время как у животных, получавших отрицательное контрольное антитело, этого не происходило. Это говорит о том, что лечение коктейлем было эффективным даже через 6 дней после воздействия.

[00326] *Инфекционный вирус в легких (день 14/15).* У хомяков дикого типа вирус обычно исчезает к 7-му дню. Однако в модели с циклофосфамидом вирус не подавляется, если не проводится вмешательство (например, введение защитных антител) или циклофосфамид не прекращается, чтобы обеспечить иммунный ответ и клиренс. Здесь наши контроли демонстрируют, что неэкспонированные хомяки были отрицательными для вируса (Сур Cont), тогда как все хомяки, подвергшиеся воздействию вируса и обработанные нецелевым моноклональным антителом (Neg Cont), имели более 10000 pfu вируса на грамм легочной ткани. Большинство хомяков, получавших коктейль за день до или через день после воздействия вируса, имели обнаруживаемые уровни вируса в образцах легких, собранных на 14-й день (группы A и B). Однако почти у всех хомяков, которым вводили антитела в течение ≥ 2 дней после заражения, уровни антител в легких оставались неопределяемыми. В группах, получавших лечение на 2-й, 3-й, 4-й и 6-й день, было только одно животное-исключение. У всех хомяков, которых лечили на 5-й день, легкие были свободны от инфекционного вируса. См. **ФИГ. 43С**.

[00327] *Последовательное взятие образцов.* У хомяков с подавленным иммунитетом и подвергшихся воздействию вируса в день 0 брали образцы в течение длительного времени для мониторинга инфекции. Инфекционный вирус был обнаружен в легких 3 из 4 хомяков в 1-й день. Затем уровни инфекционного вируса увеличились более чем на 4 log ко 2-му дню. Затем уровни вируса выровнялись и оставались на уровне 7-9 log10 в течение последней временной точки отбора проб (6-й день), проанализированной на текущий момент. Таким образом, животные, которым вводили коктейль после 1-го дня, вероятно, имели очень высокие уровни инфекционного вируса в легких до лечения антителом. См. **ФИГ. 43D**.

[00328] *Заключение*

[00329] Данные демонстрируют, что при введении на или до дня 2 относительно воздействия вируса комбинация антитела и нанотела в дозе 20 мг/кг была достаточной для обеспечения убедительного положительного эффекта, определяемого анализируемыми параметрами заболевания. При лечении после 2-го дня у животных все еще наблюдалась потеря веса, но восстановление происходило примерно через 4 дня. Через две недели после контакта с вирусом в легких хомяков, получавших антитела на ранней стадии (день -1 или 1), было обнаружено более инфекционный вирус, чем на 2-й день или позже. Лечение облученных животных на 2-й день (или позже) проводилось в то время, когда вирусная нагрузка в легких была уже заметно высокой. СYP сам по себе не вызывает потери веса или клинических признаков заболевания.

[00330] **Пример 14. Иммунитет, обеспечиваемый антителами к SARS-CoV-2 и ACE2**

[00331] Антитела, описанные в примерах 4-6, используют для придания иммунитета субъекту. Субъекта пассивно иммунизируют антителом к SARS-CoV-2 или ACE2. Затем субъект подвергается воздействию SARS-CoV-2 после иммунизации антителом к SARS-CoV-2 или ACE2. Воздействие может быть в течение нескольких дней или в течение нескольких месяцев. Субъект также может получить антитела к SARS-CoV-2 или ACE2 сразу после контакта с SARS-CoV-2. Хотя субъект подвергается воздействию SARS-CoV-2, у субъекта вырабатывается иммунитет против SARS-CoV-2, и инфекция предотвращается.

[00332] **Пример 15. Последовательности**

[00333] В **таблицах 19-41** показаны примеры последовательностей для CDRH1-H3 и CDRL1-L3, а также варианты тяжелых цепей и варианты легких цепей для вариантов SARS-CoV-2 и ACE2.

Таблица 19. CDR варибельной области тяжелой цепи ACE2 VHH

Вариант	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
4-1	1	RTFSDDTMG	51	GGISWSGGNTYYA	101	CATDPPLFW

4-2	2	RTFGDYIMG	52	AAINWSAGYTAYA	102	CARASPNTGWHFDR W
4-3	3	RTFSDDAMG	53	AAINWSGGTTRYA	103	CATDPPLFW
4-4	4	RTFGDYIMG	54	AAINWIAGYTADA	104	CAEPSPNTGWHFDH W
4-5	5	RTFGDDTMG	55	AAINWSGGNTYYA	105	CATDPPLFW
4-6	6	RTFGDDTMG	56	AAINWTGGYTPYA	106	CATDPPLFW
4-7	7	RTFGDYIMG	57	AAINWSGGYTAYA	107	CATASPNTGWHFDH W
4-8	8	RTFGDYIMG	58	GGINWSGGYTYA	108	CATDPPLFW
4-9	9	RTFGDYIMG	59	AAINWSGGYTHYA	109	CATDPPLFW
4-10	10	RTFSDDTMG	60	AAIHWSGSSTRYA	110	CATDPPLFW
4-11	11	RTFGDYAMG	61	APINWSGGSTYYA	111	CATDPPLFW
4-12	12	RTFGDDTMG	62	AAINWSGGNTPYA	112	CATDPPLFW
4-13	13	RTFGDDTMG	63	AAINWSGDNTHYA	113	CATDPPLFW
4-14	14	RTFSDDTMG	64	AAINWSGGTTRYA	114	CATDPPLFW
4-15	15	RTFSDDTMG	65	AAINWSGDSTYYA	115	CATDPPLFW
4-16	16	RTFSDYTMG	66	AAINWSGGYTYA	116	CATDPPLFW
4-17	17	RTFGDDTMG	67	AAINWSGGNTDYA	117	CATDPPLFW
4-18	18	RTFGDYIMG	68	AAINWSGGYTPYA	118	CATDPPLFW
4-19	19	RTFSDDTMG	69	AAINWSGGSTYYA	119	CATDPPLFW
4-20	20	RTFGDDIMG	70	AAIHWWSAGYTRYA	120	CATDPPLFWGHVDL W
4-21	21	RTFSDDTMG	71	AGMTWSGSSTFYA	121	CATDPPLFW
4-22	22	RTFGDYIMG	72	AAINWSGDNTHYA	122	CATDPPLFW
4-23	23	RTFSDDAMG	73	AGISWNGGSIYYA	123	CATDPPLFW
4-24	24	RTFSDYTMG	74	AAINWSGGTTYA	124	CATDPPLFW
4-25	25	GTFSRYAMG	75	SAVDSGGSTYYA	125	CAASPSLRS AWQW
4-26	26	RTFSDDTMG	76	AAVNWSGGSTYY A	126	CATDPPLFW
4-27	27	RTFGDYIMG	77	AAINWSAGYTAYA	127	CARATPNTGWHFDH W
4-28	28	RTFGDDTMG	78	AAINWNGGNTHYA	128	CATDPPLFW
4-29	29	RTFGDDTMG	79	AAINWSGGYTYA	129	CATDPPLFW
4-30	30	RTFGDYTMG	80	AAINWTGGYTYA	130	CATDPPLFW
4-31	31	RTFGDYIMG	81	AAINWSAGYTAYA	131	CATASPNTGWHFDH W
4-32	32	FTFDDYEMG	82	AAISWRGGTTYA	132	CAADDRGLASTRAG DYDW
4-33	33	FTFSRHDMG	83	AGINWESGSTNYA	133	CAADRGVYGGRWY RTSQYTW
4-34	34	RTFGDYIMG	84	AAINWSADYTAYA	134	CATDPPLFCWHFDH W

4-35	35	QLANFASYAM G	85	AAITRSGSSTVYA	135	CATTMNPNNRW
4-36	36	RTFGDYIMG	86	AAINWSAGYTAYA	136	CATAPPLFCWHFDH W
4-37	37	RTFGDYGMG	87	ATINWSGALTHYA	137	CATLPFYDFWSGYYT GYYMDVW
4-38	38	RTFSDDTMG	88	AAITWSGGRTRYA	138	CATDRPLFW
4-39	39	RTFSNAAMG	89	ARILWTGASRYA	139	CATTENPNPRW
4-40	40	RTFSDDTMG	90	AGINWSGNGVYYA	140	CATDPPLFW
4-41	41	RTFGDYIMG	91	AAINWSGGTTPYA	141	CATDPPLFCCHVDLW
4-42	42	RTFGDDTMG	92	AAINWSGGYTPYA	142	CATDPPLFWGHVDL W
4-43	43	RTFSDDTMG	93	AAINWSGGSTDYA	143	CATDPPLFW
4-44	44	RTFGDYIMG	94	AAINWSAGYTAYA	144	CATARPNTGWHFDH W
4-45	45	RTFSDDAMG	95	AAINWSGGSTRYA	145	CATDPPLFW
4-46	46	RTFGDYIMG	96	AAINWSAGYTPYA	146	CATDPPLFWGHVDL W
4-47	47	FTFGDYVMG	97	AAINWNAGYTAYA	147	CAKASPNTGWHFDH W
4-48	48	RTFSDDAMG	98	GRINWSGGNTYYA	148	CATDPPLFW
4-49	49	RTFGDYIMG	99	AAINWSAGYTAYA	149	CARASPNTGWHFDH W
4-50	50	GTFSNSGMG	100	AVVNWSGRRYY A	150	CAVPWMDYNRRDW

Таблица 20. CDR варибельной области тяжелой цепи SARS-CoV-2 S1

Вариант	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
2-1	151	FTFSNYATD	166	SIISGSGGATYYA	181	CAKGGYCSDTCWWE YWLDPW
2-2	152	FTFSRHAMN	167	SGISGSGDETYA	182	CARDLPASYDSSGYY WHNGMDVW
2-3	153	FTFSDFAMA	168	SAISGSGDITYA	183	CAREADCLPSPWYLDL W
2-4	154	FTFSDFAMA	169	SAITGTGDITYA	184	CAREADGLHSPW
2-5	155	FTFSDFAMA	170	SAISGSGDITYA	185	CAREADGLHSPWHFDL W
2-6	156	FTFSDFAMA	171	SAISGSGDITYA	186	CAREADGLHSPWHFDL W
2-7	157	FTFSDFAMA	172	SAITGSGDITYA	187	CAREADGLHSPWHFDL W
2-8	158	FTFSDFAMA	173	SAISGSGDITYA	188	CAREADGLHSPWHFDL W

2-9	159	FTFPRYAMS	174	STISGSGSTTYYA	189	CARLIDAFDIW
2-10	160	FTFSAFAMG	175	SAITASGDITYYA	190	CARQSDGLPSPWHFDL G
2-11	161	FTFSNYPMN	176	STISGSGGNTFYA	191	CVRHDEYSFDYW
2-12	162	FTFSDYPMN	177	STISGSGGITFYA	192	CVRHDEYSFDYW
2-13	163	FTFSDYPMN	178	SAISGSGDNTYYA	193	CVRHDEYSFDYW
2-14	164	FTFSDYPMN	179	SAITGSGDITYYA	194	CVRHDEYSFDYW
2-15	165	FTFSDYPMN	180	STISGSGGITFYA	195	CVRHDEYSFDYW

Таблица 21. CDR варибельной легкой цепи SARS-CoV-2 S1

Вариант	SEQ ID NO	CDRL1	SEQ ID NO	CDRL2	SEQ ID NO	CDRL3
2-1	196	RASQSIHRFLN	211	AASNLHS	226	CQQSYGLPPTF
2-2	197	RASQTINTYLN	212	SASTLQS	227	CQQSYSTFTF
2-3	198	RASQNIHTYLN	213	AASTFAK	228	CQQSYSAPPYTF
2-4	199	RASQSIDTYLN	214	AASALAS	229	CQQSYSAPPYTF
2-5	200	RASQSIHTYLN	215	AASALAS	230	CQQSYSAPPYTF
2-6	201	RASQSIDTYLN	216	AASALAS	231	CQQSYSAPPYTF
2-7	202	RASQSIDTYLN	217	AASALAS	232	CQQSYSAPPYTF
2-8	203	RASQSIDTYLN	218	AASALAS	233	CQQSYSAPPYTF
2-9	204	RASQRIGTYLN	219	AASNLEG	234	CQQNYSTTWTF
2-10	205	RASQSIHISLN	220	LASPLAS	235	CQQSYSAPPYTF
2-11	206	RASQSIGNLYN	221	GVSSLQS	236	CQQSHSAPLTF
2-12	207	RASQSIDNYLN	222	GVSALQS	237	CQQSHSAPPYFF
2-13	208	RASQSIDTYLN	223	GSALES	238	CQQSHSAPPYFF
2-14	209	RASQSIDTYLN	224	GVSALQS	239	CQQSYSAPPYFF
2-15	210	RASQSIDNYLN	225	GVSALQS	240	CQQSHSAPLTF

Таблица 22. CDR варибельной тяжелой цепи ACE2

Вариант	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
3-1	241	FMFGNYAMS	256	AAISGSGGSTYYA	271	CAKDRGYSSSWYGGFD YW
3-2	242	FTFRSHAMN	257	SAISGSGGSTNYA	272	CARGLKFLEWLPSAFDI W
3-3	243	FTFRNYAMA	258	SGISGSGGTTYYG	273	CARGTRFLEWSLPLDVW
3-4	244	FTFRNHAMA	259	SGISGSGGTTYYG	274	CARGTRFLQWSLPLDVW
3-5	245	FTITNYAMS	260	SGISGSGAGTYYA	275	CARHAWWKAGFFDH W
3-6	246	FTIPNYAMS	261	SGISGAGASTYYA	276	CARHTWWKGAGFFDH W
3-7	247	FTIPNYAMS	262	SGISGSGASTYYA	277	CARHTWWKGAGFFDH W

3-8	248	FTITNYAMS	263	SGISGSGASTYYA	278	CARHTWWKGAGFFDH W
3-9	249	FTITNYAMS	264	SGISGSGAGTYYA	279	CARHTWWKGAGFFDH W
3-10	250	FTFRSHAMS	265	SSISGGGASTYYA	280	CARVKYLTTSSGWPRPY FDNW
3-11	251	FTIRNYAMS	266	SSISGGGASTYYA	281	CARVKYLTTSSGWPRPY FDNW
3-12	252	FTFRSHAMS	267	SSISGGGASTYYA	282	CARVKYLTTSSGWPRPY FDNW
3-13	253	FTFRSHAMS	268	SSISGGGASTYYA	283	CARVKYLTTSSGWPRPY FDNW
3-14	254	FTFRSYAMS	269	SSISGGGASTYYA	284	CARVKYLTTSSGWPRPY FDNW
3-15	255	FTFSAYSMS	270	SAISGSGGSRYYA	285	CGRSKWPQANGAFDIW

Таблица 23. CDR вариабельной легкой цепи ACE2

Название	SEQ ID NO	CDRL1	SEQ ID NO	CDRL2	SEQ ID NO	CDRL3
3-1	286	RASQTIYSYLN	301	ATSTLQG	316	CQHRGTF
3-2	287	RTSQSINTYLN	302	GASNVQS	317	CQQSYRIPRTF
3-3	288	RASRSISRYLN	303	AASSLQA	318	CQQSYSSLTF
3-4	289	RASRSIRRYLN	304	AASSLQA	319	CQQSYSTLLTF
3-5	290	RASQSIGRYLN	305	AASSLKS	320	CQQSYSLPRTF
3-6	291	RASQSIGKYLN	306	AASSLQS	321	CQQSYSPPTF
3-7	292	RASQSIGRYLN	307	AASSLQS	322	CQQSYSLPRTF
3-8	293	RASQSIGRYLN	308	AASSLKS	323	CQQSYSLPLTF
3-9	294	RASQSIGRYLN	309	AASSLKS	324	CQQSYSLPRTF
3-10	295	RASQSIRKYLN	310	ASSTLQR	325	CQQSLSTPPTF
3-11	296	RASQSIGKYLN	311	ASSTLQR	326	CQQSLSPPTF
3-12	297	RASQSIGKYLN	312	ASSTLQR	327	CQQSLSTPPTF
3-13	298	RASQSIGKYLN	313	ASSTLQR	328	CQQSFSPPTF
3-14	299	RASQSIGKYLN	314	ASSTLQR	329	CQQSFSTPPTF
3-15	300	RASQNIKYLN	315	AASKLQS	330	CQQSYSTSPTF

Таблица 24. CDR вариабельной области тяжелой цепи SARS-CoV-2 S1

Название	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
2-1	331	FTFSNYATD	358	SIISGSGGATYYA	385	CAKGGYCSDTCWWEYWLDPW
2-10	332	FTFSAFAMG	359	SAITASGDITYYA	386	CARQSDGLPSPWHFDLG
2-5	333	FTFSDFAMA	360	SAISGSGDITYYA	387	CAREADGLHSPWHFDLW
2-2	334	FTFSRHAMN	361	SGISGSGDETYYA	388	CARDLPASYDSSGYYWHNGMD VW
2-4	335	FTFSDFAMA	362	SAISGSGDITYYA	389	CAREADGLHSPWHFDLW
2-6	336	FTFSNYPMN	363	STISGSGGNTFYA	390	CVRHDEYSFDYW
2-11	337	FTFSDFAMA	364	SAITGSGDITYYA	391	CAREADGLHSPWHFDLW
2-12	338	FTFSDYPMN	365	STISGSGGITFYA	392	CVRHDEYSFDYW
2-13	339	FTFSDYPMN	366	SAISGSGDNTYYA	393	CVRHDEYSFDYW
2-14	340	FTFSDFAMA	367	SAITGTGDITYYA	394	CAREADGLHSPW
2-7	341	FTFSDYPMN	368	SAITGSGDITYYA	395	CVRHDEYSFDYW
2-8	342	FTFSDFAMA	369	SAISGSGDITYYA	396	CAREADGLHSPWHFDLW
2-15	343	FTFSDFAMA	370	SAISGSGDITYYA	397	CAREADGLHSPWHFDLW
2-9	344	FTFPRYAMS	371	STISGSGSTTYYA	398	CARLIDAFDIW
2-16	345	FTFSSYAMS	372	SVISGSGGSTYYA	399	CAREGYRDYLWYFDLW
2-17	346	FTFSNYAMS	373	SAISGSAGSTYYA	400	CARVRQGLRRTWYYFDYW
2-18	347	FTFSSYAMY	374	SAISGSAGSTYYA	401	CARDTNDFWSGYSIFDPW
2-19	348	FTFSSYTMS	375	SVISGSGGSTYYA	402	CAREGYRDYLWYFDLW
2-2	349	FTFSSYDMS	376	SVISGSGGSTYYA	403	CAKGPLVGWYFDLW
2-21	350	FTFPRYAMS	377	STISGSGSTTYYA	404	CARLIDAFDIW
2-22	351	FTFTTYALS	378	SGISGSGDETYYA	405	CTTGDDFWSGGNWFDPW
2-23	352	FTFSRHAMN	379	SGITGSGDETYYA	406	CARDLPASYDSSGYYWHNGMD VW
2-24	353	FVFSSYAMS	380	SAISGSGGSSYYA	407	CARVGGGYWYGIDVW
2-25	354	FTLSSYVMS	381	SGISGGGASTYYA	408	CARGYSRNWYPSWFDPW
2-26	355	FTFSTYAMS	382	SSIGGSGSTTYYA	409	CAGGWYLDYW
2-27	356	FTYSNYAMT	383	SAISGSSGSTYYA	410	CASLCIVDPFDIW
2-28	357	FTFSNYPMN	384	STISGSGGNTFYA	411	CVRHDEYSFDYW

Таблица 25. CDR вариабельной легкой цепи SARS-CoV-2 S1

Название	SEQ ID NO	CDRL1	SEQ ID NO	CDRL2	SEQ ID NO	CDRL3
2-1	412	RASQSIHRFLN	439	AASNLS	466	CQQSYGLPPTF
2-10	413	RASQSIHISLN	440	LASPLAS	467	CQQSYSAPPYTF
2-5	414	RASQSIHTYLN	441	AASALA S	468	CQQSYSAPPYTF
2-2	415	RASQTINTYLN	442	SASTLQS	469	CQQSYSTFTF
2-4	416	RASQSIDTYLN	443	AASALA S	470	CQQSYSAPPYTF
2-6	417	RASQSIGNYLN	444	GVSSLQS	471	CQQSHSAPLTF
2-11	418	RASQSIDTYLN	445	AASALA S	472	CQQSYSAPPYTF
2-12	419	RASQSIDNYLN	446	GVSA LS	473	CQQSHSAPPYFF
2-13	420	RASQSIDTYLN	447	GASALE S	474	CQQSHSAPPYFF
2-14	421	RASQSIDTYLN	448	AASALA S	475	CQQSYSAPPYTF
2-7	422	RASQSIDTYLN	449	GVSA LS	476	CQQSYSAPPYFF
2-8	423	RASQSIDTYLN	450	AASALA S	477	CQQSYSAPPYTF
2-15	424	RASQSIDNYLN	451	GVSA LS	478	CQQSHSAPLTF
2-9	425	RASQRIGTYLN	452	AASNLE G	479	CQQNYSTTWTF
2-16	426	TGTSSDVGSYDL VS	453	EGNKR PS	480	CCSYAGSSVVF
2-17	427	TGTSSDVGS SNLV S	454	EGSKRPS	481	CCSYAGSLYVF
2-18	428	TGTSSDIGSYNL VS	455	EGTKRPS	482	CCSYAGSRTYV F
2-19	429	TGTSTDVGSYNL VS	456	EGTKRPS	483	CCSYAGSYTSV VF
2-2	430	TGTSSNVGSYNL VS	457	EGTKRPS	484	CCSYAGSSSFVV F
2-21	431	RASQSIHTYLN	458	AASALA S	485	CQQSYSAPPYTF
2-22	432	RASQSIHTYLN	459	AASALA S	486	CQQSYSAPPYTF
2-23	433	RASQTINTFLN	460	SASTLQS	487	CQQSYSTFTF

2-24	434	RASQTIRTYLN	461	DASTLQ R	488	CQQSYRTPPWTF
2-25	435	RSSQSISSYLN	462	GASRLR S	489	CQQGYSAPWTF
2-26	436	RASQSIGSLN	463	AESRLHS	490	CQQSYSPQTF
2-27	437	RASRSISTYLN	464	AASNLR G	491	CQQSHSIPRTF
2-28	438	RASQSIHTYLN	465	AASALA S	492	CQQSYSAPPYTF

Таблица 26. Варибельная тяжелая цепь последовательностей вариантов SARS-CoV-2

Название	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность
2-1	493	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYATDWVRQAPGKG LEWVSIISGSGGATYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKGGYCSDTCWWEYWLDPWGQGTLVTVSS
2-10	494	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFAMGWVRQAPGKG LEWVSAITASGDITYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARQSDGLPSPWHFDLGGQGTLVTVSS
2-5	495	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKG LEWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-2	496	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHAMNWVRQAPGKG LEWVSGISGSGDEITYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLPASYDSSGYYWHNGMDVWGQGTLVTVSS
2-4	497	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKG LEWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-6	498	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYPMNWVRQAPGKG LEWVSTISGSGGNTFYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-11	499	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKG LEWVSAITGSGDITYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-12	500	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYPMNWVRQAPGKG LEWVSTISGSGGITFYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE TAVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-13	501	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYPMNWVRQAPGKG LEWVSAISGSGDNTYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-14	502	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKG LEWVSAITGTGDITYYADSVKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREADGLHSPWGQGTLVTVSS

2-7	503	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYPMNWVRQAPGKG LEWVSAITGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-8	504	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKG LEWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-15	505	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKG LEWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-9	506	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPRYAMSWVRQAPGKG LEWVSTISGSGSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLIDAFDIWGQGTLVTVSS
2-16	507	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSVISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREGYRDYLWYFDLWGQGTLVTVSS
2-17	508	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSAGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVRQGLRRTWYYFDYWGQGTLVTVSS
2-18	509	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKG LEWVSAISGSAGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDTNDFWSGYSIFDPWGQGTLVTVSS
2-19	510	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKGL EWVSVISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGYRDYLWYFDLWGQGTLVTVSS
2-2	511	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKG LEWVSVISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKGPLVGWYFDLWGQGTLVTVSS
2-21	512	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPRYAMSWVRQAPGKG LEWVSTISGSGSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLIDAFDIWGQGTLVTVSS
2-22	513	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTTYALSWVRQAPGKGL EWVSGISGSGDETYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTTGDDFWSGGNWFDPWGQGTLVTVSS
2-23	514	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHAMNWVRQAPGKG LEWVSGITGSGDETYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLPASYDSSGYYWHNGMDVWGQGTLVTVSS
2-24	515	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSSYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVGGGYWYGIDVWGQGTLVTVSS
2-25	516	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYVMSWVRQAPGKG LEWVSGISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGYSRNWYPSWFDPWGQGTLVTVSS
2-26	517	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVSSIGSGSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAGGWYLDYWGQGTLVTVSS

2-27	518	EVQLLGSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTYSNYAMTWVRQAPGKG LEWVSAISGSSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCASLCIVDPFDIWGQGTLVTVSS
2-28	519	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYP MNWVRQAPGKG LEWVSTISGSGGNTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS

Таблица 27. Варибельная легкая цепь последовательностей вариантов SARS-CoV-2

Название	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность
2-1	520	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIHRFLN WYQQKPGKAPKLL IYAASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYGLP P-TFGQG TKVEIK
2-10	521	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIHISLN WYQQKPGKAPKLLI YLASPLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAPP YTFGQG TKVEIK
2-5	522	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIHTYLN WYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQG TKVEIK
2-2	523	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQTINTYLN WYQQKPGKAPKLL IYSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTFT FGQG TKVEIK
2-4	524	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQG TKVEIK
2-6	525	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQG TKVEIK
2-11	526	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGNYNLN WYQQKPGKAPKL LIYGVSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSHSA PLTFGQG TKVEIK
2-12	527	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIDNYLN WYQQKPGKAPKL LIYGVSA LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSHSA PPYFFGQG TKVEIK
2-13	528	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKLL IYGASALESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSHSAP PYFFGQG TKVEIK
2-14	529	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKLL IYGVSA LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAP PYFFGQG TKVEIK
2-7	530	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQG TKVEIK

2-8	531	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIDTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQGTKVEIK
2-15	532	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIDNYLNWYQQKPGKAPKL LIYGVSAALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSA PLTFGQGTKVEIK
2-9	533	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQRIGTYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASNLEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNYST TWTFGQGTKVEIK
2-16	534	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCTGTSSDVGSYDLVSWYQQKPGKA PKLLIYEGNKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCSY AGSSVVFQGTKVEIK
2-17	535	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCTGTSSDVGSSNLVSWYQQKPGKA PKLLIYEGSKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCSY AGSLYVFQGTKVEIK
2-18	536	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCTGTSSDIGSYNLVSWYQQKPGKAP KLLIYEGTKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCSYA GSRTYVFQGTKVEIK
2-19	537	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCTGTSTDVGSYNLVSWYQQKPGKA PKLLIYEGTKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCSY AGSYTSVVFQGTKVEIK
2-2	538	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCTGTSSNVGSYNLVSWYQQKPGKA PKLLIYEGTKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCSY AGSSSFVVFQGTKVEIK
2-21	539	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIHTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQGTKVEIK
2-22	540	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIHTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQGTKVEIK
2-23	541	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQTINTFLNWYQQKPGKAPKLL IYSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTFT FGGGTKVEIK
2-24	542	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQTIRTYLNWYRQKPGKAPKLL IYDASTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYRTP PWTFGGGTKVEIK
2-25	543	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRSSQSISSYLNWYQQKPGEAPKLLI YGASRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSAP WTFGGGTKVEIK
2-26	544	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGSLNWYQQKPGKAPKLL IYAESRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSP QTFGGGTKVEIK
2-27	545	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASRSISTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASNLQGGVPSRLSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSIP RTFGGGTKVEIK

2-28	546	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHTYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQGTKVEIK

Таблица 28. CDR варибельной тяжелой цепи ACE2

Название	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
3-10	547	FTFRSHAMS	576	SSISGGGASTYY A	605	CARVKYLTSSSGWPRPYFDNW
3-4	548	FTFSAYSMS	577	SAISGSGGSRY A	606	CGRSKWPQANGAFDIW
3-7	549	FMFGNYAM S	578	AAISGSGGSTYY A	607	CAKDRGYSSSWYGGFDYW
3-1	550	FTFRNHAM A	579	SGISGSGGTYY G	608	CARGTRFLQWSLPLDVW
3-5	551	FTIPNYAMS	580	SGISGAGASTYY A	609	CARHTWWKGAGFFDHW
3-6	552	FTFRNYAM A	581	SGISGSGGTYY G	610	CARGTRFLEWSLPLDVW
3-15	553	FTIRNYAMS	582	SSISGGGASTYY A	611	CARVKYLTSSSGWPRPYFDNW
3-3	554	FTIPNYAMS	583	SGISGSGASTYY A	612	CARHTWWKGAGFFDHW
3-11	555	FTITNYAMS	584	SGISGSGAGTY A	613	CARHAWWKAGAGFFDHW
3-8	556	FTFRSHAMS	585	SSISGGGASTYY A	614	CARVKYLTSSSGWPRPYFDNW
3-2	557	FTITNYAMS	586	SGISGSGASTYY A	615	CARHTWWKGAGFFDHW
3-12	558	FTFRSHAMN	587	SAISGSGGSTNY A	616	CARGLKFLEWLPSAFDIW
3-14	559	FTFRSHAMS	588	SSISGGGASTYY A	617	CARVKYLTSSSGWPRPYFDNW

3-9	560	FTFRSYAMS	589	SSISGGGASTYY A	618	CARVKYLTSSSGWPRPYFDNW
3-13	561	FTITNYAMS	590	SGISGSGAGTY A	619	CARHTWWKGAGFFDHW
3-16	562	FTFTNFAMS	591	SAISGRGGGTYY A	620	CARDAHGYYYDSSGYDDW
3-17	563	FTFRSYPMS	592	STISGSGGITYA	621	CAKGVYGSTVTTCHW
3-18	564	FTLTSYAMS	593	SAISGSGVDITY A	622	CARPTNWGFDYW
3-19	565	FTFINYAMS	594	STISTSGGNTYY A	623	CARADSNWASSAYW
3-2	566	FPFSTYAMS	595	SGISVSGGFTYY A	624	CARDPYSYGYYYYYGMDVW
3-21	567	FTFSTYAMG	596	SGISGGGVSTYY A	625	CARARNWGPSDYW
3-22	568	FIFSDYAMT	597	SAISGSAFYA	626	CARDATYSSSWYNWFDPW
3-23	569	FTFSDYAMT	598	SDISGSGGSTYY A	627	CARGTVTSFDFW
3-24	570	FTFSIYAMG	599	SFISGSGGSTYY A	628	CAKDYHSASWFSAAADYW
3-25	571	FTFASYAMT	600	SAISESGGSTYY A	629	CAREGQEYSSGSSYFDYW
3-26	572	FTFSEYAMS	601	SAITGSGGSTYY G	630	CARGSQTPYCGGDCPETFDYW
3-27	573	FTFDDYAM S	602	SGISGGGTSTYY A	631	CARDLYSSGWYGFDYW
3-28	574	FTFNYYAM N	603	SAISGSVGSTYY A	632	CARDNYDFWSGYYTNWFDPW

3-29	575	FTFTNHAMS	604	SAISGSGSNIYYA	633	CARDSLSVTMGRGVVTYYYYGMDF W

Таблица 29. Варибельная легкая цепь последовательностей вариантов ACE2

Название	SEQ ID NO	CDRL1	SEQ ID NO	CDRL2	SEQ ID NO	CDRL3
3-10	634	RASQSIRKYL N	663	ASSTLQ R	692	CQQSLSTPFTF
3-4	635	RASQNIKTYL N	664	AASKLQ S	693	CQQSYSTSPT F
3-7	636	RASQTIYSYL N	665	ATSTLQ G	694	CQHRGTF
3-1	637	RASRSIRRYL N	666	ASSSLQ A	695	CQQSYSTLLT F
3-5	638	RASQSIGKYL N	667	ASSSLQ S	696	CQQSYSPPTF F
3-6	639	RASRSISRYL N	668	AASSLQ A	697	CQQSYSSLLT F
3-15	640	RASQSIGKYL N	669	ASSTLQ R	698	CQQSLSPPTF
3-3	641	RASQSIGRYL N	670	ASSSLQ S	699	CQQSYSLPRT F
3-11	642	RASQSIGRYL N	671	AASSLK S	700	CQQSYSLPRT F
3-8	643	RASQSIGKYL N	672	ASSTLQ R	701	CQQSLSTPFTF
3-2	644	RASQSIGRYL N	673	AASSLK S	702	CQQSYSLPLT F
3-12	645	RTSQSINTYL N	674	GASNVQ S	703	CQQSYRIPRT F
3-14	646	RASQSIGKYL N	675	ASSTLQ R	704	CQQSFSPPTF
3-9	647	RASQSIGKYL N	676	ASSTLQ R	705	CQQSFSTPFTF
3-13	648	RASQSIGRYL N	677	AASSLK S	706	CQQSYSLPRT F
3-16	649	RASQIIGSYLN	678	TTSNLQ S	707	CQQSYITPWT F
3-17	650	RASQSIIRYIN	679	EASSLE S	708	CQQSHITPLTF
3-18	651	RASQSIYTYL N	680	SASNLH S	709	CQQSDTTPWT F
3-19	652	RASQSIATYL N	681	GASSLE G	710	CQQTFSSPFTF
3-2	653	RASQNINTYL N	682	SASSLQ S	711	CQQSSLTPWT F
3-21	654	RASQGIATYL N	683	YASNLQ S	712	CQQSYSTRFT F

3-22	655	RASERISNYL N	684	TASNLE S	713	CQQSYTPPRT F
3-23	656	RASQSISSSLN	685	AASRLQ D	714	CQQSYSTPRS F
3-24	657	RASQSISSHL N	686	RASTLQ S	715	CQQTYNTPQT F
3-25	658	RASQSISSYLI	687	AASRLH S	716	CQQGYNTPRT F
3-26	659	RASPSISTYLN	688	TASRLQ T	717	CQQTYSTPSS F
3-27	660	RASQNIAKYL N	689	GASGLQ S	718	CQQSHSPPIF
3-28	661	RASQSIGTYL N	690	AASNLH S	719	CQESYSAPYT F
3-29	662	RASQSIOPYL N	691	KASSLQ S	720	CQQSSSTPYT F

Таблица 30. Последовательности вариантов ACE2 Варибельная тяжелая цепь

Назва ние	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность
3-10	721	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMSWVRQAPGKG LEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-4	722	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCGRSKWPQANGAFDIWGQGTLVTVSS
3-7	723	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFGNYAMSWVRQAPGK GLEWVA AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDRGYSSSWYGGFDYWGQGTLVTVSS
3-1	724	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHAMAWVRQAPGK GLEWVSGISGSGGTTYGGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGTRFLQWSLPLDVWGQGTLVTVSS
3-5	725	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIPNYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISGAGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-6	726	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMAWVRQAPGK GLEWVSGISGSGGTTYGGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGTRFLEWSLPLDVWGQGTLVTVSS
3-15	727	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIRNYAMSWVRQAPGKG LEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-3	728	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIPNYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISGSGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS

3-11	729	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITNYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISGSGAGTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHAWWKAGGFFDHWGQGTLVTVSS
3-8	730	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMSWVRQAPGKG LEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-2	731	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITNYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISGSGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-12	732	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMNWSVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGLKFLWLPSAFDIWGQGTLVTVSS
3-14	733	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMSWVRQAPGKG LEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-9	734	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGKG LEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-13	735	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITNYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISGSGAGTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-16	736	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNFAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGRGGGTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDAGHYYYDSSGYDDWGQGTLVTVSS
3-17	737	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYPMWSVRQAPGKG LEWVSTISGSGGITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKGVYGSTVTTCHWGQGTLVTVSS
3-18	738	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLTSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGVDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARPTNWGFYWGQGTLVTVSS
3-19	739	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFINYAMSWVRQAPGKG LEWVSTISTSGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARADSNWASSAYWGQGTLVTVSS
3-2	740	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISVSGGFTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDPYSYGYYYYYYGMVWVGQGTLVTVSS
3-21	741	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKG LEWVSGISGGGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARARNWGPSDYWGQGTLVTVSS
3-22	742	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSDYAMTWVRQAPGKG LEWVSAISGSAFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDATYSSSWYNWFDPWGQGTLVTVSS
3-23	743	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMTWVRQAPGKG LEWVSDISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGTVTSFDFWGQGTLVTVSS

3-24	744	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMGWVRQAPGKG LEWVSFISGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDYHSASWFSAAADYWGQGTLVTVSS
3-25	745	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYAMTWVRQAPGKG LEWVSAISESGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAREGQEYSSGSSYFDYWGQGTLVTVSS
3-26	746	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYAMSWVRQAPGKG LEWVSAITGSGGSTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGSQTPYCGGDCPETFDYWGQGTLVTVSS
3-27	747	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGKG LEWVSGISGGGTSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLYSSGWYGFYWGQGTLVTVSS
3-28	748	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN NYAMNWVRQAPGK GLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDNYDFWSGYITNWFD PWGQGTLVTVSS
3-29	749	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNHAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGSNIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLSVTMGRGVV TYYYYGMDFWGQGTLVTVSS

Таблица 31. Варибельная легкая цепь последовательностей вариантов ACE2

Назван ие	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность
3-10	750	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIRKYNWYQQKPGKAPK LLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSL STPFTFGGGTKVEIK
3-4	751	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRSIRRYLNWYQQKPGKAPK LLIYASSSLQAGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSY STLLTFGQGTKVEIK
3-7	752	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPK LLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSY SLPRTFGQGTKVEIK
3-1	753	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQTIYSYLNWYQQKPGKAPK LLIYATSTLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQHRG TFGQGTKVEIK
3-5	754	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSY SLPRTFGQGTKVEIK
3-6	755	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGKYNWYQQKPGKAPK LLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSY SPPFTFGQGTKVEIK
3-15	756	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQNIKTYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASKLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSY STSPTFGQGTKVEIK
3-3	757	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRSISRYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQAGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYS SLLTFGQGTKVEIK

3-11	758	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGKYLNWYQQKPGKAPK LLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSL SPPFTFGQGTKVEIK
3-8	759	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY SLPLTFGQGTKVEIK
3-2	760	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQSINTYLNWYQQKPGKAPK LLIYGASNVQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YRIPRTFGQGTKVEIK
3-12	761	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGKYLNWYQQKPGKAPK LLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSL STPFTFGQGTKVEIK
3-14	762	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGKYLNWYQQKPGKAPK LLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSF STPFTFGQGTKVEIK
3-9	763	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY SLPRTFGQGTKVEIK
3-13	764	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGKYLNWYQQKPGKAPK LLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSF SPPFTFGQGTKVEIK
3-16	765	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQIIGSYLNWYQQKPGKAPKL LIYTTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYI TPWTFGQGTKVEIK
3-17	766	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISRYINWYQQKPGKAPKL LIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHIT PLTFGQGTKVEIK
3-18	767	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYTYLNWYQQKPGKAPK LLIYSASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSD TTPWTFGQGTKVEIK
3-19	768	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATYLNWYQQKPGKAPK LLIYGASSLEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTF SSPFTFGQGTKVEIK
3-2	769	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINTYLNWYQQKPGKAPK LLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSS LTPWTFGQGTKVEIK
3-21	770	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIATYLNWYQQKPGKAPK LLIYYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STRFTFGQGTKVEIK
3-22	771	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASERISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYTASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY TPPRTFGQGTKVEIK
3-23	772	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSLNWYQQKPGKAPKL LIYAASRLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS TPRSFGQGTKVEIK

3-24	773	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSHLNWKYQQKPGKAPKL LIYRASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYN TPQTFGQGTKVEIK
3-25	774	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLIWKYQQKPGKAPKL LIYAASRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGY NTPRTFGQGTKVEIK
3-26	775	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASPSISTYLNWKYQQKPGKAPKL LIYTASRLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYS TPSSFGQGTKVEIK
3-27	776	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQNIAKYLNWKYQQKPGKAPK LLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSH SPPITFGQGTKVEIK
3-28	777	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGTYLNWKYQQKPGKAPK LLIYAASNLSHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQESY SAPYTFGQGTKVEIK
3-29	778	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIOPYLNWKYQQKPGKAPKL LIYKASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSS TPYTFGQGTKVEIK

Таблица 32. CDR вариабельной тяжелой цепи ACE2

Название	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
4-51	779	PGTAIMG	920	ARISTSGGSTKYA	1062	CARTTVTTPPLIW
4-52	780	RSFSNSVMG	921	ARITWNGGSTYYA	1063	CATTENPNPRW
4-53	781	RTFGDDTMG	922	AAVSWSGSGVYYA	1064	CATDPPLFW
4-54	782	RTFSDARMG	923	GAVSWSGGTTVYA	1065	CATTEDPYPRW
4-49	783	RTFGDYIMG	924	AAINWSAGYTAYA	1066	CARASPNTGWHFDHW
4-55	784	SGLSINAMG	925	AAISWSGGSTYTAYA	1067	CAAYQAGWGDW
4-39	785	RTFSNAAMG	926	ARILWTGASRNA	1068	CATTENPNPRW
4-56	786	FSLDYYGMG	927	AAISWNGDFTAYA	1069	CAKRANPTGAYFDYW
4-33	787	FTFSRHDMG	928	AGINWESGSTNYA	1070	CAADRGVYGGRWYRTSQYT W
4-57	788	LTFRNYAMG	929	AAIGSGGYTDYA	1071	CAVKPGWVARDPSQYNW
4-25	789	GTFSRYAMG	930	SAVDSGGSTYYA	1072	CAASPSLRSAWQW
4-58	790	FTLDYYDMG	931	AAVTWSGGSTYYA	1073	CAADRRGLASTRAADYDW
4-59	791	RTFGDYIMG	932	AAINWSAGYTPYA	1074	CATAPPLFCWHFDLW
4-6	792	RTFGDDIMG	933	AAIHWSAGYTRYA	1075	CATDPPLFWGHVDLW
4-61	793	RTFGDYIMG	934	AAINWSADYTPYA	1076	CATAPPNTGWHFDHW
4-3	794	RTFGDYIMG	935	AAINWSAGYTAYA	1077	CATATPNTGWHFDHW
4-62	795	RTFSDDTMG	936	AAINWSGGSTDYA	1078	CATDPPLFW
4-43	796	RTFGDDTMG	937	AGINWSGGNTYYA	1079	CATDPPLFW
4-5	797	RTFGDYIMG	938	AAINWTGGYTSYA	1080	CATDPPLFW
4-42	798	RTFGDDTMG	939	AAINWSGGNTYYA	1081	CATDPPLFW
4-63	799	RTFSDYTMG	940	AAINWSGGYTYA	1082	CATDPPLFW
4-6	800	RTFGDYGMG	941	ATINWSGALTHYA	1083	CATLPFYDFWSGYTGYYY MDVW
4-40	801	RTFSDDTMG	942	AGVTWSGSSTFYA	1084	CATDPPLFW
4-21	802	RTFSDDIMG	943	AAISWSGGNTHYA	1085	CATDPPLFW
4-64	803	RTFGDYIMG	944	AAINWSAGYTAYA	1086	CATASPNTGWHFDHW

4-47	804	FTFDDDYVM G	945	AAVSGSGDDTYYA	1087	CAADRRGLASTRAADYDW
4-65	805	RTFGDYIMG	946	AAINWSAGYTAYA	1088	CATEPPLSCWHFDLW
4-18	806	RTFGDYIMG	947	AAINWSGGYTPYA	1089	CATAPPNTGWHFDHW
4-66	807	RTFGDDTMG	948	AAINWSAGYTPYA	1090	CATDPPLFCCHFDLW
4-36	808	RTFSDDTMG	949	AAISWSGGTTRYA	1091	CATDPPLFW
4-67	809	RTFSDDTMG	950	AAINWSGDSTYYA	1092	CATDPPLFW
4-16	810	RTFSDDTMG	951	AAINWSGGTTRYA	1093	CATDPPLFW
4-11	811	RTFSDDAMG	952	AAIHWSGSSTRYA	1094	CATDPPLFW
4-68	812	RTFSDDTMG	953	GTINWSGGSTYYA	1095	CATDPPLFW
4-34	813	RTFGDYIMG	954	AAINWSGGYTPYA	1096	CATDPPLFW
4-28	814	RTFGDDTMG	955	AAINWNGGNTHYA	1097	CATDPPLFW
4-69	815	RTFSDDAMG	956	AAINWSGGTTRYA	1098	CATDPPLFW
4-7	816	RTFGDYIMG	957	AAINWSAGYTPYA	1099	CATDPPLFWGHVDLW
4-71	817	RTFSDDTMG	958	ASINWSGGSTYYA	1100	CATDPPLFW
4-23	818	RTFSDDAMG	959	AGISWNGGSIYYA	1101	CATDPPLFW
4-9	819	FTFDDYEMG	960	AAISWRGGTTYA	1102	CAADRRGLASTRAGDYDW
4-72	820	RTFGDDTMG	961	AAINWSGGYTPYA	1103	CATDPPLFWGHVDLW
4-73	821	RTFSDDAMG	962	AAINWSGGSTRYA	1104	CATDPPLFW
4-29	822	VTLDDYAMG	963	AVINWSGGSTDYA	1105	CARGGGWVPSSTSESLNWYF DRW
4-41	823	RTFGDYIMG	964	AAINWSGGTTPYA	1106	CATDPPLFCCHVDLW
4-74	824	LTFSDDTMG	965	AAVSWSGGNTYYA	1107	CATDPPLFW
4-75	825	RTFGDDTMG	966	AAINWTGGYTPYA	1108	CATDPPLFW
4-31	826	RTFGDYIMG	967	ATINWTAGYTYA	1109	CATDPPLFCWHFDHW
4-32	827	RTFGDDTMG	968	AAINWSGGNTDYA	1110	CATDPPLFW
4-15	828	RTFGDYTMG	969	AAINWSGGNTYYA	1111	CATDPPLFW
4-14	829	RTFSDDTMG	970	AGINWSGNGVYYA	1112	CATDPPLFW
4-76	830	RTFGDYAMG	971	APINWSGGSTYYA	1113	CATDPPLFW

4-50	831	GTFSNSGMG	972	AVVNWSGRRTYYA	1114	CAVPWMDYNRRDW
4-17	832	QLANFASYA MG	973	AAITRSGSSTVYA	1115	CATTMNPNPRW
4-37	833	RTFSDDIMG	974	AAINWTGGSTYYA	1116	CATDPPLFW
4-44	834	RTFGDYIMG	975	AAINWSAGYTAYA	1117	CATARPNTGWHFDHW
4-77	835	RTFSDDTMG	976	GSINWSGGSTYYA	1118	CATDPPLFW
4-78	836	RTFSDDTMG	977	AGMTWSGSSTFYA	1119	CATDPPLFW
4-79	837	RTFGDYIMG	978	AAINWSGDYTDYA	1120	CATDPPLFW
4-8	838	RTFGDYIMG	979	GGINWSGGYTYA	1121	CATDPPLFW
4-81	839	RTFSDDTMG	980	AAVNWSGGSTYYA	1122	CATDPPLFW
4-82	840	RTFGDYAMG	981	AAINWSGGYTRYA	1123	CATDPPLFW
4-83	841	RTFGDDTMG	982	AAINWSGGYTPYA	1124	CATDPPLFW
4-35	842	RTFGDYIMG	983	AAINWSAGYTAYA	1125	CARASPNTGWHFDRW
4-45	843	RTFGDYIMG	984	AAINWSGGYTHYA	1126	CATDPPLFW
4-84	844	RTFSDDTMG	985	AAITWSGGRTRYA	1127	CATDRPLFW
4-85	845	RTFGDYIMG	986	AAINWSGGYTAYA	1128	CATASPNTGWHFDHW
4-86	846	RTFSDDTMG	987	AAIHWSGSSTRYA	1129	CATDPPLFW
4-87	847	RTFSDYTMG	988	AAINWSGGTTYA	1130	CATDPPLFW
4-88	848	RTFGDDTMG	989	AAINWSGDNTHYA	1131	CATDPPLFW
4-89	849	FAFGDNWIG	990	ASISSGGTTAYA	1132	CAHRGGWLRPWGYW
4-9	850	RTFSDDAMG	991	GRINWSGGNTYYA	1133	CATDPPLFW
4-91	851	RTFSDDTMG	992	GGISWSGGNTYYA	1134	CATDPPLFW
4-92	852	RTFSDDTMG	993	AAINWSGGSTYYA	1135	CATDPPLFW
4-46	853	RTFGDDTMG	994	AAINWSGGYTYA	1136	CATDPPLFW
4-20	854	RTFGDYIMG	995	AAINWSADYTAYA	1137	CATDPPLFCWHFDHW
4-93	855	RTFSDDAMG	996	AAINWSGSSTYYA	1138	CATDPPLFW
4-4	856	RTFGDYIMG	997	AAINWIAGYTADA	1139	CAEPSNTGWHFDHW
4-2	857	RTFGDDTMG	998	AAINWSGGNTPYA	1140	CATDPPLFW
4-94	858	RTFSDDTMG	999	AAINWSGDNTHYA	1141	CATDPPLFW

4-95	859	RTFGDYIMG	1000	AAINWSAGYTAYA	1142	CATAPPLFCWHFDHW
4-12	860	FTFGDYVMG	1001	AAINWNAGYTAYA	1143	CAKASPNTGWHFDHW
4-30	861	RTFGDYTMG	1002	AAINWTGGYTYA	1144	CATDPPLFW
4-27	862	RTFGDYIMG	1003	AAINWSAGYTAYA	1145	CARATPNTGWHFDHW
4-22	863	RTFGDYIMG	1004	AAINWSGDNTHYA	1146	CATDPPLFW
4-96	864	RTFGDYIMG	1005	AAINWSAGYTPYA	1147	CATDPPLFCCHFDHW
4-97	865	RTFGDYIMG	1006	AAINWSAGYTAYA	1148	CATAPPNTGWHFDHW
4-98	866	FTWGDYTMG	1007	AAINWSGGNTYYA	1149	CAADRRGLASTRAADYDW
4-99	867	IPSTLRAMG	1008	AAVSSLGPFTRYA	1150	CAAKPGWVARDPSQYNW
4-100	868	FSFDDDYVM G	1009	AAINWSGGSTYYA	1151	CAADRRGLASTRAADYDW
4-101	869	RTFSNAAMG	1010	ARILWTGASRSYA	1152	CATTENPNPRW
4-102	870	GTFGVYHMG	1011	AAINMSGDDSA YA	1153	CAILVGPGQVEFDHW
4-103	871	FTFSSYYMG	1012	ARISGSTFYA	1154	CAALPFVCPSGSYSYDYGDEY DW
4-104	872	RTFSGDFMG	1013	GRINWSGGNTYYA	1155	CPTDPPLFW
4-105	873	STLRDYAMG	1014	AAITWSGGSTAYA	1156	CASLLAGDRYFDYW
4-106	874	FTFDDYTMG	1015	AAITDNNGGSKYYA	1157	CAADRRGLASTRAADYDW
4-107	875	GTFSSYGMG	1016	AAINWSGASTYYA	1158	CARDWRDRTWGNSLDYW
4-108	876	FSFDDDYVM G	1017	AAISWSEDNTYYA	1159	CAADRRGLASTRAADYDW
4-109	877	FSFDDDYVM G	1018	AAVSGSGDDTYA	1160	CAADRRGLASTRAADYDW
4-110	878	NIAAINVMG	1019	AAISASGRRTDYA	1161	CARRVYYYDSSGPPGVTFDI W
4-111	879	IITSRYVMG	1020	AAISTGGSTIYA	1162	CARQDSSSPYFDYW
4-112	880	FSFDDDYVM G	1021	AAISNSGLSTYYA	1163	CAADRRGLASTRAADYDW

4-113	881	SISSINVMG	1022	ATMRWSTGSTYYA	1164	CAQVRGFFGPLRTTPSWYE W
4-114	882	LTFILYRMG	1023	AAINNFGTTKYA	1165	CARTHYDFWSGYTSRTPNYF DYW
4-115	883	GTFSVYHMG	1024	AAISWSGGSTAYA	1166	CAAVNTWTSPSFDSW
4-116	884	RAFSTYGMG	1025	AGINWSGDTPTYA	1167	CAREVGPPPGYFDLW
4-117	885	RTFSDIAMG	1026	ASINWGGGNTYYA	1168	CAAKGIWDYLGRRDFGDW
4-118	886	RTFSSARMG	1027	AAISWSGDNTHYA	1169	CATTENPNPRW
4-119	887	FAFSSYAMG	1028	ATINGDDYTYA	1170	CVATPGGYGLW
4-120	888	ITFRRHDMG	1029	AAIRWSSSSTVYA	1171	CAADRGVYGGRWYRTSQYT W
4-121	889	TAASFNPMG	1030	AAITSGGSTNYA	1172	CAAIAYEEGVYRWDW
4-122	890	NINIINYMG	1031	AAIHWNGDSTAYA	1173	CASGPPYSNYFAYW
4-123	891	FTFDDYAMG	1032	AAISGSGGSTAYA	1174	CAKIMGSGRPYFDHW
4-124	892	NIFTRNVMG	1033	AAITSSGSTNYA	1175	CARPSSDLQGGVDYW
4-125	893	RTFSSIAMG	1034	ASINWGGGNTIYA	1176	CAAKGIWDYLGRRDFGDW
4-126	894	IPSTLRAMG	1035	AAVSSLGPFTRYA	1177	CAAKPGWVARDPSEYNW
4-127	895	FTLDDSAMG	1036	AAITNGGSTYYA	1178	CARFARGSPYFDWF
4-128	896	SISSFNAMG	1037	AAIDWDGSTAYA	1179	CARGGGYYGSGSFYEW
4-129	897	NIFSDNIIG	1038	AYYTSGGSIDYA	1180	CARGTAVGRPPP GGMDVW
4-130	898	SISSIGAMG	1039	AAISSSGSSTVYA	1181	CARVPPGQAYFDSW
4-131	899	FTFDDYGMG	1040	ATITWSGDSTYYA	1182	CAKGGSWYYDSSGYYGRW
4-132	900	RTFSNYTMG	1041	SAISWSTGSTYYA	1183	CAADRYGPPWYDW
4-133	901	STNYMG	1042	AAISMSGDDTIYA	1184	CARIGLRGRYFDLW
4-134	902	GTFSSVGMG	1043	AVINWSGARTYYA	1185	CAVPWMDYNRRDW
4-135	903	RIFTNTAMG	1044	AAINWSGGSTAYA	1186	CARTSGSYSFDYW
4-136	904	EEFSDHWMG	1045	GAIHWSGGRTYYA	1187	CAADRRGLASTRAADYDW
4-137	905	RTFSSIAMG	1046	AAINWSGARTAYA	1188	CAAKGIWDYLGRRDFGDW
4-138	906	STSSLRTMG	1047	AAISSRDGSTIYA	1189	CARDDSSSPYFDYW

4-139	907	GGTFGSYAM G	1048	AAISIASGASGGTTNY A	1190	CATTMNP NPRW
4-140	908	RTFSNAAMG	1049	ARITWNGGSTFYA	1191	CATTENPNPRW
4-141	909	IILSDNAMG	1050	AAISWLGESTYYA	1192	CAADRRGLASTRAADYDW
4-142	910	RTFGDYIMG	1051	AAINWNGGYTAYA	1193	CATTSPNTGWHYYRW
4-143	911	FNFNWYPMG	1052	AAISWTGVSTYTAYA	1194	CARWGPGPAGGSPGLVGFDY W
4-144	912	SIRSVSVMG	1053	AAISWSGVGTAYA	1195	CAAYQRGWGDW
4-145	913	MTFRLYAMG	1054	GAINWLSESTYYA	1196	CAAKPGWVARDPSEYNW
4-146	914	RTFSDDAMG	1055	AAINWSGGSTYYA	1197	CATDPPLFW
4-147	915	GTFSVYAMG	1056	AAISMSGDDAAYA	1198	CAKISKDDGGKPRGAFFDSW
4-148	916	FALGYIAMG	1057	AAISSRDGSTAYA	1199	CARLATGPQAYFHWW
4-149	917	FNLDDYAMG	1058	AAISWDGGATAYA	1200	CARVGRGTAFDSW
4-150	918	NTFSGGFMG	1059	ASIRSGARTYYA	1201	CAQVRGFFGPLRTTPSWYE W
4-151	919	SIRSINIMG	1060	AAISWSGGSTVYA	1202	CASLLAGDRYFDYW

Таблица 33. Варибельная тяжелая цепь последовательностей вариантов ACE2

Название	SEQ ID	Аминокислотная последовательность
4-51	1203	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPGTAIMGWFRQAPGKER EFVARISTSGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARTTVTTPPLIWGQGTLVTVSS
4-52	1204	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSNSVMGWFRQAPGK EREFVARITWNGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-53	1205	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAVSWSGSGVYYADSVKGRFTITADNSKNTAYLQMNSL KPENTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-54	1206	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDARMGWFRQAPGK EREFVGAVSWSGGTTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATTEDPYPRWGQGTLVTVSS
4-49	1207	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-55	1208	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSGLSINAMGWFRQAPGK ERESVAAISWGGSTYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCAAYQAGWGDWGQGTLVTVSS
4-39	1209	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSNAAMGWFRQAPGK EREFVARILWTGASRNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-56	1210	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLDYYGMGWFRQAPGK ERESVAAISWNGDFTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAKRANPTGAYFDYWGQGTLVTVSS
4-33	1211	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHDIMGWFRQAPGK EREFVAGINWESGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRGVYGGRWYRTSQYTWGQGTLVTVSS
4-57	1212	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFRNYAMGWFRQAPGK EREFVAAIGSGGYTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAVKPGWVARDPSQYNWGQGTLVTVSS
4-25	1213	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSRYAMGWFRQAPGK EREWVSAVDSSGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAASPSLRSAWQWGQGTLVTVSS
4-58	1214	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYDMGWFRQAPGK EREFVAAVTWSSGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-59	1215	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREFVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATAPPLFCWHFDLWGQGTLVTVSS
4-6	1216	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDIMGWFRQAPGK EREFVAAIHWSAGYTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGHVDLWGQGTLVTVSS

4-61	1217	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSADYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATAPPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-3	1218	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATATPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-62	1219	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-43	1220	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAGINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-5	1221	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREFVAAINWTGGYTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-42	1222	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK ERECVAAINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-63	1223	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-6	1224	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYGMGWFRQAPGK EREFVATINWSGALTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATLPFYDFWSGYTGYYYMDVWGQGTLVTVSS
4-40	1225	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFLAGVTWSGSSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-21	1226	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDIMGWFRQAPGK EREFVAAISWSGGNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-64	1227	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-47	1228	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFDDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAVSGSGDDTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-65	1229	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREFVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATEPPLSCWHFDLWGQGTLVTVSS
4-18	1230	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATAPPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-66	1231	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFCCHFDLWGQGTLVTVSS

4-36	1232	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAISWSGGTTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-67	1233	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGDSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-16	1234	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGTTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-11	1235	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAIHWSGSSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-68	1236	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK ERELVGTINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-34	1237	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDIYMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-28	1238	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDDTMGWFRQAPGK ERELVAAINWNGGNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-69	1239	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGTTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-7	1240	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDIYMGWFRQAPGK ERESVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGHVDLWGQGTLVTVSS
4-71	1241	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREWVASINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-23	1242	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDAMGWFRQAPGK EREFVAGISWNGGSIYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-9	1243	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYEMGWFRQAPGK EREFVAAISWRGGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAGDYDWGQGTLVTVSS
4-72	1244	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGHVDLWGQGTLVTVSS
4-73	1245	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-29	1246	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTLDDYAMGWFRQAPG KREFVAVINWSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCARGGGWVPSSTSESLNWFDRWGQGTLVTVSS

4-41	1247	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWSGGTTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFCCHVDLWGQGTLVTVSS
4-74	1248	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAVWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-75	1249	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWTGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-31	1250	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGDYIMGWFRQAPGK EREFVATINWTAGYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFCWHFDHWGQGTLVTVSS
4-32	1251	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-15	1252	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-14	1253	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAGINWSGNGVYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-76	1254	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGDYAMGWFRQAPGK ERELVAPINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-50	1255	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSNSGMGWFRQAPGK ERELVAVVNWSGRRTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAVPWMDYNRRDWGQGTLVTVSS
4-17	1256	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGQLANFASYAMGWFRQAP GKREFVAAITRSGSSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCATTMNPNP RWGQGTLVTVSS
4-37	1257	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDIMGWFRQAPGK EREFVAAINWTGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-44	1258	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATARPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-77	1259	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREWVGSINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-78	1260	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAGMTWSGSSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-79	1261	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGDYIMGWFRQAPGK ERECVAAINWSGDYTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS

4-8	1262	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREFVGGINWSGGYTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-81	1263	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAVNWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-82	1264	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-83	1265	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-35	1266	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARASPNTGWHFDRWGQGTLVTVSS
4-45	1267	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-84	1268	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAITWSGGRTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDRPLFWGQGTLVTVSS
4-85	1269	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWSGGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-86	1270	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAIHWSGSSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-87	1271	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDYTMGWFRQAPGK EREWVAAINWSGGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-88	1272	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-89	1273	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGDNWIGWFRQAPGK EREWVASISSGGTTAYADNVKGRFTIADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAHRGGWLRPWGYWGQGTLVTVSS
4-9	1274	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVGRINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-91	1275	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVGGISWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-92	1276	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS

4-46	1277	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-20	1278	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK EREFVAAINWSADYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFCWHFDHWGQGTLVTVSS
4-93	1279	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGSSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-4	1280	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK EREMVAAINWIAGYTADADSVRRLFTITADNNKNTAHLMMNLL KPENTAVYYCAEPSNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-2	1281	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-94	1282	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-95	1283	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATAPPLFCWHFDHWGQGTLVTVSS
4-12	1284	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYVMGWFRQAPGK EREIVAAINWNAGYTAYADSVRGLFTITADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAKASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-30	1285	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWTGGYTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-27	1286	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTAYADSVKGLFTITADNSKNTAYLQMNILK PEDTAVYYCARATPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-22	1287	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-96	1288	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFCCHFDHWGQGTLVTVSS
4-97	1289	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATAPPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-98	1290	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTWGDYTMGWFRQAPG KREFVAAINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-99	1291	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSTLRAMGWFRQAPGKE REFVAAVSSLGPFTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAAKPGWVARDPSQYNWGQGTLVTVSS

4-100	1292	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLTVSS
4-101	1293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFSSNAAMGWFRQAPGK EREFVARILWTGASRSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLTVSS
4-102	1294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFGVYHMGWFRQAPG KREGVAAINMSGDDSAAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCAILVGPQGVEFDHWGQGTLTVSS
4-103	1295	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWFRQAPGK EREFVARI-- SGSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCA ALPFVCPSPGSYSYDYGDEYDWGQGTLTVSS
4-104	1296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFSGDFMGWFRQAPGK EREFVGRINWSGGNTYYADSVRGLFTITADNNKNTAYLMMNLL KPEDTAVYYCPTDPPLFWGLGTLVTWSS
4-105	1297	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLRDYAMGWFRQAPGK ERESVAAITWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCASLLAGDRYFDYWQGTLTVSS
4-106	1298	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYTMGWFRQAPGK EREFVAAITDNGGSKYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLTVSS
4-107	1299	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYGMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGASTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARDWRDRTWGNSLDYWGQGTLTVSS
4-108	1300	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAISWSEDNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLTVSS
4-109	1301	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAVSGSGDDTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLTVSS
4-110	1302	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIAAINVMGWFRQAPGK EREFVAAISASGRRTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARRVYYYDSSGPPGVTFDIWGQGTLTVSS
4-111	1303	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIITSRYVMGWFRQAPGKE REGVAAISTGGSTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARQDSSSPYFDYWQGTLTVSS
4-112	1304	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAISNSGLSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLTVSS
4-113	1305	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINVMGWFRQAPGKE REFVATMRWSTGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAQRVRGFFGLRTPPSWYEWQGTLTVSS

4-114	1306	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFILYRMGWFRQAPGKE REFVAAINNFGTTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARTHYDFWSGYTSRTPNYFDYWGGQGLVTVSS
4-115	1307	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSVYHMGWFRQAPGK EREPVAAISWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAAVNTWTSPSFDSWGQGLVTVSS
4-116	1308	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSTYGMGWFRQAPGK EREFVAGINWSGDTPTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAREVGPPPGYFDLWGQGLVTVSS
4-117	1309	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDIAMGWFRQAPGK EREFVASINWGGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGLVTVSS
4-118	1310	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSARMGWFRQAPGK EREFVAAISWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATTENPNPRWGQGLVTVSS
4-119	1311	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYAMGWFRQAPGK EREWVATINGDDYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCVATPGGYGLWGQGLVTVSS
4-120	1312	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFRRHDMGWFRQAPGK EREFVAAIRWSSSSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRGVYGGRWYRTSQYTWGQGLVTVSS
4-121	1313	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTAASFNPMGWFRQAPGK EREFVAAITSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAAIAEYEEGVYRWDWGQGLVTVSS
4-122	1314	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNINIINYMGWFRQAPGKE REGVAAIHWNVDSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCASGPPYSNYFAYWGQGLVTVSS
4-123	1315	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMGWFRQAPGK ERESVAAISGSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAKIMSGRPYFDHWGQGLVTVSS
4-124	1316	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFTRNVMGWFRQAPGK EREFVAAITSSGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARPSSDLQGGVDYWGQGLVTVSS
4-125	1317	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIAMGWFRQAPGKE REFVASINWGGGNTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGLVTVSS
4-126	1318	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSTLRAMGWFRQAPGKE REFVAAVSSLGPFTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAAKPGWVARDPSEYNWGQGLVTVSS
4-127	1319	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDDSAMGWFRQAPGK EREWVAAITNGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARFARGSPYFDFWGQGLVTVSS
4-128	1320	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSEFNAMGWFRQAPGKE RESVAAIDWDGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCARGGGYYGSGSFEYWGQGLVTVSS

4-129	1321	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFSDNIIGWFRQAPGKER EMVAYYTSGGSIDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARGTAVGRPPPGGMDVWGQGTLVTVSS
4-130	1322	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSIGAMGWFRQAPGKE REGVAAISSSGSSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARVPPGQAYFDSWGQGTLVTVSS
4-131	1323	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMGWFRQAPGK ERELVATITWSGDSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAKGGSWYYDSSGYYGRWGQGTLVTVSS
4-132	1324	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSNYTMGWFRQAPGK EREWVSAISWSTGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRYGPPWYDWGQGTLVTVSS
4-133	1325	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTNYMGWFRQAPGKERE GVAAISMSGDDTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARIGLRGRYFDLWGQGTLVTVSS
4-134	1326	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSVGMGWFRQAPGK ERELVAVINWSGARTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAVPWMDYNRRDWGQGTLVTVSS
4-135	1327	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFTNTAMGWFRQAPGK EREGVAAINWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARTSGSYSFDYWGQGTLVTVSS
4-136	1328	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGEEFSDHWMGWFRQAPGK EREFVGAIHWSGGRTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-137	1329	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIAMGWFRQAPGKE REFVAAINWSGARTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGTLVTVSS
4-138	1330	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSLRTMGWFRQAPGK EREGVAAISSRDGSTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARDSSSPYFDYWGQGTLVTVSS
4-139	1331	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGTFGSYAMGWFRQAPG KREFVAAISIASGASGGTTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCATTMNPNPWRWGQGTLVTVSS
4-140	1332	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSNAAMGWFRQAPGK EREFVARITWNGGSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTENPNPWRWGQGTLVTVSS
4-141	1333	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIILSDNAMGWFRQAPGKE REFVAAISWLGESTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-142	1334	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGK ERESVAAINWNGGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATTSPNTGWHYYRWGQGTLVTVSS
4-143	1335	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFWYPMGWFRQAPG KERESVAAISWTGVSTYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQM NSLKPEDTAVYYCARWGPGPAGGSPGLVGFYDWGQGTLVTVSS

4-144	1336	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIRSVSVMGWFRQAPGKE REAVAAISWSGVGTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAAYQRGWGDWGQGTLVTVSS
4-145	1337	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGMTFRLYAMGWFRQAPG KREFVGAINWLSESTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAAKPGWVARDPSEYNWGQGTLVTVSS
4-146	1338	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTMTVTVSS
4-147	1339	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSVYAMGWFRQAPGK EREGVAAISMSGDDAAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAKISKDDGGKPRGAFFDSWGQGTLVTVSS
4-148	1340	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFALGYAMGWFRQAPG KERESVAAISSRDGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARLATGPQAYFHHWGQGTLVTVSS
4-149	1341	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNLDDYAMGWFRQAPG KERESVAAISWDGGATAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCARVGRGTTAFDSWGQGTLVTVSS
4-150	1342	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNTFSGGFMGWFRQAPGK EREFVASIRSGARTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAQVRVGGFFGLRTPSWYEWQGTLVTVSS
4-151	1343	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIRSINIMGWFRQAPGKE REAVAAISWSGGSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCASLLAGDRYFDYWGQGTLVTVSS

Таблица 34. CDR вариабельной области тяжелой цепи SARS-CoV-2 S1

Название	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
5-1	1344	GTFSSIGMG	1524	AAISWDGGATAYA	1704	CAKEDVGKPFDW
5-2	1345	LRFDDYAMG	1525	AIKFSGGTDDYA	1705	CASWDGLIGLDAYEYDW
5-3	1346	SIFSIDVMG	1526	AGISWSGDSTLYA	1706	CAAFDGYTGSDW
5-4	1347	FTLADYAMG	1527	AVITCSGGSTDYA	1707	CAADDCYIGCGW
5-5	1348	RTFSSIAMG	1528	AEITEGGISPSGDNIYYA	1708	CAAELHSSDYTSPGAESDYGW
5-6	1349	PTFSSYAMMG	1529	AAINNFGTTKYA	1709	CAASASDYGLGLELFHDEYNW
5-7	1350	STGYMG	1530	AAIHSGGSTNYA	1710	CATVATALIW
5-8	1351	RPFSEYTMG	1531	SSIHWSGGRGTNYA	1711	CAAELHSSDYTSPGAYAW
5-9	1352	LTLSTYGMG	1532	AHIPRSTYSPYYA	1712	CAAIGDGAVW
5-10	1353	FTFNNHNMG	1533	AAISSYSHTAYA	1713	CALQPFGASNYRW
5-11	1354	GIYRVMG	1534	ASISSGGGINYA	1714	CAAESWGRQW
5-12	1355	YTDSNLWMG	1535	AINRSTGSTSYA	1715	CATSGSGSPNW
5-13	1356	FTFDYYTMG	1536	AAIRSSGGLFYA	1716	CAAYLDGYSGSW
5-14	1357	GIFSINVMG	1537	SAIRWNGGNTAYA	1717	CAGFDGYTGSDW
5-15	1358	FTFDGAAMG	1538	ATIRWTNSTDYA	1718	CARGRYGIVERW
5-16	1359	RTHSIYPMG	1539	AAIHSGGATVYA	1719	CAARRWIPPGPIW
5-17	1360	PTFSIYAMG	1540	AGIRWSDVYTQYA	1720	CALDIDYRDW
5-18	1361	LTFDDNIHVMG	1541	AAIHWSSGGSTIYA	1721	CAADVYPQDYGLGYVEGKMYYGMDW
5-19	1362	LTLDYAMG	1542	ASINWSGGSTYYA	1722	CAAYGSGEFDW
5-20	1363	RTIVPYTMG	1543	AAISPSAFTEYA	1723	CAARRWGYDW
5-21	1364	GTFTTYHMG	1544	AHISTGGATNYA	1724	CATFPAIVTDSYDLGNDW
5-22	1365	FTFNVFAMG	1545	AAINWSDSRSTDYA	1725	CASGSDNRARELSRYEYVW
5-23	1366	SIFSIDVMG	1546	AAISWSGESTLYA	1726	CAAFDGYSGSDW
5-24	1367	FTFSSYSMG	1547	AAISSYSHTAYA	1727	CALQPFGASSYRW
5-25	1368	NTFSINVMG	1548	AAIHWSGDSTLYA	1728	CAAFDGYSGNHW

5-26	1369	RTISSYIMG	1549	ARIYTGGDTIYA	1729	CAARTSYNGRYDYIDDSW
5-27	1370	RANSINWMG	1550	ATITPGGNTNYA	1730	CAAAAGSTWYGTLYEYDW
5-28	1371	GTFSVFAMG	1551	AEITAGGSTYYA	1731	CAVDGPFGW
5-29	1372	FTFDDYPMG	1552	ASVLRGGYTWYA	1732	CAKDWATGLAW
5-30	1373	FALGYIAMG	1553	AGIRWTDAYTEYA	1733	CAADVSPSYGSRWYW
5-31	1374	RTLDIHVMG	1554	AVINWTGESTLYA	1734	CAAFDGYTGNYW
5-32	1375	FTPDNYAMG	1555	AALGWSGVTTYHYA	1735	CASDESDAANW
5-33	1376	FTFDDYAMG	1556	ATIMWSGNTTYA	1736	CATNDDDV
5-34	1377	RTFSRYIMG	1557	AAISWSGGDNTYYA	1737	CAAYRIVVGGTSPGDWRW
5-35	1378	PTFSIYAMG	1558	AGISWNGGSTNYA	1738	CALRRRFGGQEW
5-36	1379	RTFSLNAMG	1559	AAISCGGGSTYA	1739	CAADNDMGYCSW
5-37	1380	STFSINAMG	1560	GGISRSGATTNYA	1740	CAADGVPEYSDYASGPVW
5-38	1381	RTFSMHAMG	1561	ASISSQGRNTYA	1741	CAAQVRNGSDYLPIDW
5-39	1382	VTLDLYAMG	1562	AGIRWTDAYTEYA	1742	CAVDIDYRDW
5-40	1383	LPFTINVMG	1563	AAIHWISGLTTFYA	1743	CAELDGYFFAHW
5-41	1384	RAFSNYAMG	1564	AWINNRTTDDYADSGST YYA	1744	CASTDDYGVWD
5-42	1385	FTPDDYAMG	1565	ASIGYSGRSNSYNYYA	1745	CAIAHGSSTYNW
5-43	1386	FTLNYYGMG	1566	AAITSGGAPHYA	1746	CASAYDRGIGYDW
5-44	1387	LPFSTKSMG	1567	AAIHWISGLTSYA	1747	CAADRAADFFAQRDEYDW
5-45	1388	RTFSINAMG	1568	AAISWSGESTQYA	1748	CAAFDGGSGTQW
5-46	1389	EEFSDHWMG	1569	AAIHWISGDSTHRNYA	1749	CATVGITLW
5-47	1390	FTFGSYDMG	1570	TAINWSGARTAYA	1750	CAARSVYSYEYNW
5-48	1391	LPLDLYAMG	1571	AGIRWSDAYTEYA	1751	CALDIDYRHW
5-49	1392	RTSTVNGMG	1572	ASISQSGAATAYA	1752	CAADRTYSYSSTGYW
5-50	1393	FSLDYYGMG	1573	AAITSGGTPHYA	1753	CASAYNPGIGYDW
5-51	1394	RPNSINWMG	1574	ATITPGGNTNYA	1754	CAAAAGTTWYGTLYEYDW
5-52	1395	EKFSDHWMG	1575	ATITFSGARTAYA	1755	CAALIKPSSTDRIFEW
5-53	1396	LTVVPYAMG	1576	AAIRRSVNTNYA	1756	CAARRWGYHYW

5-54	1397	TTFNFNVMG	1577	AVISWTGESTLYA	1757	CAAFDGYTGRDW
5-55	1398	IDVNRNAMG	1578	AAITWSGGWRYYA	1758	CATTFGDAGIPDQYDFGW
5-56	1399	RTFSSNMG	1579	ARIFGGDRTL YA	1759	CADINGDW
5-57	1400	GTFSMGWIR	1580	GCIGWITYYA	1760	CAPFGW
5-58	1401	CTLDYYAMG	1581	AGIRWTDAYTEYA	1761	CAADVSPSYGGRWYW
5-59	1402	LTFSLYRMC	1582	SCISNIDGSTYYA	1762	CAADLLGDSYEPSSGFGW
5-60	1403	RSFSSHRMG	1583	AAIMWSGSHRNYA	1763	CAAIAYEEGVYRWDW
5-61	1404	RIIVPNTMG	1584	TGISPSAFTEYA	1764	CAAHGWGCHW
5-62	1405	SIFIISMG	1585	TGINWSGGSTTYA	1765	CAASAIGSGALRRFEYDW
5-63	1406	FSLDYYDMG	1586	AALGWSGGSTDYA	1766	CAAGNGGRYGIVERW
5-64	1407	TSISNRVMG	1587	ARIYTGGDTLYA	1767	CAARKIYRSLSYYGDDYW
5-65	1408	NIDRLYAMG	1588	AAIDSDGSTDYA	1768	CAALIDYGLGFPIEW
5-66	1409	NTFTINVMG	1589	AAINWNGGTTL YA	1769	CAAFDGYSGIDW
5-67	1410	FNVNDYAMG	1590	AGITSSVGVTNYA	1770	CAADIFFVNW
5-68	1411	FTFDHYTMG	1591	AAISGSENVTSYA	1771	CAAEPYIPVRTMRHMTFLT W
6-1	1412	RTFGNYNMG	1592	ATINSLGGTSYA	1772	CARVDYYMDVW
6-2	1413	FTMSSSWMG	1593	TVISGVGT SYA	1773	CARGPDSSGYGFDYW
6-3	1414	FTFSPSWMG	1594	ATINEYGGRNYA	1774	CARVDRDFDYW
6-4	1415	FTRDYYTMG	1595	AAISRSGSLTSYA	1775	CANLAYYDSSGYDYW
6-5	1416	RTFTMG	1596	ASTNSAGSTNYA	1776	CTTVDQYFDYW
6-6	1417	TTLDDYYAMG	1597	AAISWSGGSTAYA	1777	CAREDYYDSSGYSW
6-7	1418	FTFSSYWMG	1598	ATINWSGV TAYA	1778	CARADDYFDYW
6-8	1419	FTLSGIWMG	1599	AIITTGGRTTYA	1779	CAGYSTFGSSSAYYYY SMDVG
6-9	1420	FTFDYYAMG	1600	SAIDSEGRTSYA	1780	CARWGPFDIW
6-10	1421	SIASIHAMG	1601	AAISRSGGFGSYA	1781	CARDDKYYDSSGYPAYFQHW
6-11	1422	LAFNAYAMG	1602	ATIGWSGANTYYA	1782	CASDPPGW
6-12	1423	STYTTYSMG	1603	AAISGSENVTSYA	1783	CARVDDYMDVW
6-13	1424	LTFNDYAMG	1604	AHIPRSTYSPYYA	1784	CAFLVGPQGV DHGAFDVW
6-14	1425	ITFRFKAMG	1605	AAVSWDGRNTYYA	1785	CASDYYYMDVW

6-15	1426	STVLINAMG	1606	AAVRWSDDYTYYA	1786	CAKEGRAGSLDYW
6-16	1427	FTFDDAAMG	1607	AHISWSGGSTYYA	1787	CATFGATVTATNDAFDIW
6-17	1428	NTGSTGYMG	1608	AGVINDGSTVYA	1788	CARLATSHQDGTGYLFDYW
6-18	1429	LTFRNYAMG	1609	AGMMWSGGTTTYA	1789	CAREGYYYDSSGYLNYFDYW
6-19	1430	SILSIAVMG	1610	AAISPSAVTTYA	1790	CAIGYYDSSGYFDYW
6-20	1431	STLPYHAMG	1611	AAITWNGASTSYA	1791	CARDRYYDTSASYFESETW
6-21	1432	TLFKINAMG	1612	AAITSSGSNIDYTYA	1792	CARSNTGWYSFDYW
6-22	1433	RTFSEVVMG	1613	ATIHSSGSTSYA	1793	CVRVTSDYSMDSW
6-23	1434	SIFSMNTMG	1614	ALINRSGGGINYA	1794	CVRLSSGYDFDYW
6-24	1435	FTLDYYAMG	1615	AAINWSGDNTHYA	1795	CARAPFYCTTTKCQDNYYYMD VW
6-25	1436	LTFGTYTMG	1616	AAISRFGSTYYA	1796	CARGGDYDFWSVDYMDVW
6-26	1437	DTFSTSWMG	1617	ATINTGGGTNYA	1797	CARVTTSFDYW
6-27	1438	ITFRFKAMG	1618	ASISRSGTTYA	1798	CATDYSAFDMW
6-28	1439	DTYGSYWMG	1619	ATITSDDRTNYA	1799	CARVTSSLSGMDVW
6-29	1440	YTLKNYYAMG	1620	AAIIWTGESTLDA	1800	CAREGYDSSGYYW
6-30	1441	FAFGDSWMG	1621	ATINWSGVTAYA	1801	CARADGYFDYW
6-31	1442	DTFSANRMG	1622	ASITWSSANTYYA	1802	CATFNWNDEGFDFW
6-32	1443	FTLDYYDMG	1623	ALISWSGGSTYYA	1803	CATDFYGWGTRERDAFDIW
6-33	1444	TFQRINHMG	1624	ATINTGGQPNYA	1804	CASLIAAQDYFDYW
6-34	1445	SAFRSNAMG	1625	AHISWSSKSTYYA	1805	CATYCSSTSCFDYW
6-35	1446	FTLAYYAMG	1626	AAISMSGDDTIYA	1806	CARELGYSSTVWPW
6-36	1447	FDFSVSWMG	1627	TAITWSGDSTNYA	1807	CASLLHTGPSGGNYFDYW
6-37	1448	HTFSTSWMG	1628	ATINSLGGTNYA	1808	CARVSSGDYGMVW
6-38	1449	NTFSGGFMG	1629	AVISSLSSKSYA	1809	CAKVDSGYDYW
6-39	1450	FTFSPSWMG	1630	AAISWSGGSTAYA	1810	CHGLGEGDPYGDYEGYFDLW
6-40	1451	FTFSDYWMG	1631	ARVWWNGGSAYYA	1811	CAREVLRQQVVDYW
6-41	1452	FTFSTSWMG	1632	ASINEYGGRNYA	1812	CAGLHYYYDSSGYNPTEYYGM DVW

6-42	1453	DTYGSYWMG	1633	AVITSGGSTNYA	1813	CTHVQNSYYYAMDVW
6-43	1454	RTFSSYAMMG	1634	ASVNWDASQINYA	1814	CTTLGAVYFDSSGYHDFDYW
6-44	1455	GTFGVYHMG	1635	GRITWTDGSTYYA	1815	CFGLELVYDMTFDYW
6-45	1456	NMFSINAMG	1636	TLISWSSGRTSYA	1816	CASLGYCSGGSCFDYW
6-46	1457	LTFSAMG	1637	ALIRRDGSTIYA	1817	CAALGILFGYDAFDIW
6-47	1458	RTFSMHAMG	1638	ASITYGGNINYA	1818	CAKEGYDSTGYRTYFQQW
6-48	1459	FTVSNYAMG	1639	ASVNWSGGTTSYA	1819	CATTGTVTLGYW
6-49	1460	STVLINAMG	1640	AAISWSPGRTDYA	1820	CARDCSGGSCYSGDYW
6-50	1461	FSFDRWAMG	1641	ASLATGGNTNYA	1821	CARVTNYDAFDIW
6-51	1462	YTYSSYVMG	1642	AAISRFGSTYYA	1822	CARDSGEHFWDSGYIDHW
6-52	1463	DTYGSYWMG	1643	AAITSGGSTVYA	1823	CARVDSRFDYW
6-53	1464	ISINTNVMG	1644	AAISTGSVTIYA	1824	CARVDDFGYFDLW
6-54	1465	FEFENHWMG	1645	AHITAGGLSNYA	1825	CGRHWGIYDSSGFSSFDYW
6-55	1466	FTMSSSWMG	1646	ARITSGGSTGYA	1826	CASVDGYFDYW
6-56	1467	NIFRSNMG	1647	AGITWNGDTTYA	1827	CARALGVTYQFDYW
6-57	1468	LTFDDHSMG	1648	AAVPLSGNTYYA	1828	CASFSGGPADFDYW
6-58	1469	RAVSTYAMG	1649	AAISGSENVTSYA	1829	CLSVTGDTEYGVFDTW
6-59	1470	ISGSVFSRTPM G	1650	SSIYSDGSNTYYA	1830	CAHWSWELGDWFDPW
6-60	1471	DTYGSYWMG	1651	ATISQSGAATAYA	1831	CAGLLRYSGTYYDAFDVW
6-61	1472	DTYGSYWMG	1652	AAINWSGGSTNYA	1832	CAGLGWNYMDYW
6-62	1473	STFSGNWMG	1653	AVISWTGGSTYYA	1833	CATHNSLSGFDYW
6-63	1474	QTFNMG	1654	AAIGSGGSTSYA	1834	CWRLGNDYFDYW
6-64	1475	IPSIHAMG	1655	AAINWSHGVTYYA	1835	CGGGYGYHFDYW
6-65	1476	LPFSTLHMG	1656	ASLSIFGATGYA	1836	CWMYYYDSSGYYGNYYYGMD VW
6-66	1477	LTFSLFAMG	1657	AAISSGGSTDYA	1837	CARGNTKYYYDSSGYSSAFDYW
6-67	1478	SFSNYAMG	1658	AAISSSGALTSYA	1838	CWIVGPGPLDGMDVW
6-68	1479	FTLSDRAMG	1659	AHITAGGLSNYA	1839	CVHLASQTGAGYFDLW

6-69	1480	GTFSSVGMG	1660	AGISRSGGTYYA	1840	CARYDFWSGYPYW
6-70	1481	FNLDDYADMG	1661	AAIGWGGGSTRYA	1841	CAREILWFGEFGEPNVW
6-71	1482	ITFSNDAMG	1662	AIITSSDTNDTTNYA	1842	CARLHYYDSSSGYFDYW
6-72	1483	STLSINAMG	1663	AAIDWSGGSTAYA	1843	CARDSSATRTGPDYW
6-73	1484	HTFSGYAMG	1664	AVITREGSTYYA	1844	CARLGGEFGDYW
6-74	1485	FAFGDSWMG	1665	AAITSGGSTDYA	1845	CARGLLWFGELFGYW
6-75	1486	GTFSTYWMG	1666	AAISRSGGNTYYA	1846	CVRHSGTDGDSSFDYW
6-76	1487	LAFDFDGMG	1667	AAINSGGSTYYA	1847	CARFFRAHDYW
6-77	1488	FTFDRSWMG	1668	AAVTEGGTTSYA	1848	CARADYDFDYW
6-78	1489	RTYDAMG	1669	ASVTSGGYTHYA	1849	CAKFGRKIVGATELDYW
6-79	1490	SISSIDYMG	1670	SWISSSDGSTYYA	1850	CARSPSFSQIYYYYYMDVW
6-80	1491	GTFSFYNMG	1671	AFISGNGGTSYA	1851	CAVVAMRMVTTEGPDVLDVW
6-81	1492	FIGNYHAMG	1672	AAVTWSGGTTNYA	1852	CAREGYYYDSSGYPYYFDYW
6-82	1493	SSLDAYGMG	1673	AAISWGGGSIYYA	1853	CARLSQGMVALDYW
6-83	1494	SIASIHAMG	1674	AAITWSGAITSYA	1854	CAKDGGYGELHYGMEVW
6-84	1495	FTPDDYAMG	1675	AAINSGGSYTYA	1855	CARDRGPW
6-85	1496	GTFSVFAMG	1676	SAINWSGGSLLYA	1856	CALFGDFDYW
6-86	1497	PISGINRMG	1677	AVITSNGRPSYA	1857	CVRLSSGYFDFDYW
6-87	1498	TSIMVGAMG	1678	AIIRGDGRTSYA	1858	CARFAGWDAFDIW
6-88	1499	RTFSTHWMG	1679	AVINWSGGSIYYA	1859	CARLSSDGYNYFDFW
6-89	1500	TIFASAMG	1680	AVVNWNGSSTVYA	1860	CTTVDQYFNYW
6-90	1501	FPFSIWPMG	1681	AAVRWSSTYYA	1861	CATGECDGGSCSLAYW
6-91	1502	RTFGNYAMG	1682	ASISSSGVSKHYA	1862	CVRFGSSWARDLDQW
6-92	1503	FLFDSYASM	1683	ATIWRRGNTYYANYA	1863	CTETGTAAW
6-93	1504	LPFSTKSMG	1684	AAISMSGLTSYA	1864	CLKVLGGDYEADNWFYDW
6-94	1505	NIFRIETMG	1685	AGIIRSGGETLYA	1865	CARSLYYDRSGSYFYDW
6-95	1506	IPSSIRAMG	1686	AVIRWTGGSTYYA	1866	CARDIGYYDSSGYNDGGFDYW
6-96	1507	FTLSGNWMG	1687	AIITSGGRTNYA	1867	CAGHATFGGSSSSYYYGMDVW
6-97	1508	FTFSSLAMG	1688	AAITWSGDITNYA	1868	CLRLSSSGFDHW

6-98	1509	TFGHYAMG	1689	AAINWSSRSTVYA	1869	CAKSDGLMGELRSASAFDIW
6-99	1510	IPFRSRTMG	1690	AGISRSRGASTAYA	1870	CTHANDYGDYW
6-100	1511	GTFSTSWMG	1691	AHITAGGLSNYA	1871	CARLLVREDWYFDLW
6-101	1512	GTFSLFAMG	1692	AAISWTGDSTYYKYA	1872	CAYNNSSGEYW
6-102	1513	SSFSAYAMG	1693	SAIDSEGTTTYA	1873	CAGDYNFWSGFDHW
6-103	1514	RTSSPIAMG	1694	AVRWSDDYTYA	1874	CAKKLGGYYAFDIW
6-104	1515	LTFNQYTMG	1695	ASITDGGSTYYA	1875	CARDSRYMDVW
6-105	1516	PTFSSMG	1696	AAISWDGGATAYA	1876	CAIEIVVGGIYW
6-106	1517	IPSTLRAMG	1697	AATSWSGGSKYYA	1877	CATDLYYMDVW
6-107	1518	GVGFSVTNMG	1698	AVISSSSSTNYA	1878	CTTFNWNDEGFDYW
6-108	1519	GTFGSYGMG	1699	AAIRWSGGITYA	1879	CARERYWNPLPYYYYGMDVW
6-109	1520	GTFSTYAMG	1700	ASIDWSGLTSYA	1880	CARGPFYMYCSGTKCYSTNWFD PW
6-110	1521	PIYAVNRMG	1701	AGIWRSGGHRDYA	1881	CARGEIDILTGYWYDYW
6-111	1522	FTFSNYWMG	1702	GGISRSGVSTSYA	1882	CTTLLYYDSSGYSFDAFDIW
6-112	1523	GTF SAYHMG	1703	TIIDNGGPTSYA	1883	CTALLYFDNSGYNFDPFDIW

Таблица 35. Варибельная тяжелая цепь вариантов SARS-CoV-2 S1

Название	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность
5-1	1884	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSIGMGWFRQAPGKERE FVAAISWDGGATAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAKEDVGKPFDWGQGTLVTVSS
5-2	1885	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLRFDDYAMGWFRQAPGKER ELVAIKFSGGTTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCASWDGLIGLDAYEYDWGQGTLVTVSS
5-3	1886	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSIDVMGWFRQAPGKERE FVAGISWSGDSTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAFDGYTGSDWGQGTLVTVSS
5-4	1887	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLADYAMGWFRQAPGKER EFVAVITCSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAADDCYIGCGWGQGTLVTVSS
5-5	1888	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIAMGWFRQAPGKERE LVAEITEGGISPSGDNIYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAAELHSSDYTSPGAESDYGWGQGTLVTVSS
5-6	1889	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSSYAMMGWFRQAPGKE REWVAAINNFGTTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAASASDYGLGLELFHDEYNWGQGTLVTVSS
5-7	1890	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTGYMGWFRQAPGKERE FVAAIHSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CATVATALIWGQGTLVTVSS
5-8	1891	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPFSEYTMGWFRQAPGKERE FVSSIHWWGGRGTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAELHSSDYTSPGAYAWGQGTLVTVSS
5-9	1892	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTLSTYGMGWFRQAPGKERE FVAHIPRSTYSPYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAIGDGAVWGQGTLVTVSS
5-10	1893	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNHNMGWFRQAPGKER EFVAAISSYSHTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCALQPFGASNYRWGQGTLVTVSS
5-11	1894	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGIYRVMGWFRQAPGKERELV ASISSGGGINYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYC AAESWGRQWGQGTLVTVSS
5-12	1895	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTDSNLWMGWFRQAPGKER EFVAINRSTGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCATSGSGSPNWGQGTLVTVSS
5-13	1896	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYTMGWFRQAPGKERE FVAAIRSSGGLFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAYLDGYSGSWGQGTLVTVSS

5-14	1897	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGIFSINVMGWFRQAPGKERE WVSAIRWNGGNTAYADSVKGRFTITADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAGFDGYTGSDWGQGTLVTVSS
5-15	1898	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDGAAMGWFRQAPGKER EFVATIRWTNSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARGRYGIVERWGQGTLVTVSS
5-16	1899	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTHSIYPMGWFRQAPGKERE LVAAIHSGGATVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAARRWIPP GPIWGQGTLVTVSS
5-17	1900	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSIYAMGWFRQAPGKERE FVAGIRWSDVYTQYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCALDIDYRDWGQGTLVTVSS
5-18	1901	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFDDNIHVMGWFPQAPGKE REFVAAIHWSSGSTIYADSVKGRFTINADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAADVYPQDYGLGYVEGKMYYGMDWGQGTLVTVSS
5-19	1902	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTLDYYAMGWFRQAPGKER EWVASINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAAYGSGEFDWGQGTLVTVSS
5-20	1903	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTIVPYTMGWFRQAPGKERE LVAAISPSAFTEYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAARRWGYDWGQGTLVTVSS
5-21	1904	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFTTYHMGWFRQAPGKER EFVAHISTGGATNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCATFPAIVTDSYDLGNDWGQGTLVTVSS
5-22	1905	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNVFAMGWFRQAPGKERE FVAAINWSDSRTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCASGSDNRARELSRYEYVWGQGTLVTVSS
5-23	1906	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSIDVMGWFRQAPGKEREF VAAISWSGESTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAFDGYSGSDWGQGTLVTVSS
5-24	1907	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMGWFRQAPGKERE FVAAISSYSHTAYADSVKGRFTIADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCALQPGGASSYRWGQGTLVTVSS
5-25	1908	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNTFSINVMGWFRQAPGKERE FVAAIHWSGDSTLYADSGKGRFTIADNNKNTAYLQMISLKPEDTAV YYCAAFDGYSGNHWGQGTLVTVSS
5-26	1909	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTISSYIMGWFRQAPGKEREL VARIYTGDDTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAARTSYNGRYDYIDDYSWGQGTLVTVSS
5-27	1910	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRANSINWMGWFRQAPGKER EFVATITPGGNTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAAAGSTWYGTLYEYDWGQGTLVTVSS
5-28	1911	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSVFAMGWFRQVPGKERE LVAEITAGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAVDGPFGWGQGTLVTVSS

5-29	1912	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYPMGWFRQAPGKERE GVASVLRGGYTWYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAKDWATGLAWGQGTLVTVSS
5-30	1913	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFALGYYAMGWFRQAPGKER EFVAGIRWTDAYTEYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAADVSPSYGSRWYWGQGTLVTVSS
5-31	1914	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLDIHVMGWFRQAPGKERE FVAVINWTGESTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAFDGYTGNYWGQGTLVTVSS
5-32	1915	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTPDNYAMGWFRQAPGKER EFVAALGWSGVTTHYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCASDESDAANWGQGTLVTVSS
5-33	1916	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMGWFRQAPGKER ELVATIMWSGNTTTYADSVRRRFIRDNNNKNTAHLQMNSLKPEDT AVYYCATNDDDVWGQGTLVTVSS
5-34	1917	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSRYIMGWFRQAPGKERE FVAAISWSGGDNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAAYRIVVGGTSPGDWRWGQGTLVTVSS
5-35	1918	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSIYAMGWFRQAPGKERE LVAGISWNGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCALRRRFGGQEWGQGTLVTVSS
5-36	1919	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSLNAMGWFRQAPGKERE LVAAISCGGGSTYADNGKGRFTITDNSKNTAYLQMMNLKPEDTAA YYCAADNDMGYCSWGQGTLVTVSS
5-37	1920	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSINAMGWFRQAPGKERE FVGGISRSGATTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAADGVPEYSDYASGPVWGQGTLVTVSS
5-38	1921	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSMHAMGWFRQAPGKER ELVASISSQGRNTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAQVRNGSDYLPIDWGQGTLVTVSS
5-39	1922	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTLDLYAMGWFRQAPGKER EFVAGIRWTDAYTEYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAVDIDYRDWGQGTLVTVSS
5-40	1923	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLPFTINVMGWFRQAPGKERE FVAAIHWSGLTTFYADSVKGLFTITEDNSKNTAHLMMNLLKPEDTA VYCCAELDGYFFAHWGQGTLVTVSS
5-41	1924	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSNYAMGWFRQAPGKER EFVAWINNRGTTDYADSGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMN SLKPEDTAVYYCASTDDYGVDWGQGTLVTVSS
5-42	1925	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTPDDYAMGWFRQAPGKER EFVASIGYSGRSNSYNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAIAHGSSTYNWGQGTLVTVSS
5-43	1926	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLNYYGMGWFPQAPGKER EFVAAITSGGAPHYADSVKGRFTINADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCASAYDRGIGYDWGQGTLVTVSS

5-44	1927	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLPFSTKSMGWFRQAPGKERE FVAAIHWSGLTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAADRAADFFAQRDEYDWGQGTLVTVSS
5-45	1928	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSINAMGWFPQAPGKERE LVAAISWSGESTQYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAFDGGSGTQWGQGTLVTVSS
5-46	1929	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGEFSDHWMGWFRQAPGKER EFVAAIHWSGDSTHRNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCATVGITLNWGQGTLVTVSS
5-47	1930	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYDMGWFRQAPGKERE FVTAINWSGARTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAARSVYSYEYNWGQGTLVTVSS
5-48	1931	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLPLDLYAMGWFPAPGKELE FVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTINADNSKNPANLQMNSLKPEDTA VYYCALDIDYRHWGQGTLVTVSS
5-49	1932	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTVNGMGWFRQAPGKER EFVASISQSGAATAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAADRTYSYSSTGYWQGTLVTVSS
5-50	1933	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLDYYGMGWFRQAPGKER EFVAAITSGGTPHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASAYNPIGYDWGQGTLVTVSS
5-51	1934	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPN SINWMGWFRQAPGKER QFVATITPGGNTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLLMNSLKPEDTA VYYCAAAAGTTWYGTLYEYDWGQGTLVTVSS
5-52	1935	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGEKFSDHWMGWFRQAPGKER EFVATITFSGARTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAALIKPSSTDRIFEWQGTLVTVSS
5-53	1936	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTVVPYAMGWFRQAPGKER EFVAAIRRAVTNYADSVKGRFTIADNSKNTAYLLMNSLKPEDTAV YYCAARRWGYHYWGQGTLVTVSS
5-54	1937	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTTFNFNVMGWFRQAPGKERE LVAVISWTGESTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAFDGYTGRDWGQGTLVTVSS
5-55	1938	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDVNRNAMGWFRQAPGKER EFVAAITWSGGWRYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATTFGDAGIPDQYDFGWGQGTLVTVSS
5-56	1939	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSNMGWFRQAPGKEREF VARIFGGDRTLADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCADINGDWGQGTLVTVSS
5-57	1940	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSMGWIRWVPQAQGKEL EFMGCIGWITYYADYAKSRFSLFTDNADNTKNPPNMHMNPQKPEDT AVYYCAPFGWGQGTLVTVSS
5-58	1941	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGCTLDYYAMGWFRQAPGKER EFVAGIRWTDAYTEYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAADVSPSYGGRWYWGQGTLVTVSS

5-59	1942	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSLYRMCWFRQAPGKERE EVSCISNIDGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAADLLGDSYEPSSGFGWGQGTLLTVSS
5-60	1943	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSSHRMGWFRQAPGKERE FVAAIMWSGSHRNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAIAEEGVYRWDWGQGTLLTVSS
5-61	1944	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIVPNTMGWFRQAPGKERE RVTGISPSAFTEYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAHGWGCHWGQGTLLTVSS
5-62	1945	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFIISMGWFRQAPGKEHEFV TGINWSGGSTTYADSVKGRFTINADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAASAIGSGALRRFEYDWGQGTLLTVSS
5-63	1946	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLDYDMGWFRQAPGKER EFVAALGWSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAAGNGGRYGIVERWGQGTLLTVSS
5-64	1947	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTSISNRVMGWFRQAPGKERE LVARIYTGGDTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAARKIYRSLSYYGDDYDWGQGTLLTVSS
5-65	1948	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIDRLYAMGWFRQAPGKERE GVAAIDSDGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAALIDYGLGFPIEWGQGTLLTVSS
5-66	1949	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNTFTINVMGWFRQAPGKERE FVAAINWNGGTTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAFDGYSGIDWGQGTLLTVSS
5-67	1950	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNVNDYAMGWFRQAPGKER EFVAGITSSVGVNTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAADIFFVNWGRGTLTVSS
5-68	1951	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDHYTMGWFRQAPGKERE FVAAISGSENVTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAEPYIPVRTMRHMTFLTWGQGTLLTVSS
6-1	1952	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGNYNMGWFRQAPGKER EFVATINSLGGTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARVDYYMDVWGQGTLLTVSS
6-2	1953	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTMSSSWMGWFRQAPGKER EFVTVISGVGTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGPDSSGYGFDYWGQGTLLTVSS
6-3	1954	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPSWMGWFRQAPGKERE FVATINEYGGGRNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARVDRDFDYWGQGTLLTVSS
6-4	1955	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTRDYTMGWFRQAPGKER EFVAAISRSGSLTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCANLAYDSSGYDYWGQGTLLTVSS
6-5	1956	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTMGWFRQAPGKEREFVA STNSAGSTNYADSVNGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYC TTVDQYFDYWGQGTLLTVSS

6-6	1957	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTTLDYYAMGWFRQAPGKER ELVAAISWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAREDDYYDSSGYSWGQGTLVTVSS
6-7	1958	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMGWFRQAPGKERE FVATINWSGVTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARADDYFDYWGQGTLVTVSS
6-8	1959	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSGIWMGWFLQAPGKEHE FVAIITTGGRTTYADSXKGRFTSSSDNSKNTAYLQMNLLKPEDTAEY YCAGYSTFGSSSAYYYYSMDVGWGQGTLVTVSS
6-9	1960	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYAMGWFRQAPGKER EFVSAIDSEGRTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARWGPFDIWGQGTLVTVSS
6-10	1961	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREF VAAISRSGGFGSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARDKYYDSSGYPAYFQHWGQGTLVTVSS
6-11	1962	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLAFNAYAMGWFRQAPGKER EEVATIGWSGANTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCASDPPGWGQGTLVTVSS
6-12	1963	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTYTTYSMGWFRQAPGKERE FVAAISGSENVTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARVDDYMDVWGQGTLVTVSS
6-13	1964	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFNDYAMGWFRQAPGKER EFVAHIPRSTYSPYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAFLVGPQGVDPHGAFDVWGQGTLVTVSS
6-14	1965	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFRFKAMGWFRQAPGKERE FVAAVSWDGRNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCASDYYYMDVWGQGTLVTVSS
6-15	1966	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTVLINAMGWFRQAPGKERE FVAAVRWSDDYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAKEGRAGSLDYWGQGTLVTVSS
6-16	1967	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDAAMGWFRQAPGKER EFVAHISWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATFGATVTATNDAFDIWGQGTLVTVSS
6-17	1968	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNTGSTGYMGWFRQAPGKER EMVAGVINDGSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARLATSHQDGTGYLFDYWGQGTLVTVSS
6-18	1969	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFRNYAMGWFRQAPGKER EFIAGMMWSGGTTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAREGYYYDSSGYLNYFDYWGQGTLVTVSS
6-19	1970	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSILSIAMGWFRQAPGKEREF VAAISPSAVTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAIGYYDSSGYFDYWGQGTLVTVSS
6-20	1971	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLPYHAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGASTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARDRYDTSASYFESETWGQGTLVTVSS

6-21	1972	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTLFKINAMGWFRQAPGKERE FVAAITSSGSNIDYTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARSNTGWYSFDYWGQGTLVTVSS
6-22	1973	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSEVVMGWFRQAPGKERE FVATIHSSGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCVRVTSDDYSMDSWGQGTLVTVSS
6-23	1974	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSMNTMGWFRQAPGKERE FVALINRSGGGINYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCVRLSSGYYDFDYWGQGTLVTVSS
6-24	1975	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAMGWFRQAPGKER EFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARAPFYCTTTKCQDNYYYMDVWGQGTLVTVSS
6-25	1976	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFGTYTMGWFRQAPGKERE FVA AISRFGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGGDYDFWSVDYMDVWGQGTLVTVSS
6-26	1977	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFSTSWMGWFRQAPGKER EFVATINTGGGTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARVTTSFDYWGQGTLVTVSS
6-27	1978	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFRFKAMGWFRQAPGKERE FVASISRSGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCATDYSAFDMWGQGTLVTVSS
6-28	1979	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTYGSYWMGWFRQAPGKER EFVATITSDDRNTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARVTSSLSGMDVWGQGTLVTVSS
6-29	1980	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTLKNYYAMGWFRQAPGKE RXLVAAIIWTGESTLDADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAREGYDSSGYYWGQGTLVTVSS
6-30	1981	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGDSWMGWFRQAPGKER EFVATINWSGVTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARADGYFDYWGQGTLVTVSS
6-31	1982	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFSANRMGWFRQAPGKER EFVASITWSSANTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATFNWNDEGFDFWGQGTLVTVSS
6-32	1983	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYDMGWFRQAPGKER EFVALISWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATDFYGWGTRERDAFDIWQGTLVTVSS
6-33	1984	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFQRINHMGWFRQAPGKERE FVATINTGGQPNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASLIAAQDYFDYWGQGTLVTVSS
6-34	1985	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSAFRSNAMGWFRQAPGKERE FVAHISWSSKSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCATYCSSTSCFDYWGQGTLVTVSS
6-35	1986	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLAYYAMGWFRQAPGKER EFVAAISMSGDDTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARELGYSSTVWPWGQGTLVTVSS

6-36	1987	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDTSVSWMGWFRQAPGKER EFVTAITWSGDSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCASLLHTGPSGGNYFDYWGGQGLVTVSS
6-37	1988	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGHTFSTSWMGWFRQAPGKER EFVATINSLGGTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARVSSGDYGMVWVGQGLVTVSS
6-38	1989	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNTFSGGFMGWFRQAPGKERE FVAVISSLSSKSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAKVDSGYDYWGQGLVTVSS
6-39	1990	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPSWMGWFRQAPGKERE FVAAISWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCHGLGEGDPYGDYEGYFDLWGQGLVTVSS
6-40	1991	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYWMGWFRQAPGKER ELVARVWWNGGSAYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAREVLRQQVVDYWGQGLVTVSS
6-41	1992	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSWMGWFRQAPGKERE FVASINEYGGGRNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAGLHYYYDSSGYNPTEYYGMDVWVGQGLVTVSS
6-42	1993	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTYGSYWMGWFRQAPGKER EFVAVITSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCTHVQNSYYYAMDVWVGQGLVTVSS
6-43	1994	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMMGWFRQAPGKE REFVASVNWDASQINYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCTTLGAVYFDSSGYHDYFDYWGGQGLVTVSS
6-44	1995	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFGVYHMGWFRQAPGKER EFIGRITWTDGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCFGLLEVYDMTFDYWGQGLVTVSS
6-45	1996	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNMFSINAMGWFRQAPGKERE FVTLISWSSGRTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASLGYCSGGSCFDYWGGQGLVTVSS
6-46	1997	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSAMGWFRQAPGKEREFV ALIRRDGSTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYC AALGILFGYDAFDIWGGQGLVTVSS
6-47	1998	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSMHAMGWFRQAPGKER ELVASITYGGNINYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAKEGYDSTGYRTYFQQWGGQGLVTVSS
6-48	1999	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAMGWFRQAPGKER EFVASVNWSGGTTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATTGTVTLGYWGQGLVTVSS
6-49	2000	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTVLINAMGWFRQAPGKERE FVAAISWSPGRTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARDCSGGSCYSGDYWGQGLVTVSS
6-50	2001	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDRWAMGWFRQAPGKER EWVASLATGGNTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARVTNYDAFDIWGGQGLVTVSS

6-51	2002	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTYSSYVMGWFRQAPGKER EFVAAISRFGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARDSGEHFWDSGYIDHWGQGTLVTVSS
6-52	2003	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTYGSYWMGWFRQAPGKER EVVAAITSGGSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARVDSRFDYWGQGTLVTVSS
6-53	2004	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGISINTNVMGWFRQAPGKER FVAAISTGSVTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARVDDFGYFDLWGQGTLVTVSS
6-54	2005	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFEFENHWMGWFRQAPGKER EYVAHITAGGLSNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCGRHWGIYDSSGFSSFDYWGQGTLVTVSS
6-55	2006	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTMSSSWMGWFRQAPGKER EFVARITSGGSTGYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASVDGYFDYWGQGTLVTVSS
6-56	2007	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFRSNMGWFRQAPGKEREF VAGITWNGDTTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARALGVTYQFDYWGQGTLVTVSS
6-57	2008	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFDDHSMGWFRQAPGKER FVAAVPLSGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASFSGGPADFDYWGQGTLVTVSS
6-58	2009	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAVSTYAMGWFRQAPGKER EFVAAISGSENVTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCLSVTGDTEYGVFDTWGQGTLVTVSS
6-59	2010	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGISGSVFSRTPMGWFRQAPGK EREWVSSIYSDGSNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAHWSWELGDWFDWPWGQGTLVTVSS
6-60	2011	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTYGSYWMGWFRQAPGKER EFVATISQGAATAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAGLLRYSPTYDAFDVWGQGTLVTVSS
6-61	2012	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTYGSYWMGWFRQAPGKER EFVAAINWSGGSTNYADSVKGRFTITADNNKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAGLGWNYMDYWGQGTLVTVSS
6-62	2013	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSGNWMGWFRQAPGKER EFVAVISWTGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATHNSLSGFDYWGQGTLVTVSS
6-63	2014	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGQTFNMGWFRQAPGKEREFV AAIGSGGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CWRLGNDYFDYWGQGTLVTVSS
6-64	2015	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSIHAMGWFRQAPGKEREL VAAINWSHGVTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCGGGYGYHFDYWGQGTLVTVSS
6-65	2016	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLPFSTLHMGWFRQAPGKER FVASLSIFGATGYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCWMYYYYDSSGYYGNYYYYGMDVWGQGTLVTVSS

6-66	2017	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSLFAMGWFRQAPGKERE LVAAISSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARGNTKYYYDSSGYSSAFDYWGQGTLVTVSS
6-67	2018	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSFSNYAMGWFRQAPGKEREF VAAISSSGALTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCWIVGPGPLDGMVWGQGTLVTVSS
6-68	2019	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSDRAMGWFRQAPGKERE YVAHITAGGLSNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCVHLASQTGAGYFDLWGQGTLVTVSS
6-69	2020	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSVGMGWFRQAPGKERE FVAGISRSGGTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARYDFWSGYPYWGQGTLVTVSS
6-70	2021	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNLDDYADMGWFRQAPGKE REFVAAIGWGGGSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAREILWFGFEGEPNVWGQGTLVTVSS
6-71	2022	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSNDAMGWFRQAPGKERE FVAIITSSDTNDTTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARLHYYDSSGYFDYWGQGTLVTVSS
6-72	2023	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLSINAMGWFRQAPGKERE FVAIDWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARDSSATRTGPDYWGQGTLVTVSS
6-73	2024	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGHTFSGYAMGWFRQAPGKER EFVAVITREGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARLGGEFDFYWGQGTLVTVSS
6-74	2025	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGDSWMGWFRQAPGKER ELVAAITSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARGLLWFGELFGYWGQGTLVTVSS
6-75	2026	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYWMGWFRQAPGKER EFVAAISRSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCVRHSGTDGDSSFDYWGQGTLVTVSS
6-76	2027	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLAFDFDGMGWFRQAPGKER EGVAAINSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARFFRAHDYWGQGTLVTVSS
6-77	2028	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDRSWMGWFRQAPGKER EFVAAVTEGGTTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARADYDFDYWGQGTLVTVSS
6-78	2029	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGKEREF VASVTSGGYTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAKFGRKIVGATELDYWGQGTLVTVSS
6-79	2030	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSIDYMGWFRQAPGKEREG VSWISSSDGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARSPSFSQIYYYYYMDVWGQGTLVTVSS
6-80	2031	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSFYNMGWFRQAPGKERE FVAFISGNGGTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAVVAMRMVTTEGPDVLDVWGQGTLVTVSS

6-81	2032	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIGNYHAMGWFRQAPGKERE FVAAVTWSGGTTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAREGYYYDSSGYPPYFDYWGGQGLVTVSS
6-82	2033	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSLDAYGMGWFRQAPGKER EFVAAISWGGGSIYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARLSQGMVALDYWGQGLVTVSS
6-83	2034	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKERE VAAITWSGAITSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAKDGGYGELHYGMEVWGQGLVTVSS
6-84	2035	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTPDDYAMGWFRQAPGKER EFVAAINSGGSYTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARDRGPWGQGLVTVSS
6-85	2036	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSVFAMGWFRQAPGKERE FVSAINWSGGSLLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCALFGDFDYWGQGLVTVSS
6-86	2037	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPISGINRMGWFRQAPGKERE VAVITSNGRPSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCVRLSSGYFDFDYWGQGLVTVSS
6-87	2038	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTSIMVGAMGWFRQAPGKER EFVAIIRGDGRTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARFAGWDAFDIWGQGLVTVSS
6-88	2039	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSTHWMGWFRQAPGKER EFVAVINWSGGSIYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARLSSDGYNYFDFWGGQGLVTVSS
6-89	2040	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIFASAMGWFRQAPGKEHQF VAVVNWNGSSTVYADNVKGRFTIADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCTTVDQYFNYWGQGLVTVSS
6-90	2041	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPPFSIWPMGWFRQAPGKERE FVAAVRWSSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCATGECDDGGSCSLAYWGQGLVTVSS
6-91	2042	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGNYAMGWFRQAPGKER EFVASISSSGVSKHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCVRFGSSWARDLDQWGQGLVTVSS
6-92	2043	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFLFDSYASMGWFRQAPGKER EFVATIWRRGNTYYANYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCTETGTAAWGQGLVTVSS
6-93	2044	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLPFSTKSMGWFRQAPGKERE FVAAISMSGLTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCLKVLGGDYEADNWFYWGQGLVTVSS
6-94	2045	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFRIETMGWFRQAPGKERE VAGIIRSGGETLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARSLEYDRSGSYFDYWGGQGLVTVSS
6-95	2046	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSSIRAMGWFRQAPGKERE VAVIRWTGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARDIGYYDSSGYNDGGFDYWGGQGLVTVSS

6-96	2047	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSGNWMGWFRQAPGKER EFVAIITSGGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAGHATFGGSSSSYYYGMDVWGQGTLVTVSS
6-97	2048	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSLAMGWFRQAPGKERE FVAAITWSGDITNYADSVKGRFTITADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCLRLSSSGFDHWGQGTLVTVSS
6-98	2049	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFGHYAMGWFRQAPGKERE FVAAINWSSRSTVYADSVKGRFTITADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAKSDGLMGELRSASAFDIWGQGTLVTVSS
6-99	2050	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPFRSRTMGWFRQAPGKEREF VAGISRSGASTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCTHANDYGDYWGQGTLVTVSS
6-100	2051	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSTSWMGWFRQAPGKER EYVAHITAGGLSNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARLLVREDWYFDLWGQGTLVTVSS
6-101	2052	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSLFAMGWFRQAPGKERE FVA AISWTGDSTYYKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAYNNSSGEYWGQGTLVTVSS
6-102	2053	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSFSAYAMGWFRQAPGKERE FVSAIDSEGTTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAGDYNFWSGFDHWGQGTLVTVSS
6-103	2054	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSSPIAMGWFRQAPGKERE PVAVRWSDDYTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAKKLGGYYAFDIWGQGTLVTVSS
6-104	2055	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFNQYTMGWFRQAPGKER EFVASITDGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARDSRYMDVWGQGTLVTVSS
6-105	2056	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSSMGWFRQAPGKEREFV AAISWDGGATAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAIEIVVGGIYWGQGTLVTVSS
6-106	2057	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSTLRAMGWFRQAPGKERE FVAATSWSGGSKYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCATDLYYMDVWGQGTLVTVSS
6-107	2058	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGVGFSVTNMGWFRQAPGKE REFVAVISSSSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCTTFNWNDEGFDYWGQGTLVTVSS
6-108	2059	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFGSYGMGWFRQAPGKER EFVAAIRWSGGITYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARERYWNPLPYYYYGMDVWGQGTLVTVSS
6-109	2060	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYAMGWFRQVPGKERE FVASIDWSGLTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARGPFYMYCSGTKCYSTNWFDPWGQGTLVTVSS
6-110	2061	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPIYAVNRMGWFRQAPGKERE FVAGIWRSGGHRDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARGEIDILTYWYDYWGQGTLVTVSS

6-111	2062	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMGWFRQAPGKER EFVGGISRSVSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCTTLLYYYDSSGYSFDAFDIWGQGTLVTVSS
6-112	2063	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSAYHMGWFRQAPGKER ELVTIIDNNGGPTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCTALLYFDNSGYNFDPFDIWGQGTLVTGSS

Таблица 36. Переформатированные варианты последовательностей SARS-CoV-2 S1

Название	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность
2-H1	2064	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYATDWVRQAPGKGL EWVSIISGSGGATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGGYCSDTCWWEYWLDPWGQGTLVTVSS
2-H2	2065	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAFAMGWVRQAPGKGL EWVSAITASGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARQSDGLPSPWHFDLGGQGTLVTVSS
2-H3	2066	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-H4	2067	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHAMNWVRQAPGKG LEWVSGISGSGDEITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDLPASYDYDSSGYYWHNGMDVWGQGTLVTVSS
2-H5	2068	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADCLPSPWYLDLWGQGTLVTVSS
2-H6	2069	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-H7	2070	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYPMNWVRQAPGKGL EWVSTISGSGGNTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-H8	2071	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAITGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGTLVTVSS
2-H9	2072	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYPMNWVRQAPGKGL EWVSTISGSGGITFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-H10	2073	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYPMNWVRQAPGKGL EWVSAISGSGDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRHDEYSFDYWGQGTLVTVSS
2-H11	2074	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAITGTGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADGLHSPWGQGTLVTVSS

2-H12	2075	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYPMNWVRQAPGKGL EWVSAITGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVRHDEYSFDYWGGTLVTVSS
2-H13	2076	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGT LVTVSS
2-H14	2077	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDFAMAWVRQAPGKGL EWVSAISGSGDITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREADGLHSPWHFDLWGQGT LVTVSS
2-H15	2078	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPRYAMSWVRQAPGKGL EWVSTISGSGSTTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARLIDAFDIWGQGT LVTVSS
2-L1	2079	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHRFLN WYQQKPGKAPKL LIYAASN LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYG LPPTFGQG TKVEIK
2-L2	2080	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHISLN WYQQKPGKAPKLL IYLASPLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAP PYTFGQG TKVEIK
2-L3	2081	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHTYLN WYQQKPGKAPKL LIYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS APPYTFGQG TKVEIK
2-L4	2082	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTINTYLN WYQQKPGKAPKL LIYSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST FTFGQG TKVEIK
2-L5	2083	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIHTYLN WYQQKPGKAPKL LIYAASTFAKGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS APPYTFGQG TKVEIK
2-L6	2084	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKL LIYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS APPYTFGQG TKVEIK
2-L7	2085	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGN YLNWYQQKPGKAPKL LIYGVSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHA PLTFGQG TKVEIK
2-L8	2086	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKL LIYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS APPYTFGQG TKVEIK
2-L9	2087	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDNYLN WYQQKPGKAPKL LIYGV SALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHS APPYFFGQG TKVEIK
2-L10	2088	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKL LIYGASALESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHS APPYFFGQG TKVEIK
2-L11	2089	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTYLN WYQQKPGKAPKL LIYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS APPYTFGQG TKVEIK

2-L12	2090	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTYLNWYQQKPGKAPKL LIYGVSAALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYS APPYFFGQGGTKVEIK
2-L13	2091	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASALASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYS APPYTFGQGGTKVEIK
2-L14	2092	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDNYLNWYQQKPGKAPKL LIYGVSAALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSHS APLTFGQGGTKVEIK
2-L15	2093	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIQTYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASNLEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNYS TTWTFGQGGTKVEIK
2-H16	2094	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSVISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGYRDYLYWYFDLWGQGTLVTVSS
2-H17	2095	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSAGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARVRQGLRRTWYYFDYWGQGTLVTVSS
2-H18	2096	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMYWVRQAPGKGL EWVSAISGSAGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDTNDFWSGYSIFDPWGQGTLVTVSS
2-H19	2097	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKGL EWVSVISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGYRDYLYWYFDLWGQGTLVTVSS
2-H20	2098	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGL EWVSVISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGPLVGWYFDLWGQGTLVTVSS
2-L16	2099	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTGTSSDVGSYDLVSWYQQKPGKA PKLLIYEGNKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCCSY AGSSVVFQGQGGTKVEIK
2-L17	2100	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTGTSSDVGSNLSWYQQKPGKA PKLLIYEGSKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCCSY AGSLYVFQGQGGTKVEIK
2-L18	2101	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTGTSSDIGSYNLSWYQQKPGKA PKLLIYEGTKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCCSY AGSRTYVFQGQGGTKVEIK
2-L19	2102	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTGTSTDVGSYNLSWYQQKPGK APKLLIYEGTKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCCS YAGSYTSVVFQGQGGTKVEIK
2-L20	2103	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTGTSSNVGSYNLSWYQQKPGKA PKLLIYEGTKRPSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCCSY AGSSSFVVFQGQGGTKVEIK

Таблица 37. Переформатированные последовательности вариантов ACE2

Назва ние	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность

3-H1	2104	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMSWVRQAPGK GLEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-H2	2105	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGRSKWPQANGAFDIWGQGTLVTVSS
3-H3	2106	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFGNYAMSWVRQAPG KGLEWVA AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKDRGYSSSWYGGFDYWGGQTLVTVSS
3-H4	2107	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNHAMAWVRQAPGK GLEWVSGISGSGGTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGTRFLQWSLPLDVWGQGTLVTVSS
3-H5	2108	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIPNYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGAGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-H6	2109	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMAWVRQAPGK GLEWVSGISGSGGTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGTRFLEWSLPLDVWGQGTLVTVSS
3-H7	2110	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIRNYAMSWVRQAPGK GLEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-H8	2111	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIPNYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-H9	2112	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITNYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGAGTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHAWWKAGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-H10	2113	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMSWVRQAPGK GLEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-H11	2114	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITNYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS
3-H12	2115	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMNWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGLKFLLEWLPSAFDIWGQGTLVTVSS
3-H13	2116	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHAMSWVRQAPGK GLEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-H14	2117	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSWVRQAPGK GLEWVSSISGGGASTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARVKYLTSSSGWPRPYFDNWGQGTLVTVSS
3-H15	2118	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTITNYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGAGTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHTWWKGAGFFDHWGQGTLVTVSS

3-L1	2119	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIRKYNWYQQKPGKAP KLLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SLSTPFTFGQGGTKVEIK
3-L2	2120	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQNIKTYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASKLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYSTSPFTFGQGGTKVEIK
3-L3	2121	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQTIYSYLNWYQQKPGKAP KLLIYATSTLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQH RGTFGQGGTKVEIK
3-L4	2122	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASRSIRRYLNWYQQKPGKAP KLLIYASSSLQAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTLLTFGQGGTKVEIK
3-L5	2123	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGKYNWYQQKPGKAP KLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSPFTFGQGGTKVEIK
3-L6	2124	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASRSISRYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYSSLLTFGQGGTKVEIK
3-L7	2125	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGKYNWYQQKPGKAP KLLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SLSPFTFGQGGTKVEIK
3-L8	2126	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAP KLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSLPRTFGQGGTKVEIK
3-L9	2127	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSLPRTFGQGGTKVEIK
3-L10	2128	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGKYNWYQQKPGKAP KLLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SLSTPFTFGQGGTKVEIK
3-L11	2129	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSLPLTFGQGGTKVEIK
3-L12	2130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRSQTINTYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASNVQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYRIPRTFGQGGTKVEIK
3-L13	2131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGKYNWYQQKPGKAP KLLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SFSPFTFGQGGTKVEIK
3-L14	2132	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGKYNWYQQKPGKAP KLLIYASSTLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SFSTPFTFGQGGTKVEIK
3-L15	2133	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSLPRTFGQGGTKVEIK

3-H16	2134	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNFAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGRGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARD AHGYYYDSSGYDDWGQGT LVTVSS
3-H17	2135	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYPM SWVRQAPGK GLEWVSTISGSGGITYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKGVYGSTVTTCHWGQGT LVTVSS
3-H18	2136	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLT SYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGVD TYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARPTN WGF DYWGQGT LVTVSS
3-H19	2137	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFIN YAMSWVRQAPGK GLEWVSTISTSGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARADSNW ASSAYWGQGT LVTVSS
3-H20	2138	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFSTYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISVSGGFTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDPY SYGYYYYYYGM DVWGQGT LVTVSS
3-H21	2139	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGK GLEWVSGISGGGVSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARARNWGPSDYWGQGT LVTVSS
3-H22	2140	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSDYAMTWVRQAPGK GLEWVSAISGS AFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDATYSSSWYNW FDPWGQGT LVTVSS
3-H23	2141	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMTWVRQAPGK GLEWVSDISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGTVTSFDFWGQGT LVTVSS
3-H24	2142	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYAMGWVRQAPGK GLEWVSFISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDYHSASWFSAAADYWGQGT LVTVSS
3-H25	2143	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYAMTWVRQAPGK GLEWVSAISESGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGQEYSSGSSYFDYWGQGT LVTVSS
3-H26	2144	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYAMSWVRQAPGK GLEWVSAITGSGGSTYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSQTPYCGGDCPETFDYWGQGT LVTVSS
3-H27	2145	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGGGTSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDLYSSGWYGF DYWGQGT LVTVSS
3-H28	2146	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN NYAMNWVRQAPG KGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDNYDFWSGYYTNW FDPWGQGT LVTVSS
3-H29	2147	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNHAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGSNIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSL SVTMGRGVV TYYYYYGMDFWGQGT LVTV SS

3-L16	2148	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQIIGSYLNWYQQKPGKAPK LLIYTTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YITPWTFGQGGTKVEIK
3-L17	2149	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIIRYINWYQQKPGKAPK LLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS HITPLTFGQGGTKVEIK
3-L18	2150	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIYTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SDTTPWTFGQGGTKVEIK
3-L19	2151	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIATYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ TFSSPFTFGQGGTKVEIK
3-L20	2152	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQNINTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SSLTPWTFGQGGTKVEIK
3-L21	2153	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIATYLNWYQQKPGKAP KLLIYYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYSTRFTFGQGGTKVEIK
3-L22	2154	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASERISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYTASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYTPPRTFGQGGTKVEIK
3-L23	2155	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSSLNWYQQKPGKAPK LLIYAASRLQDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YSTPRSFGQGGTKVEIK
3-L24	2156	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSHLNWYQQKPGKAPK LLIYRASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQT YNTTPQTFGQGGTKVEIK
3-L25	2157	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLIWYQQKPGKAPK LLIYAASRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG YNTPRTFGQGGTKVEIK
3-L26	2158	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASPSISTYLNWYQQKPGKAPK LLIYTASRLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQT YSTPSSFGQGGTKVEIK
3-L27	2159	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQNIAYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSHSPITFGQGGTKVEIK
3-L28	2160	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIGTYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNHLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQE SYSAPYTFGQGGTKVEIK
3-L29	2161	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIPLYLNWYQQKPGKAPK LLIYKASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS SSTPYTFGQGGTKVEIK

Таблица 38. Переформатированные последовательности вариантов ACE2

Название	SEQ ID NO	Аминокислотная последовательность

4-51	2162	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPGTAIMGWFRQAPGKERE FVARISTSGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARTTVTTPPLIWGQGTLVTVSS
4-52	2163	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSNSVMGWFRQAPGKE REFVARITWNGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-53	2164	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAVSWSGSGVYYADSVKGRFTITADNSKNTAYLQMNSL KPENTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-54	2165	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDARMGWFRQAPGK EREFVGAVSWSGGTTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATTEDPYPRWGQGTLVTVSS
4-49	2166	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCARASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-55	2167	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSGLSINAMGWFRQAPGKE RESVAAISWSGGSTYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAAYQAGWGDWGQGTLVTVSS
4-39	2168	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSNAAMGWFRQAPGK EREFVARILWTGASRNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-56	2169	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLDYGMGWFRQAPGK ERESVAAISWNGDFTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAKRANPTGAYFDYWQGTLVTVSS
4-33	2170	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHDMGWFRQAPGK EREFVAGINWESGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRGVYGGRWYRTSQYTWGQGTLVTVSS
4-57	2171	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFRNYAMGWFRQAPGK EREFVAAIGSGGYTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAVKPGWVARDPSQYNWGQGTLVTVSS
4-25	2172	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSRYAMGWFRQAPGK EREWVSAVDSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAASPSLRSWQWGQGTLVTVSS
4-58	2173	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYDMGWFRQAPGK EREFVAAVTWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-59	2174	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATAPPLFCWHFDLWGQGTLVTVSS
4-6	2175	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDIMGWFRQAPGKE REFVAAIHWSAGYTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGHVDLWGQGTLVTVSS
4-61	2176	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSADYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATAPPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS

4-3	2177	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATATPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-62	2178	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-43	2179	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAGINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-5	2180	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWTGGYTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-42	2181	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK ERECVAAINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-63	2182	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-6	2183	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYGMGWFRQAPGK EREFVATINWSGAL THYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATLPFYDFWSGYTGYYYMDVWGQGTLVTVSS
4-40	2184	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFLAGVTWSGSSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-21	2185	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDIMGWFRQAPGKE REFVAAISWSGGNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-64	2186	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-47	2187	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAVSGSGDDTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-65	2188	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATEPPLSCWHFDLWGQGTLVTVSS
4-18	2189	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATAPPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-66	2190	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREIVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFCCHFDLWGQGTLVTVSS
4-36	2191	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAISWSGGTTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS

4-67	2192	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGdstyyADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-16	2193	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGTTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-11	2194	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAIHWSGSSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-68	2195	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK ERELVGTINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-34	2196	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-28	2197	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK ERELVAAINWNGGNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-69	2198	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGTTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-7	2199	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGHVDLWGQGTLVTVSS
4-71	2200	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREWVASINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-23	2201	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAGISWNGGSIYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-9	2202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYEMGWFRQAPGK EREFVAAISWRGGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRRGLASTRAGDYDWGQGTLVTVSS
4-72	2203	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGHVDLWGQGTLVTVSS
4-73	2204	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-29	2205	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTLDDYAMGWFRQAPGK EREFVAVINWSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARGGGWVPSSTSESLNWFDRWGQGTLVTVSS
4-41	2206	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSGGTTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFCCHVDLWGQGTLVTVSS

4-74	2207	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAVSWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-75	2208	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWTGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-31	2209	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVATINWTAGYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFCWHFDHWGQGTLVTVSS
4-32	2210	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-15	2211	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-14	2212	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAGINWSGNGVYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-76	2213	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYAMGWFRQAPGK ERELVAPINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-50	2214	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSNSGMGWFRQAPGK ERELVAVVNWSGRRTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAVPWMDYNRRDWGQGTLVTVSS
4-17	2215	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGQLANFASYAMGWFRQAP GKREFVAAITRSGSSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATTMNPNNPRWGQGTLVTVSS
4-37	2216	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDIMGWFRQAPGKE REFVAAINWTGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-44	2217	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATARPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-77	2218	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREWVGSINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-78	2219	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAGMTWSGSSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-79	2220	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RECVAAINWSGDYTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-8	2221	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVGGINWSGGYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS

4-81	2222	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAVNWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-82	2223	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-83	2224	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-35	2225	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCARASPNTGWHFDRWGQGTLVTVSS
4-45	2226	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWSGGYTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-84	2227	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAITWSGGRTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDRPLFWGQGTLVTVSS
4-85	2228	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSGGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-86	2229	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAIHWSGSSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-87	2230	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDYTMGWFRQAPGK EREWVAAINWSGGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-88	2231	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-89	2232	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGDNWIGWFRQAPGK EREWVASISSGGTTAYADNVKGRFTIADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAHRGGWLRPWGYWGQGTLVTVSS
4-9	2233	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVGRINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-91	2234	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVGGISWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-92	2235	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-46	2236	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGYTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS

4-20	2237	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWSADYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFCWHFDHWGQGTLVTVSS
4-93	2238	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGSSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-4	2239	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REMVAAINWIAGYTADADSVRRLFTITADNNKNTAHLMMNLLK PENTAVYYCAEPSNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-2	2240	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-94	2241	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-95	2242	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATAPPLFCWHFDHWGQGTLVTVSS
4-12	2243	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYVMGWFRQAPGK EREIVAAINWNAGYTAYADSVRGLFTITADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAKASPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-30	2244	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWTGGYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-27	2245	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSAGYTAYADSVKGLFTITADNSKNTAYLQMNILKP EDTAVYYCARATPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-22	2246	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFWGQGTLVTVSS
4-96	2247	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE REIVAAINWSAGYTPYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATDPPLFCCHFDHWGQGTLVTVSS
4-97	2248	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWSAGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCATAPPNTGWHFDHWGQGTLVTVSS
4-98	2249	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTWGDYTMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-99	2250	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSTLRAMGWFRQAPGKE REFVAAVSSLGPFTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCAAKPGWVARDPSQYNWGQGTLVTVSS
4-100	2251	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS

4-101	2252	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFSSNAAMGWFRQAPGK EREFVARILWTGASRSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-102	2253	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFGVYHMGWFRQAPGK EREGVAAINMSGDDSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAILVGPGQVEFDHWGQGTLVTVSS
4-103	2254	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWFRQAPGKE REFVARI-- SGSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCAA LPFVCPSGSYSYDYGDEYDWGQGTLVTVSS
4-104	2255	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFSGDFMGWFRQAPGK EREFVGRINWSGGNTYYADSVRGLFTITADNNKNTAYLMMNLL KPEDTAVYYCPTDPLFWGLGTLVTVSS
4-105	2256	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTLRDYAMGWFRQAPGK ERESVAAITWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCASLLAGDRYFDYWGGQGTLVTVSS
4-106	2257	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYTMGWFRQAPGK EREFVAAITDNGGSKYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-107	2258	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYGMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGASTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARDWRDRTWGNSLDYWGQGTLVTVSS
4-108	2259	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAISWSEDNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-109	2260	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAVSGSGDDTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-11	2261	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIAAINVMGWFRQAPGKE REFVAAISASGRRTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARRVYYYDSSGPPGVTFDIWGQGTLVTVSS
4-111	2262	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIITSRYVMGWFRQAPGKE REGVAAISTGGSTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARQDSSSPYFDYWGGQGTLVTVSS
4-112	2263	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDDYVMGWFRQAPG KREFVAAISNSGLSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-113	2264	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINVMGWFRQAPGKE REFVATMRWSTGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAQVRGFFGPLRTTPSWYEWGGQGTLVTVSS
4-114	2265	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFILYRMGWFRQAPGKE REFVAAINNFGTTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARTHYDFWSGYTSRTPNYFDYWGGQGTLVTVSS

4-115	2266	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSVYHMGWFRQAPGK EREPVAAISWGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAAVNTWTSPSFDSWGQGTLVTVSS
4-116	2267	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSTYGMGWFRQAPGK EREFVAGINWSGDTPTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAREVGPPPGYFDLWGQGTLVTVSS
4-117	2268	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDIAMGWFRQAPGKE REFVASINWGGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGTLVTVSS
4-118	2269	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSARMGWFRQAPGKE REFVAAISWSDNTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-119	2270	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYAMGWFRQAPGK EREWVATINGDDYTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCVATPGGYGLWGQGTLVTVSS
4-12	2271	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFRRHDMGWFRQAPGKE REFVAAIRWSSSSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAADRGVYGGRWYRTSQYTWGQGTLVTVSS
4-121	2272	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTAASFNPMGWFRQAPGK EREFVAAITSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAAIAYEEGVYRWDWGQGTLVTVSS
4-122	2273	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNINIINYMGWFRQAPGKE REGVAAIHWNGDSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCASGPPYSNYFAYWGQGTLVTVSS
4-123	2274	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMGWFRQAPGK ERESVAAISGSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAKIMGSGRPYFDHWGQGTLVTVSS
4-124	2275	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFTRNVMGWFRQAPGKE REFVAAITSSGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE TAVYYCARPSSDLQGGVDYWGQGTLVTVSS
4-125	2276	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIAMGWFRQAPGKE REFVASINWGGGNTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGTLVTVSS
4-126	2277	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSTLRAMGWFRQAPGKE REFVAAVSSLGPFTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAAKPGWVARDPSEYNWGQGTLVTVSS
4-127	2278	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDDSAMGWFRQAPGK EREWVAAITNGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCARFARGSPYFDWQGTLVTVSS
4-128	2279	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSFNAMGWFRQAPGKE RESVAAIDWDGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARGGGYYGSGSFEYWGQGTLVTVSS
4-129	2280	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFSDNIIGWFRQAPGKER EMVAYYTSGGSIDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE TAVYYCARGTAVGRPPPGGMDVWGQGTLVTVSS

4-13	2281	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSIGAMGWFRQAPGKE REGVAAISSSGSSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARVPPGQAYFDSWGQGTLVTVSS
4-131	2282	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMGWFRQAPGK ERELVATITWSGDSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAKGGSWYYDSSGYGRWGQGTLVTVSS
4-132	2283	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFSTNYTMGWFRQAPGK EREWVSAISWSTGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRYGPPWYDWGQGTLVTVSS
4-134	2284	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSVGMGWFRQAPGK ERELVAVINWSGARTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAVPWMDYNRRDWGQGTLVTVSS
4-135	2285	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFTNTAMGWFRQAPGKE REGVAAINWSGGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCARTSGSYSFDYWGQGTLVTVSS
4-136	2286	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGEEFSDHWMGWFRQAPGK EREFVGAIHWSGGRTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-137	2287	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSSIAMGWFRQAPGKE REFVAAINWSGARTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGTLVTVSS
4-138	2288	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSLRTMGWFRQAPGKE REGVAAISSRDGSTIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARDSSSPYFDYWGQGTLVTVSS
4-139	2289	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGTFGSYAMGWFRQAPG KREFVAAISIASGASGGTTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQM NSLKPEDTAVYYCATTMNPNPWRWGQGTLVTVSS
4-14	2290	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFSTNAAMGWFRQAPGK EREFVARITWNGGSTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTENPNPRWGQGTLVTVSS
4-141	2291	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIILSDNAMGWFRQAPGKE REFVAAISWLGESTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAADRRGLASTRAADYDWGQGTLVTVSS
4-142	2292	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGDYIMGWFRQAPGKE RESVAAINWNGGYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATTSPNTGWHYYRWGQGTLVTVSS
4-143	2293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFWYPMGWFRQAPGK ERESVAAISWTGVSTYTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNS LKPEDTAVYYCARWGPGPAGGSPGLVGFYDWGQGTLVTVSS
4-144	2294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIRSVSVMGWFRQAPGKE REAVAAISWSGVGTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCAAYQRGWGDWGQGTLVTVSS
4-145	2295	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGMTFRLYAMGWFRQAPGK EREFVGAINWLSESTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCAAKPGWVARDPSEYNWGQGTLVTVSS

4-146	2296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDDAMGWFRQAPGK EREFVAAINWSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCATDPPLFWGQGTMTVTVSS
4-147	2297	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSVYAMGWFRQAPGK EREGVAAISMSGDDAAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAKISKDDGGKPRGAFFDSWGQGTLVTVSS
4-148	2298	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFALGYAMGWFRQAPGK ERESVAAISSRDGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK EDTAVYYCARLATGPQAYFHHWGQGTLVTVSS
4-149	2299	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNLDDYAMGWFRQAPGK ERESVAAISWDGGATAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARVGRGTTAFDSWGQGTLVTVSS
4-15	2300	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNTFSGGFMGWFRQAPGK EREFVASIRSGARTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAQVRVGGFFGLRTPSWYEWQGTLVTVSS
4-151	2301	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIRSINIMGWFRQAPGKER EAVAAISWSGGSTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCASLLAGDRYFDYWGQGTLVTVSS

Таблица 39. Последовательности переменных тяжелых цепей вариантов SARS-CoV-2

7-1	2302	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGDYVMGWFRQAPGKERE FVAAIHSGGSTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAAKEYGGTRRYDRAYNWGQGTLVTVSS
7-2	2303	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGTFGSYAMGWFRQAPGKER ELVAAISSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARGDWRYGWQGTLVTVSS
7-3	2304	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYISAMGWFRQAPGKERE FVAAISMSGDDSAAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAQLGYESGYSLTYDYDWGQGTLVTVSS
7-4	2305	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSYPMGWFRQAPGKERE FVAAITSDGSTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAATDYNKAYAREGRRYDWGQGTLVTVSS
7-5	2306	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFRINAMGWFRQAPGKERE FVAAIHWSGSSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAQDRRRGDYYTFDYHWGQGTLVTVSS
7-6	2307	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFNNYAMGWFRQAPGKERE LVAAITSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWQGTLVTVSS
7-7	2308	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNINVMGWFRQAPGKERE FVAAIHWSGGLKAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAMNRAGIYEWQGTLVTVSS
7-8	2309	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSNYAMGWFRQAPGKERE LVAAITSGGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWQGTLVTVSS

7-9	2310	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFDDYVMGWFRQAPGKERE FVA AISRS GNLKSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAKEYGGTRRYDRAYNWGQGTLVTVSS
7-10	2311	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGS AFRSTVMGWFRQAPGKERE FVA AVIGSSGITDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-11	2312	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSDAGMGWFRQAPGKERE FVA AISRS GNLKAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAVQVNGTWAWGQGTLVTVSS
7-12	2313	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAMGWFRQAPGKERE LVA AISWNGGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-13	2314	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWFRQAPGKERE FVA AISWSGESTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAADLMYGVD RRYDWGQGTLVTVSS
7-14	2315	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGISSSKRNMGWFRQAPGKEREF VAGISWTGGITYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAIAGRGRWGQGTLVTVSS
7-15	2316	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRRF SAYGMGWFRQAPGKERE FVA VISRSGTLTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASSGPADARNGERWHWGQGTLVTVSS
7-16	2317	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSSFVMGWFRQAPGKEREF VAA ISSNGGSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAKEYGGTRRYDRAYNWGQGTLVTVSS
7-17	2318	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGT VFSISAMGWFRQAPGKEREF VAA ISMSGDDTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAQLGYESGYSLTYDYDWGQGTLVTVSS
7-18	2319	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSPNVMGWFRQAPGKEREF VAA ITNGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAQRWRGGSYEWGQGTLVTVSS
7-19	2320	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPASIRVMGWFRQAPGKEREF VAA IHWSGSSTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAL SRAIVPGDSEYDYRWGQGTLVTVSS
7-20	2321	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTF SMSAMGWFRQAPGKERE FVSAISWSGGSTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAQLGYESGYSLTYDYDWGQGTLVTVSS
7-21	2322	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTF SNYAMGWFRQAPGKERE LVA AITSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-22	2323	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE LVA AISTGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-23	2324	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSSVGMGWFRQAPGKEREF VAVISRSGASTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCASAGPADARNGERWAWGQGTLVTVSS

7-24	2325	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFRRYTMGWFRQAPGKERE LIAVINWSGDRRYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAATLAKGGGRWGQGTLVTVSS
7-25	2326	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAMAWAGFARRRAKNAKWWRAL PRGGPTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCAAG GMWYGSSLYVRFDLLEDGMDWGQGTLVTVSS
7-26	2327	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINGMGWFRQAPGKEREL VALISRSGGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCASAGPADARNGERWAWGQGTLVTVSS
7-27	2328	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSNNVMGWFRQAPGKERE LVAAAISGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-28	2329	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSISAMGWFRQAPGKEREF VAAISRSGTTMYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAAQLGYESGYSLTYDYDWGQGTLVTVSS
7-29	2330	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSYYDLAAMGWFRQAPGK EREFVAAISWSQYNTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAARVVVRTAHGFEDNWGQGTLVTVSS
7-30	2331	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNNYGMGWFRQAPGKERE FVAVISRSGSLKAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCASDPTYGSGRWTWGQGTLVTVSS
7-31	2332	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLNCAASGFTLDDYVMGWFRQTPGKERE FVAAISSSGALTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDA AVYYCAAKEYGGTRRYDRAYNWGQGTLVTVSS
7-32	2333	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNAMGWFRQAPGKEREFV AAIRWSGDMSVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAQDRRRGDYYTFDYHWGQGTLVTVSS
7-33	2334	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSTYAMGWFRQAPGKERE FVAAITSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-34	2335	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFTINAMGWFRQAPGKEREG VAAIGSDGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAVVRWGADWGQGTLVTVSS
7-35	2336	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSSYAMGWFRQAPGKERE LVAAITSSSGSTPAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-36	2337	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPFSTRTMGWFRQAPGKEREF VAAISWSQYNTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAARHWGMFSRSENDYNWGQGTLVTVSS
7-37	2338	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSRFSTYVMGWFRQAPGKER EFVAAISWSQYNTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAGNGGRNYGHSRARYDWGQGTLVTVSS
7-38	2339	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTLSSYGMGWFRQAPGKERE YVAVISRSGSLKAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCATRADAEGWWDWGQGTLVTVSS

7-39	2340	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFRVNVMGWFRQAPGKERE VAAINNFGTTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAADLPSRWGQGTLVTVSS
7-40	2341	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFERNYAMGWFRQAPGKERE LVAAISSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-41	2342	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSFAMGWFRQAPGKEREL VAAISSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-42	2343	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTTFRINAMGWFRQAPGKERE VAAMNWSGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAQDRRRGDYYTFDYHWGQGTLVTVSS
7-43	2344	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGDYVMGWFRQAPGKERE FVAAIHSGGSTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAKEYGGTRRYDRTYNWGQGTLVTVSS
7-44	2345	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRSAMGWFRQAPGKEREL VAGILSSGATVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAKAPRDWGQGTLVTVSS
7-45	2346	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNRYAMGWFRQAPGKERE LVAAITSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGQGTLVTVSS
7-46	2347	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYPMGWFRQAPGKERE VAAINNFGTTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAAGKIGVYGWGQGTLVTVSS
7-47	2348	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGNIFTRNVMGWFRQAPGKERE VAAIHWNGDSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAGSNIGGSRWRYDWGQGTLVTVSS
7-48	2349	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTISRYTMGWFRQAPGKEREL VAAIKWSGASTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAKGIWDYLGRRDFGDWGQGTLVTVSS
7-49	2350	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFSSYGMGWFRQAPGKERE VAIITSGGLTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAARKTFYFGTSSYPNDYAWGQGTLVTVSS
7-50	2351	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFDNHAMGWFRQAPGKERE GVAAIGSDGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAVVRWGVVDWGQGTLVTVSS
7-51	2352	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMGWFRQAPGKERE VAGISWSGESTLTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCADVNGDWGQGTLVTVSS
7-52	2353	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGMTFRLYAMGWFRQAPGKERE FVAAISWSQYNTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAAQLGYESGYSLTYDYDWGQGTLVTVSS
7-53	2354	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFRKLAMGWFRQAPGKERE FVAVISWTGGSSYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCARLTSFATWGQGTLVTVSS

7-54	2355	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSANGMGWFRQAPGKERE FVAAISASGTLRAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAARSPMSPTWDWGQGTLVTVSS
7-55	2356	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSFRSTVMGWFRQAPGKERE FVAAISWTGESTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCATGPYRSYFARSYLWGQGTLVTVSS
7-56	2357	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFDYSGMGWFRQAPGKERE FVAVVSQSGRTTYADSVKGLFTITADNSKNTAYLQMNLLKPEDTA VYYCPTATRPGEWDGGQGTLVTVSR
7-57	2358	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVFGPIRAMGWFRQAPGKEREL VALMGNDGSTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYY CAAIGWRWGQGTLVTVSS
7-58	2359	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFWYPMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGITYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCATGPYRSYFARSYLWGQGTLVTVSS
7-59	2360	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGMTFHRYVMGWFRQAPGKERE LVASITTGGTPNYADSVKGRFTIITDNNKNTAYLLMINLQPEDTAVYY CCKVPYIWGQGTLGTVGT
7-60	2361	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGISTMGWFRQAPGKEREFVAAI NNFGTTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCAA ASQSGSGYDWGQGTLVTVSS
7-61	2362	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFNTRAMGWFRQAPGKERE LVALMGNDGSTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAIGWRWGQGTLVTVSS
7-62	2363	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTDRRYTMGWFRQAPGKERE FVAAINS GGSTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAAGNGGRTYGHSRARYEWGQGTLVTVSS
7-63	2364	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFNVMGWFRQAPGKERELV ALMGNDGSTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYC AAVRWGV DWGQGTLVTVSS
7-64	2365	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFNTRAMGWFRQAPGKERE LVALMGNDGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAIGWRWGQGTLVTVSS
7-65	2366	EVQVVESGGGVVHPGGSVRMCAASGVTVDYSGMGWFGQAPGKE REFVAVVSQSARTTYADSVKGRFTISADNSKNTEYLQMNSMKPED TAVYYCATATRPGEWDWGQGTLVTVSS
7-66	2367	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTPRLGAMGWFRQAPGKERE FVAAISRSGGLTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAQLVGSNIGGSRWRYDWGQGTLVTVSS
7-67	2368	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFRNYAMGWFRQAPGKERE FVAAITSGGSTLYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCARGDWRYGWGHGTLVTESS
8-1	2369	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGRTFSDLAMGWFRQAPGKER EFVALITRSGGTTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAIGRGSWGQGTLVTVSS

8-2	2370	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGEYAMGWFRQAPGKERE FVAAVSSLGPFTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAVLDGYSGSWGQGTLLTVSS
8-3	2371	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYGMGWFRQAPGKERE FVAAISWSGVRSGVSAIYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCTTDLTGDLWYFDLWGQGTLLTVSS
8-4	2372	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTAGTYAMCWFRQAPGKERE GVACASSTDGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAVRTYGSATYDWGQGTLLTVSS
8-5	2373	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDDYVMGWFRQAPGKERE LVAAVSSLGPFTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAKEYGGTRRYDRAYNWGQGTLLTVSS
8-6	2374	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTLGSYVMGWFRQAPGKERE FVAAISWSQYNTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAQRWRGGSYEWGQGTLLTVSS
8-7	2375	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSSYVMGWFRQAPGKEREF VAAISWSQYNTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAASRSGSGYDWGQGTLLTVSS
8-8	2376	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYLYSKDCMGWFRQAPGKERE GVATICTGDGSTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAVIAEEGVYRWDWGQGTLLTVSS
8-9	2377	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIDDYAMGWFRQAPGKERE GVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAKLPHYVSGDYWGQGTLLTVSS
8-10	2378	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGRFSDYGMGWFRQAPGKERE LVALISRSGNLKSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCAAKTGTSFVWGQGTLLTVSS
8-11	2379	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSFSNYAMGWFRQAPGKERE LVAAITSGGSTDYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YCARGDWRYGWGQGTLLTVSS
8-12	2380	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPSTLRAMGWFRQAPGKEREF VALINRSGGSQFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YCAIGRGSWGQGTLLTVSS

Таблица 40. Последовательности CDR мембранного белка

Вариант	SEQ ID NO	CDRH1	SEQ ID NO	CDRH2	SEQ ID NO	CDRH3
9-1	2381	RTFSRLAMG	2453	AAISRSGRSTSYA	2525	CAARRSQILFTSRTDYEW
9-2	2382	SFSIAAMG	2454	ATINYSGGGTYYA	2526	CAAVNTFDESAYAAFACYDVVW
9-3	2383	RTFSRYAMG	2455	AAISRSRGKSTYYA	2527	CAASSVFSDLRYRKNPKW
9-4	2384	RTFSKYAMG	2456	ALITPSSRTTYYA	2528	CAIAGRGRW
9-5	2385	RTFRRYAMG	2457	ASINWGGGNTYYA	2529	CAKTKRTGIFTTARMVDW
9-6	2386	RTFSRFAMG	2458	AAIRWSGGRTVYA	2530	CAIEPGTIRNWRNRVPFARGNFGW
9-7	2387	LGIAFSRRTAMG	2459	AAISWRGGNTYYA	2531	CAARRWIPPGPIW
9-8	2388	RTFRRYPMG	2460	AAISRSGGSTYYA	2532	CAAKRLRSFASGGSYDW
9-9	2389	GTLRGYGMG	2461	ASISRSGGSTYYA	2533	CAARRRVTLFTSRADYDW
9-10	2390	RMFSSRSMG	2462	ALINRSGGSQFYA	2534	CAARRWIPPGPIW
9-11	2391	RTFGRRAMG	2463	AGISRGGGTNYA	2535	CAAKGIWDYLGRRDFGDW
10-1	2392	LSSPPFDDFPMG	2464	SSIYSDDGDSMYA	2536	CARQTFDFWSASLGGNFWYFDLW
10-2	2393	GTFSSYSMG	2465	SAISWIIGSGGTTNYA	2537	CTAGAGDSW
10-3	2394	SIFSTRTMG	2466	ASITKFGSTNYA	2538	CTRGGGRFFDWLYLRW
10-4	2395	RTLWRSNMG	2467	ASISSFGSTKYA	2539	CARGHGRYFDWLLFARPPDYW
10-5	2396	RSLGIYRMG	2468	AAITSGGRKNYA	2540	CAKRTIFGVGRWLDPW
10-6	2397	TTLTFRIMG	2469	PAISSTGLASYT	2541	CSKDRAPNCFACCPNGFDVW
10-7	2398	SRFSGRFNILNMG	2470	ARIGYSGQSIYA	2542	CARGRFLGGTEW
10-8	2399	TLFKINAMG	2471	AQINRHGVTYYA	2543	CARGRTIFFGGGGRYFDYW
10-9	2400	IPFRSRTMG	2472	AGITGSGRSQYYA	2544	CARGARIFGSVAPWRGGNYYGMDVW
10-10	2401	FTFSSFRMG	2473	AGISRGGSTNYA	2545	CARASGLWFRRPHVW
10-11	2402	RNFRRNSMG	2474	AGISWSGARTHYA	2546	CARVSRRPRSPPGYYYGMDVW

10-12	2403	RNLRMYRMG	2475	ATIRWSDGSTYYA	2547	CTRARLRYFDWLFPTNFDYW
10-13	2404	GLTFSSNTMG	2476	ASISSSGRTSYA	2548	CARRVRRLWFRSYFDLW
10-14	2405	FTLAYYAMG	2477	AAISWSGRNINYA	2549	CARERARWFGKFSVSW
10-15	2406	RTFSSFPMG	2478	AAISWSGSTSYA	2550	SACGRLGFGAW
10-16	2407	ISSSKRNMG	2479	ATWTSRGITTYA	2551	CARGGPPRLWGSYRRKYFDYW
10-17	2408	RTFSIYAMG	2480	ARITRGGITKYA	2552	CARGLGWLLGYYW
10-18	2409	RMYNYSYMG	2481	ARISPGGTFYA	2553	CTTSARSGWFWRYFDSW
10-19	2410	RTFRSYGMG	2482	ASISRS GTTMYA	2554	CARRGLLQWFGAPNSWFDPW
10-20	2411	RTIRTMG	2483	ATINSRGITNYA	2555	CTTERDGLLWFRELFRPSW
10-21	2412	RSFSFNAMG	2484	ARISRFGRTNYA	2556	CAKVHSYVWGGHSDYW
10-22	2413	RTYYAMG	2485	GAIDWSGRRITYA	2557	CARVRFSRLGGVIGRPIDSW
10-23	2414	RAFRRYTMG	2486	ASITKFGSTNYA	2558	CAKDRGVLWFGELWYW
10-24	2415	RTFSNYRMG	2487	ASINRGGSTKYA	2559	CASGKGGSATIFHLSRRPLYFDY W
10-25	2416	ITFSPYAMG	2488	ATINWSGGYTVYA	2560	CAKRKNRGPLWFGGGGWGYW
10-26	2417	RTFSGFTMSSTW MG	2489	AGIITNGSTNYA	2561	CARRVAYSSFWSGLRKHMDVW
10-27	2418	RTFRRYSMG	2490	ASITPGGNTNYA	2562	CASRRRWLTPYIFW
10-28	2419	SIFSIGMG	2491	ARIWWRS GATYYA	2563	CAAISIFGRLKW
10-29	2420	RTFTSYRMG	2492	AEISSSGGYTYA	2564	CARVGPLRFLAQRPLRPDYW
10-30	2421	RTFSSFRFRAMG	2493	ALIFSGGSTYYA	2565	CAREWGRWLQRGSYW
10-31	2422	RTFGSYGMG	2494	ATISIGGRTYA	2566	CARGSGSGFMWYHGNNNYDR WRYW
10-32	2423	RTFRSYPMG	2495	ASINRGGSTNYA	2567	CARGRYDFWSGYRWFDPW
10-33	2424	RTFSRSDMG	2496	AAISWSGGSTSYA	2568	CATVPPPRRFLEWLPRRLTYIW
10-34	2425	RTFRRYTMG	2497	ASMRGSRSYA	2569	CARMSGFPFLDYW
10-35	2426	SIFRLSTMG	2498	ASISSFGSTYYA	2570	CARTRGIFLWFGESFDYW
10-36	2427	IAFRIRTMG	2499	ASITSGGSTNYA	2571	CARGGPRFGGFRGYFDPW
10-37	2428	FTFTSYRMG	2500	AGISRFFGTAYYA	2572	CARVTRWFGGLDVW

10-38	2429	RTFSRYVMG	2501	ASISRFGRTNYA	2573	CARHHGLGILWWGTMDVW
10-39	2430	RTFSMG	2502	ASISRFGRTNYA	2574	CAKRSTWLPQHFDW
10-40	2431	RTFSTYTMG	2503	ARIWRSGGNTYYA	2575	CARGVRGVFRAYFDHW
10-41	2432	RNLRMYRMG	2504	ALISRVGVTSYA	2576	CARGTSFFNFWSGSLGRVGFDS W
10-42	2433	ITIRTHAMG	2505	ATISRSGGNTYYA	2577	CTTAGVLRYPFDWFRPPYW
10-43	2434	RTFRRYHMG	2506	AAITSGGRTNYA	2578	CTTDGLRYFDWFPWASAFDIW
10-44	2435	RTFRRYTMG	2507	AVISWSGGSTKYA	2579	CARKGRWSGMNVW
10-45	2436	RTFSWYPMG	2508	ASISWGGARTYYA	2580	CARSTGPRGSGRYRAHWFDW
10-46	2437	RTFTSYRMG	2509	AAITWNSGRTRYA	2581	CSPSSWPFYFGAW
10-47	2438	RPLRRYVMG	2510	AAITNGGSTKYA	2582	CARGTPWRLLWFGTLGPPPAFD YW
10-48	2439	RTFRRYAMG	2511	AAINRSGSTEYA	2583	CARQHQDFWTGYTIVW
10-49	2440	RTFRRYTMG	2512	ASISRSGTYYA	2584	CAKEGWRWLQLRGGFDYW
10-50	2441	RTLSTYNMG	2513	ASISRFGRTNYA	2585	CARRGKLSAAMHWFDPW
10-51	2442	RFFSTRVMG	2514	ARIWPGGSTYYA	2586	CARDRGIFGVSRW
10-52	2443	RFFSICSMG	2515	AGINWRSGGSTYYA	2587	CARGSGWWEYW
10-53	2444	RMFSSRSNMG	2516	ASISSGGTTAYA	2588	CARGFGRRFLEWLPRFDYW
10-54	2445	RTFSSARMG	2517	AGINMISSTKYA	2589	CAHFRRFLPRGYVDYW
10-55	2446	RTFRRYTMG	2518	ARIAGGSTYYA	2590	CARQQYYDFWSGYFRSGYFDL W
10-56	2447	HTFRNYGMG	2519	AAITSSGSTNYA	2591	CATVPPRRFLEWLPRRLTYTW
10-57	2448	RTFSRYAMG	2520	ASITKFGSTNYA	2592	CAKERESRFLKWRKTDW
10-58	2449	RNLRMYRMG	2521	ASISRFGRTNYA	2593	CARHDSIGLFRHGMDVW
10-59	2450	RTFRRYAMG	2522	ARISSGGSTSYA	2594	CARDRGFGFWSGLRGYFDLW
10-60	2451	IPASMYLG	2523	AAITSGGRTSYA	2595	CAKRKKRGPLWFGGGGWGYW
10-61	2452	IPFRSRTFSAYAM G	2524	AQITRGGSTNYA	2596	CARRHWFGFDYW

Таблица 41. Последовательности VH мембранного белка

Вариант	SEQ ID NO	VH
9-1	2597	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSRLAMGWFRQAPGKE REFVAAISRSGRSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAARRSQILFTSRDYEWGQGTLVTVSS
9-2	2598	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSFSIAAMGWFRQAPGKERE FVATINYSGGGTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAAVNTFDESAYAAFACYDVVWGQGTLVTVSS
9-3	2599	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSRYAMGWFRQAPGKE REFVAAISRSGKSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED DTAVYYCAASSVFSDLRYRKNPKWGQGTLVTVSS
9-4	2600	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSKYAMGWFRQAPGKE REFVSHISRDDGGRTFSSSTMGWFRQAPGKERELVALITPSSRTTYY ADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCAIAGRGRW GQGTLVTVSS
9-5	2601	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYAMGWFRQAPGKE REFVASINWGGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED DTAVYYCAKTKRTGIFTTARMVDWGQGTLVTVSS
9-6	2602	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSRFAMGWFRQAPGKE REFVAAIRWSGGRTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED DTAVYYCAIEPGTIRNWRNRVPFARGNFGWGQGTLVTVSS
9-7	2603	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLGIAFSRRTAMGWFRQAPG KEREVAAISWRGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCAARRWIPPGPIWGQGTLVTVSS
9-8	2604	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYPMGWFRQAPGKE REFVAAISRSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED DTAVYYCAAKRLRSFASGGSYDWGQGTLVTVSS
9-9	2605	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTLRGYGMGWFRQAPGKE REFVASISRSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAARRRVTLFTSRADYDWGQGTLVTVSS
9-10	2606	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRMFSSRSMGWFRQAPGKE REFVALINRSGGSQFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED DTAVYYCAARRWIPPGPIWGQGTLVTVSS
9-11	2607	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGRRAMGWFRQAPGKE REFVAGISRGGGTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAAKGIWDYLGRRDYFDWGQGTLVTVSS
10-1	2608	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLSSPPFDDFPMGWFRQAPG KEREVSSIYSDDGDSMYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP PEDTAVYYCARQTFDFWSASLGGNFWYFDLWGQGTLVTVSS
10-2	2609	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSSYSMGWFRQAPGKER EFVSAISWIIGSGGTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKP EDTAVYYCTAGAGDSWGQGTLVTVSS

10-3	2610	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSTRTMGWFRQAPGKER EFVASITKFGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCTRGGGRFFDWLYLRWGQGTLVTVSS
10-4	2611	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLWRSNMGWFRQAPGKE REFVASISSFGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARGHGRYFDWLLFARPPDYWGQGTLVTVSS
10-5	2612	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSLGIYRMGWFRQAPGKER EFVAAITSGGRKNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAKRTIFGVGRWLDPWGQGTLVTVSS
10-6	2613	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTTLTFRIMGWFRQAPGKER EFVPAISSTGLASYTDSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCSKDRAPNCFACCPNGFDVWGQGTLVTVSS
10-7	2614	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSRFSGRFNILNMGWFRQAP GKEREFVARIGYSQSISYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLK PEDTAVYYCARGRFLGGTEWGQGTLVTVSS
10-8	2615	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTLFKINAMGWFRQAPGKER EFVAQINRHGVTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARGRTIFFGGGRYFDYWGQGTLVTVSS
10-9	2616	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPFRSRTMGWFRQAPGKER EFVAGITGSGRSQYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARGARIFGSVAPWRGGNYYGMDVWGQGTLVTVSS
10-10	2617	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFRMGWFRQAPGKER EFVAGISRGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARASGLWFRPHVWGQGTLVTVSS
10-11	2618	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRNFRNRNSMGWFRQAPGKE REFVAGISWSGARTHYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARVSRRPRSPPGYYYGMDVWGQGTLVTVSS
10-12	2619	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRNLRMYRMGWFRQAPGKE REFVATIRWSDGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCTRARLRYFDWLFPTNFDYWGQGTLVTVSS
10-13	2620	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGLTFSSNTMGWFRQAPGKE REFVASISSSGRTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARRVRRLWFRSYFDLWGQGTLVTVSS
10-14	2621	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLAYYAMGWFRQAPGKE REFVAAISWSGRNINYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARERARWFGKFSVSWGQGTLVTVSS
10-15	2622	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSFPMGWFRQAPGKER EFVAAISWSGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARGRLGFGAWGQGTLVTVSS
10-16	2623	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGISSSKRNMGWFRQAPGKER EFVATWTSRGITTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARGGPPRLWGSYRRKYFDYWGQGTLVTVSS
10-17	2624	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSIYAMGWFRQAPGKER EFVARITRGGITKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARGLGWLLGYYWGQGTLVTVSS

10-18	2625	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRMYNSYSMGWFRQAPGKE REFVARISPGGTFYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCTTSARSGWFWRYFDSWGQGTLLTVSS
10-19	2626	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTRFSYGMGWFRQAPGKE REFVASISRSGTTMYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARRGLLQWFGAPNSWFDPWGQGTLLTVSS
10-20	2627	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRRTIRTMGWFRQAPGKEREF VATINSRGITNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAV YYCTTERDGLLWFRELFPSWGQGTLLTVSS
10-21	2628	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSFNAMGWFRQAPGKE REFVARISRFGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAKVHSYVWGGHSDYWGQGTLLTVSS
10-22	2629	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTTYAMGWFRQAPGKERE FVGAIWDSGRRTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARVRFSLGGVIGRPIDSWGQGTLLTVSS
10-23	2630	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFRRYTMGWFRQAPGKE REFVASITKFGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAKDRGVLWFGELWYWGQGTLLTVSS
10-24	2631	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSNYRMGWFRQAPGKE REFVASINRGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCASGKGGSATIFHLRRPLYFDYWGQGTLLTVSS
10-25	2632	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSPYAMGWFRQAPGKER EFVATINWSGGYTVYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCAKRKNRGPLWFGGGGWGYWGQGTLLTVSS
10-26	2633	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGFTMSSTWMGWFRQ APGKEREFVAGIITNGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARRVAYSSFWSGLRKHMDVWGQGTLLTVSS
10-27	2634	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYSMGWFRQAPGKE REFVASITPGGNTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCASRRRWLTPYIFWGQGTLLTVSS
10-28	2635	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSIMGWFRQAPGKEREF VARIWWRSGATYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAAISIFGRLKWGQGTLLTVSS
10-29	2636	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTTSYRMGWFRQAPGKE REFVAEISSSGGYTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARVGPLRFLAQRPLRPDYWGQGTLLTVSS
10-30	2637	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSFRFRAMGWFRQAPG KEREFVALIFSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCAREWGRWLQRGSYWGQGTLLTVSS
10-31	2638	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGSYGMGWFRQAPGKE REFVATISIGGRTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARGSGSGFMWYHGNNNYDRWRYWGQGTLLTVSS
10-32	2639	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTRFSYPMGWFRQAPGKE REFVASINRGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARGRYDFWSGYRWFDPWGQGTLLTVSS

10-33	2640	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSRSDMGWFRQAPGKE REFVAAISWSGGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCATVPPPRRFLEWLPRRLTYIWGQGTLVTVSS
10-34	2641	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYTMGWFRQAPGKE REFVASMGRSRSYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARMSGFPFLDYWGQGTLVTVSS
10-35	2642	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFRLSTMGWFRQAPGKER EFVASISSFGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARTRGIFLWFGESFDYWQGTLVTVSS
10-36	2643	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIAFRIRTMGWFRQAPGKER EFVASITSGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCARGGPRFGGFRGYFDPWGQGTLVTVSS
10-37	2644	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYRMGWFRQAPGKER EFVAGISRFFGTAYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARVTRWFGGLDVWGQGTLVTVSS
10-38	2645	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSRYVMGWFRQAPGKE REFVASISRFGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARHHGLGILWWGTMDVWGQGTLVTVSS
10-39	2646	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSMGWFRQAPGKEREFV ASISRFGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTAVY YCAKRSTWLPQHFDSWGQGTLVTVSS
10-40	2647	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSTYTMGWFRQAPGKE REFVARIWRSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARGVRGVFRAFYFDHWQGTLVTVSS
10-41	2648	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRNLRMYRMGWFRQAPGKE REFVALISRVGVTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARGTSFFNFWGSLGRVGFDSWGQGTLVTVSS
10-42	2649	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGITIRTHAMGWFRQAPGKER EFVATISRSGGNTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCTTAGVLRIFYDFWFRRPYWQGTLVTVSS
10-43	2650	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYHMGWFRQAPGKE REFVAAITSGGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCTTDGLRYFDWFPWASAFDIWGQGTLVTVSS
10-44	2651	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYTMGWFRQAPGKE REFVAVISWSGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARKGRWSGMNVWGQGTLVTVSS
10-45	2652	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSWYPMGWFRQAPGKE REFVASISWGGARTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCARSTGPRGSGRYRAHWFDSWGQGTLVTVSS
10-46	2653	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFTSYRMGWFRQAPGKE REFVAAITWNSGRTRYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPE DTAVYYCSPSSWPFYFGAWQGTLVTVSS
10-47	2654	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPLRRYVMGWFRQAPGKE REFVAAITNGGSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARGTPWRLWFGTLGPPPAFDYWQGTLVTVSS

10-48	2655	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYAMGWFRQAPGKE REFVAAINRSGSTEYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARQHQDFWTGYTTVWGQGTLVTVSS
10-49	2656	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYTMGWFRQAPGKE REFVASISRSGTTYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAKEGWRWLQLRGGFDYWQGTLVTVSS
10-50	2657	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTLSTYNMGWFRQAPGKE REFVASISRFGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARRGKLSAAMHWFDPWQGTLVTVSS
10-51	2658	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFFSTRVMGWFRQAPGKE REFVARIWPGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARDRGIFGVSRWGQGTLVTVSS
10-52	2659	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFFSICSMGWFRQAPGKER EFVAGINWRSGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED DTAVYYCARGSGWWEYWGQGTLVTVSS
10-53	2660	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRMFSSRSNMGWFRQAPGK EREFVASISSGGTTAYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPED TAVYYCARGFGRRFLEWLPRFDYWQGTLVTVSS
10-54	2661	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSARMGWFRQAPGKE REFVAGINMISSTKYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAHFRRFLPRGYVDYWQGTLVTVSS
10-55	2662	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYTMGWFRQAPGKE REFVARIAGGSTYYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARQQYYDFWSGYFRSGYFDLWGQGTLVTVSS
10-56	2663	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGHTFRNYGMGWFRQAPGKE REFVAAITSSGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCATVPPRRFLEWLPRRLTYTWQGTLVTVSS
10-57	2664	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSTRYAMGWFRQAPGKE REFVASITKFGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCAKERESRFLKWRKTDWGQGTLVTVSS
10-58	2665	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRNLRMYRMGWFRQAPGKE REFVASISRFGRTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARHDSIGLFRHGMDVWGQGTLVTVSS
10-59	2666	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFRRYAMGWFRQAPGKE REFVARISSGGSTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDT AVYYCARDRGFGFWGLRGYFDLWGQGTLVTVSS
10-60	2667	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPASMYLGWFRQAPGKERE FVAAITSGGRTSYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSLKPEDTA VYYCAKRKKRGPLWFGGGGWGYWGQGTLVTVSS
10-61	2668	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPFRSRTFSAYAMGWFRQA PGKEREFVAQITRGGSTNYADSVKGRFTISADNSKNTAYLQMNSL KPEDTAVYYCARRHWFGFDYWQGTLVTVSS

[00334] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера.

Специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные вариации, изменения и замены без отхода от изобретения. Следует понимать, что при практическом применении изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления изобретения. Предполагается, что следующая далее формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты охватываются ими.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело или фрагмент антитела, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL),

где VH содержит определяющие комплементарности области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где VL содержит определяющие комплементарности области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и

где (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена любой из SEQ ID NO: 151-165, 241-255, 331-357 и 547-575;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена любой из SEQ ID NO: 166-180, 256-270, 358-384 и 576-604;

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена любой из SEQ ID NO: 181-195, 271-285, 385-411 и 605-633;

(d) аминокислотная последовательность CDRL1 представлена любой из SEQ ID NO: 196-210, 286-300, 412-438 и 634-662;

(e) аминокислотная последовательность CDRL2 представлена любой из SEQ ID NO: 211-225, 301-315, 439-465 и 663-691; и

(f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена любой из SEQ ID NO: 226-240, 316-330, 466-492 и 692-720.

2. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 155;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 170;

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 185;

(d) аминокислотная последовательность CDRL1 представлена SEQ ID NO: 200;

(e) аминокислотная последовательность CDRL2 представлена SEQ ID NO: 215; и

(f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена SEQ ID NO: 230.

3. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 152;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 167;

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 182;

(d) аминокислотная последовательность CDRL1 представлена SEQ ID NO: 197;

(e) аминокислотная последовательность CDRL2 представлена SEQ ID NO: 212; и

(f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена SEQ ID NO: 227.

4. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 335;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 362;

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 389;

(d) аминокислотная последовательность CDRL1 представлена SEQ ID NO: 199;

(e) аминокислотная последовательность CDRL2 представлена SEQ ID NO: 214; и

(f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена SEQ ID NO: 229.

5. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где

(f) аминокислотная последовательность CDRL3 представлена SEQ ID NO: 318.

11. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где антитело или фрагмент антитела связывается с гликопротеином спайка.

12. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где антитело или фрагмент антитела связывается с рецептор-связывающим доменом гликопротеина спайка.

13. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где антитело или фрагмент антитела имеет K_D меньше чем 50 нМ.

14. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где антитело или фрагмент антитела имеет K_D меньше чем 25 нМ.

15. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где антитело или фрагмент антитела имеет K_D меньше чем 10 нМ.

16. Антитело или фрагмент антитела по п.1, где антитело или фрагмент антитела имеет K_D меньше чем 5 нМ.

17. Антитело или фрагмент антитела, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH), где VH содержит определяющие комплементарности области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена любой из SEQ ID NO: 1-50, 779-919, 1344-1523 и 2381-2452;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена любой из SEQ ID NO: 51-100, 920-1061, 1524-1703 и 2453-2524; и

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена любой из SEQ ID NO: 101-150, 1062-1202, 1704-1883 и 2525-2596.

18. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1414;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1594; и

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1774.

19. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1447;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1627; и

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1807.

20. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1474;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1654; и

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1834.

21. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1344;

(b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1524; и

(c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1704.

22. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где

(a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1363;

- (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1543; и
- (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1723.
- 23. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 1487;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1667; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1847.
- 24. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 780;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 921; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1063.
- 25. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 782;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 923; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1065.
- 26. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 39;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 89; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 139.
- 27. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 832;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 973; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1115.
- 28. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 869;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1010; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1152.
- 29. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 889;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1030; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1172.
- 30. Антитело или фрагмент антитела по п.17, где
 - (a) аминокислотная последовательность CDRH1 представлена SEQ ID NO: 908;
 - (b) аминокислотная последовательность CDRH2 представлена SEQ ID NO: 1049; и
 - (c) аминокислотная последовательность CDRH3 представлена SEQ ID NO: 1191.
- 31. Антитело или фрагмент антитела, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH) и переменный домен, область легкой цепи (VL), где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 493-519 и 721-749, и где VL содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 520-546 и 750-778.

32. Антитело или фрагмент антитела, содержащие переменный домен, область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1884-2063, 2302-2380 и 2597-2668.

33. Антитело или фрагмент антитела по п.32, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1954.

34. Антитело или фрагмент антитела по п.32, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1987.

35. Антитело или фрагмент антитела по п.32, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 2014.

36. Антитело, где антитело содержит последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 1-2668; и где антитело представляет собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело, привитое антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, синтетическое антитело, синтетическое антитело, верблюжье антитело, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечное антитело, фрагмент Fab, фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fd, фрагмент Fv, однодоменное антитело, изолированная определяющая комплементарность область (CDR), диатело, фрагмент антитела, состоящий из единственного мономерного переменного домена, дисульфид-связанные Fv (sdFv), интратело, антиидиотипическое (анти-Id) антитело или его антигенсвязывающие фрагменты ab.

37. Композиция нуклеиновой кислоты, содержащая:

а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен, область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 493-519 и 721-749;

б) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен, область легкой цепи (VL) по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 520-546 и 750-778; и эксципиент.

38. Композиция нуклеиновой кислоты, содержащая:

а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен, область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1884-2063, 2302-2380 и 2597-2668; и

б) эксципиент.

39. Композиция нуклеиновой кислоты по п.38, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1954.

40. Композиция нуклеиновой кислоты по п.38, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 1987.

41. Композиция нуклеиновой кислоты по п.38, где VH содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на около 90% идентичную SEQ ID NO: 2014.

42. Способ лечения инфекции SARS-CoV-2, включающий введение антитела или фрагмента антитела по любому из пп.1-36.

43. Способ по п.37, где антитело вводят перед воздействием SARS-CoV-2.

44. Способ по п.43, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 1 неделю перед воздействием SARS-CoV-2.

45. Способ по п.43, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 1 месяц перед воздействием SARS-CoV-2.

46. Способ по п.43, где антитело вводят по меньшей мере примерно за 5 месяцев перед воздействием SARS-CoV-2.

47. Способ по п.37, где антитело вводят после воздействия SARS-CoV-2.

48. Способ по п.47, где антитело вводят самое большее примерно через 24 часа после воздействия SARS-CoV-2.

49. Способ по п.47, где антитело вводят самое большее примерно через 1 неделю после воздействия SARS-CoV-2.

50. Способ по п.47, где антитело вводят самое большее примерно через 1 месяц после воздействия SARS-CoV-2.

51. Способ лечения индивидуума с инфекцией SARS-CoV-2 антителом или фрагментом антитела по любому из пп.1-36 включающий:

(a) получая или получив образец от индивидуума;

(b) выполняя или выполнив анализ уровня экспрессии в образце для определения уровней экспрессии антител против SARS-CoV-2; и

(c) если образец имеет уровень экспрессии антител против SARS-CoV-2, то введение индивидууму антитела или фрагмента антитела по любому из пп.1-36, тем самым излечивая инфекцию SARS-CoV-2.

52. Способ оптимизации антитела, включающий:

(a) предоставление множества полинуклеотидных последовательностей, кодирующих антитело или фрагмент антитела, где антитело или фрагмент антитела получены от субъекта, имеющего SARS-CoV-2;

(b) создание библиотеки нуклеиновых кислот, содержащей множество последовательностей, которые при трансляции кодируют антитела или фрагменты антител, которые связывают белок SARS-CoV-2 или ACE2, где каждая из последовательностей содержит заданное количество вариантов CDR относительно входной последовательности, которая кодирует антитело; где библиотека содержит по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей; и

(c) синтез по меньшей мере 50000 вариантов последовательностей.

53. Способ по п.52, где библиотека антител содержит по меньшей мере 100000 последовательностей.

54. Способ по п.52, где способ дополнительно включает обогащение подмножества вариантных последовательностей.

55. Способ по п.52, где способ дополнительно включает экспрессию антитела или фрагментов антител, соответствующих вариантным последовательностям.

56. Способ по п.52, где полинуклеотидная последовательность представляет собой последовательность мышинового, человеческого или химерного антитела.

57. Способ по п.52, где каждая последовательность из множества вариантных последовательностей содержит по меньшей мере один вариант в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности.

58. Способ по п.52, где каждая последовательность из множества вариантных последовательностей содержит по меньшей мере два варианта в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно входной последовательности.

59. Способ по п.52, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 5 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности.

60. Способ по п.52, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 25 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности.

61. Способ по п.52, где по меньшей мере одна транслируемая последовательность кодирует антитело или фрагмент антитела, обладающие аффинностью связывания по меньшей мере в 50 раз выше, чем аффинность связывания входной последовательности.

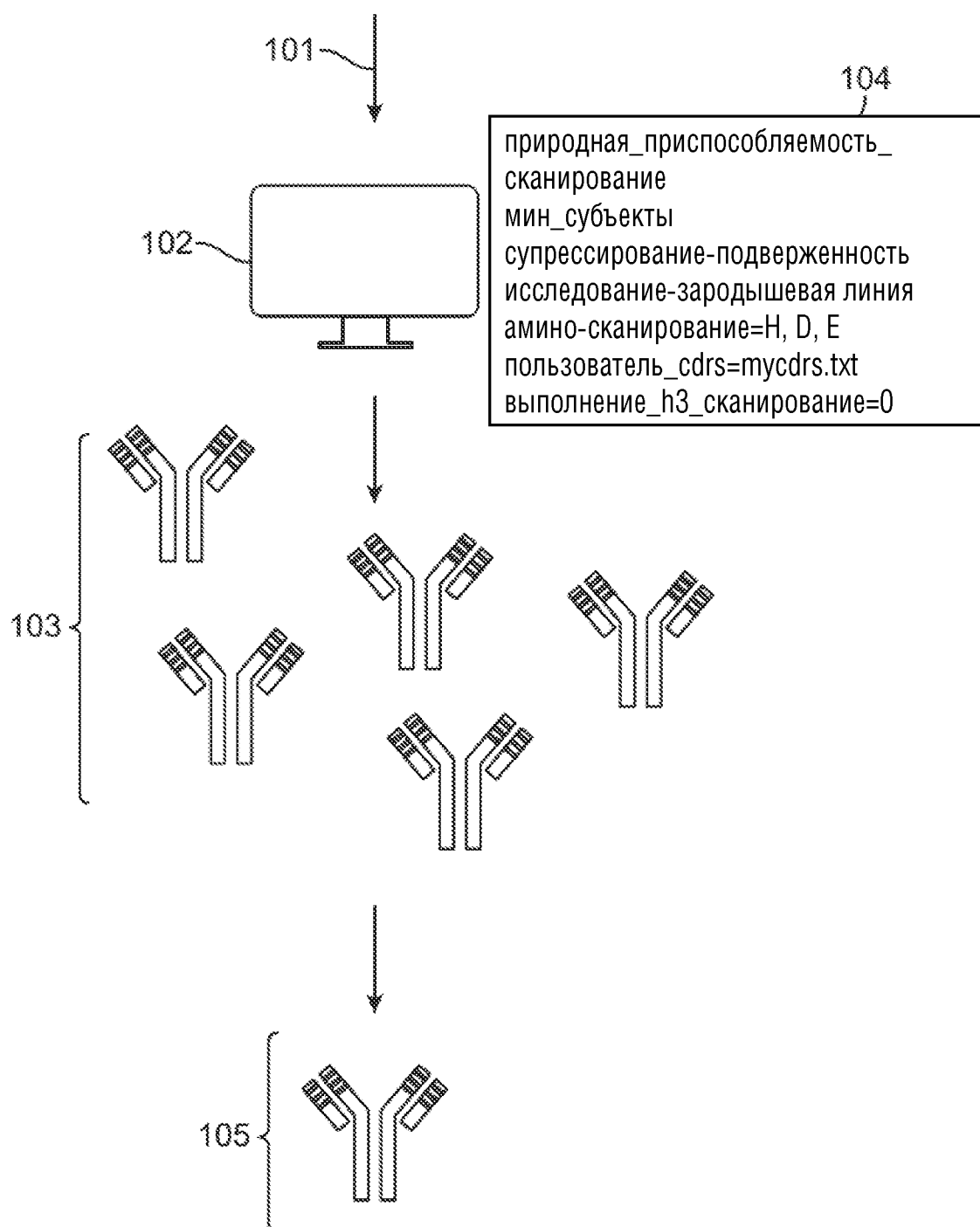
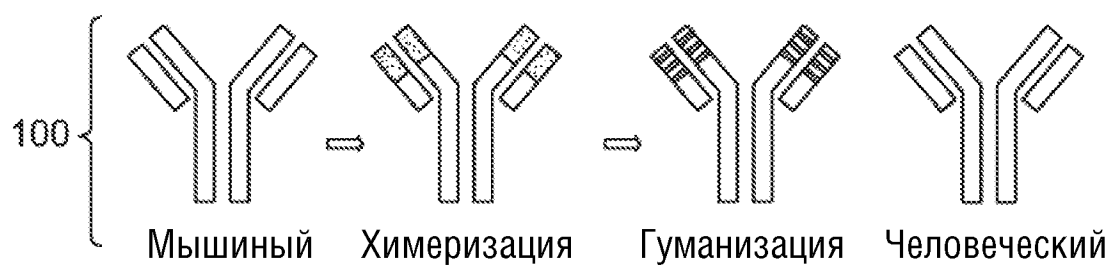
62. Способ по п.52, где каждая последовательность содержит по меньшей мере один вариант в каждой CDR тяжелой цепи или легкой цепи относительно последовательности зародышевой линии входной последовательности.

63. Способ по п.52, где библиотека нуклеиновых кислот имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере 10^{10} последовательности.

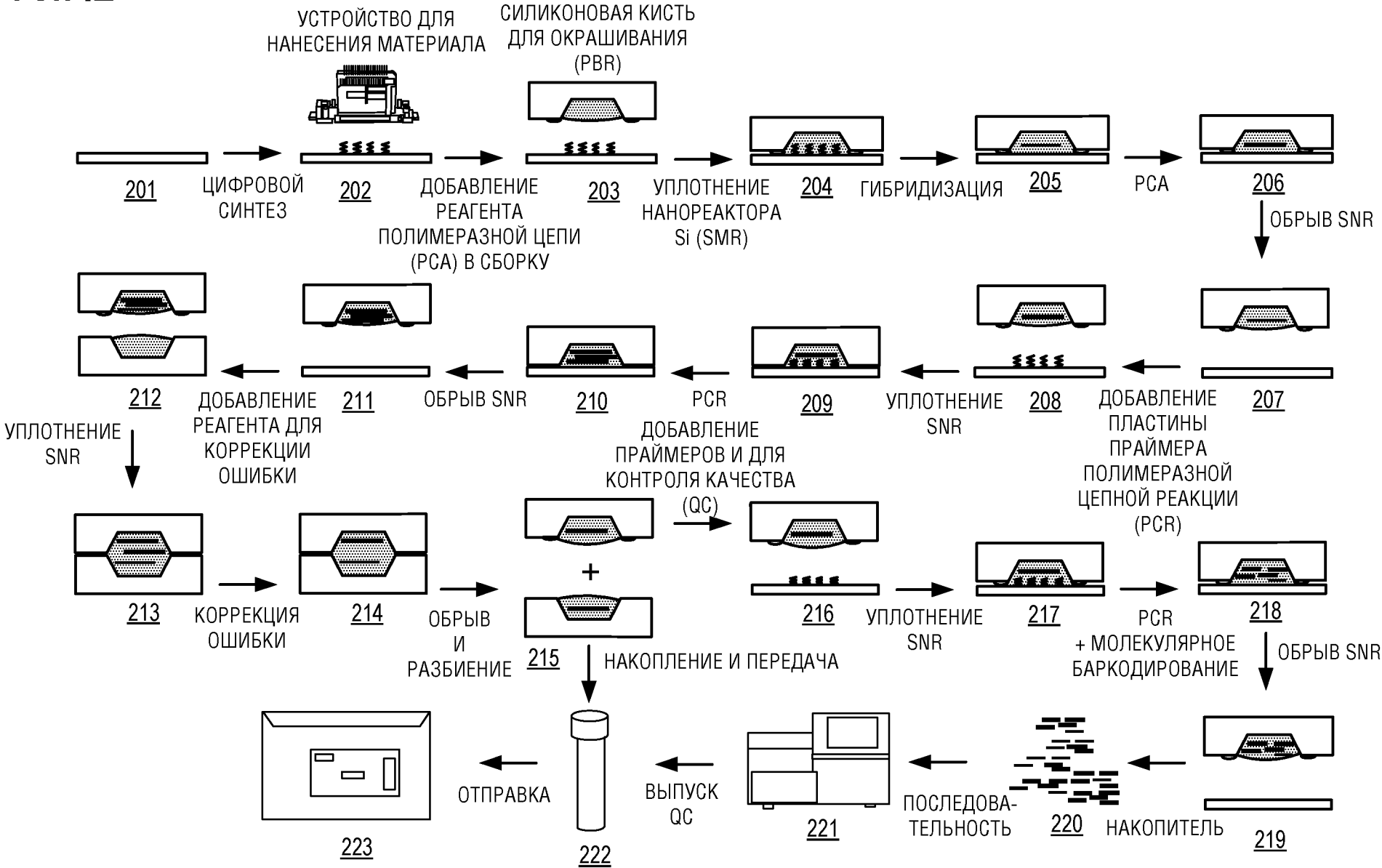
64. Способ по п.52, где библиотека нуклеиновых кислот имеет теоретическое разнообразие по меньшей мере 10^{12} последовательности.

По доверенности

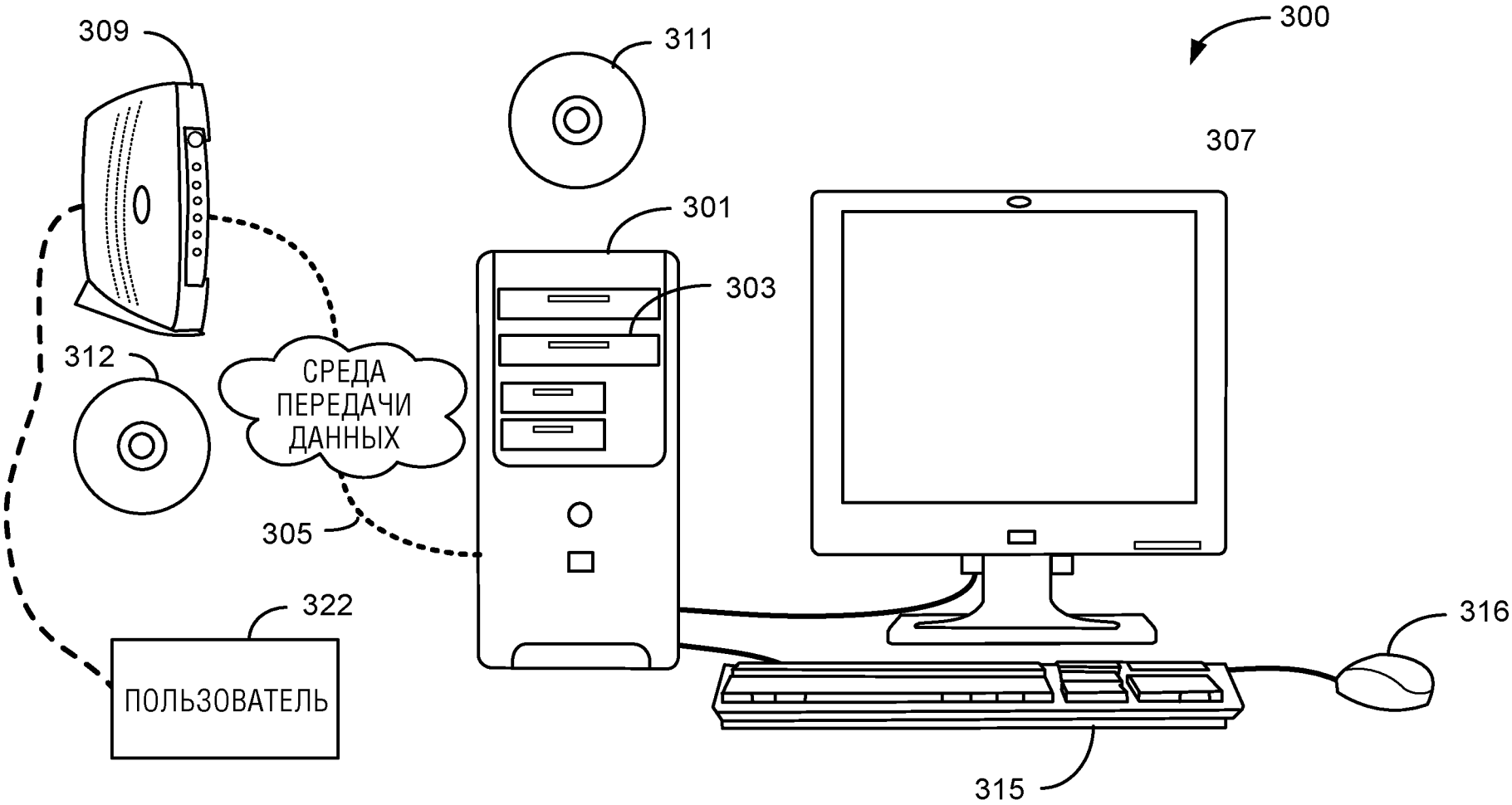
ФИГ.1



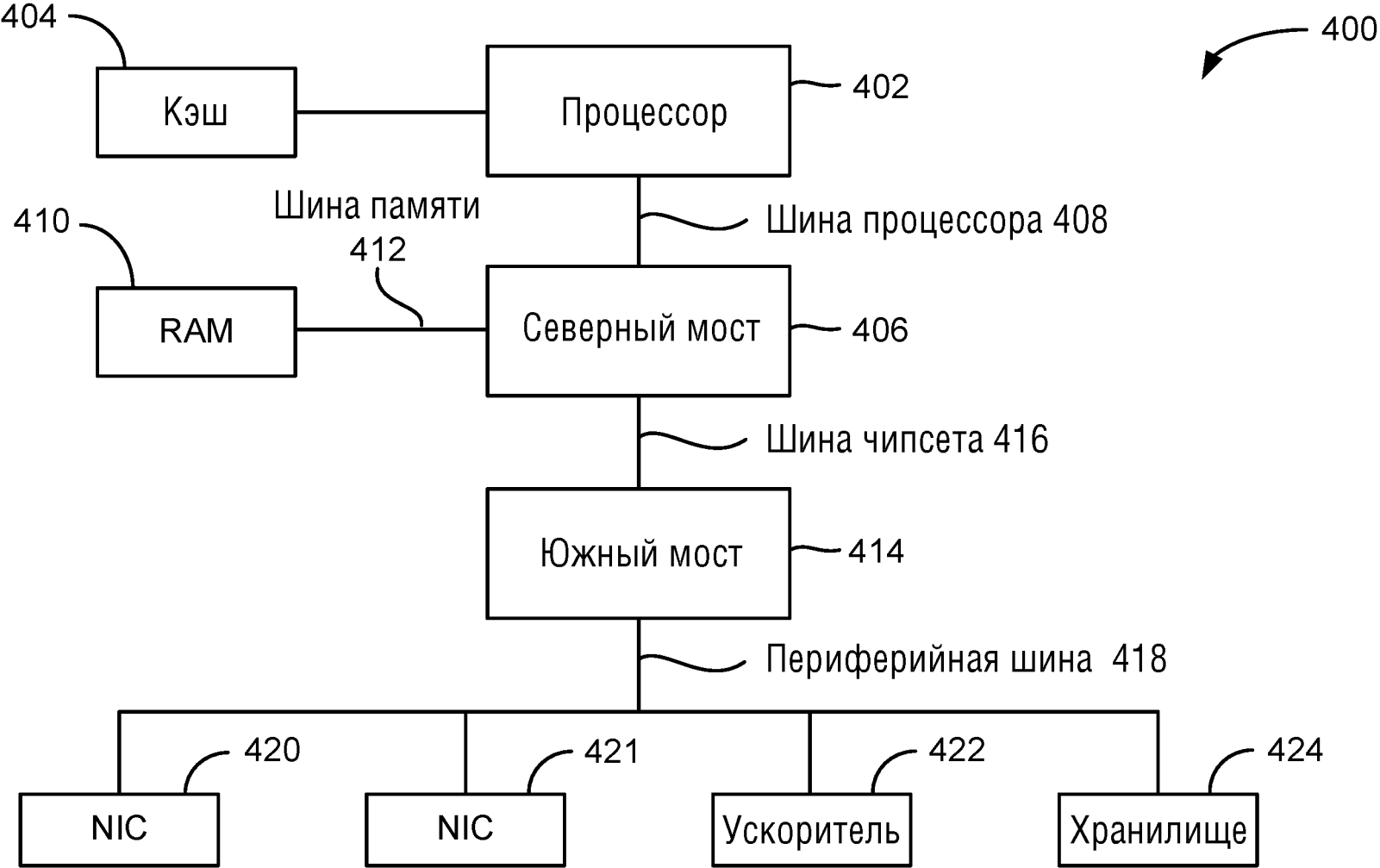
ФИГ.2



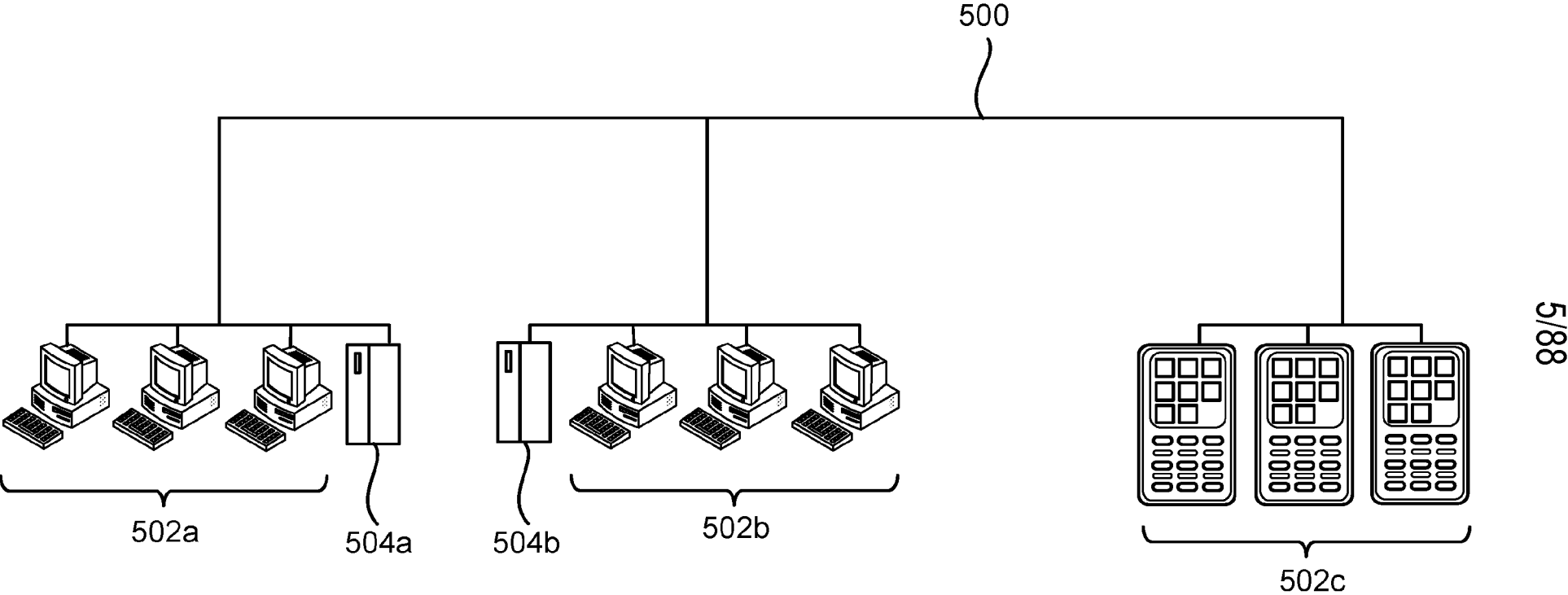
ФИГ.3



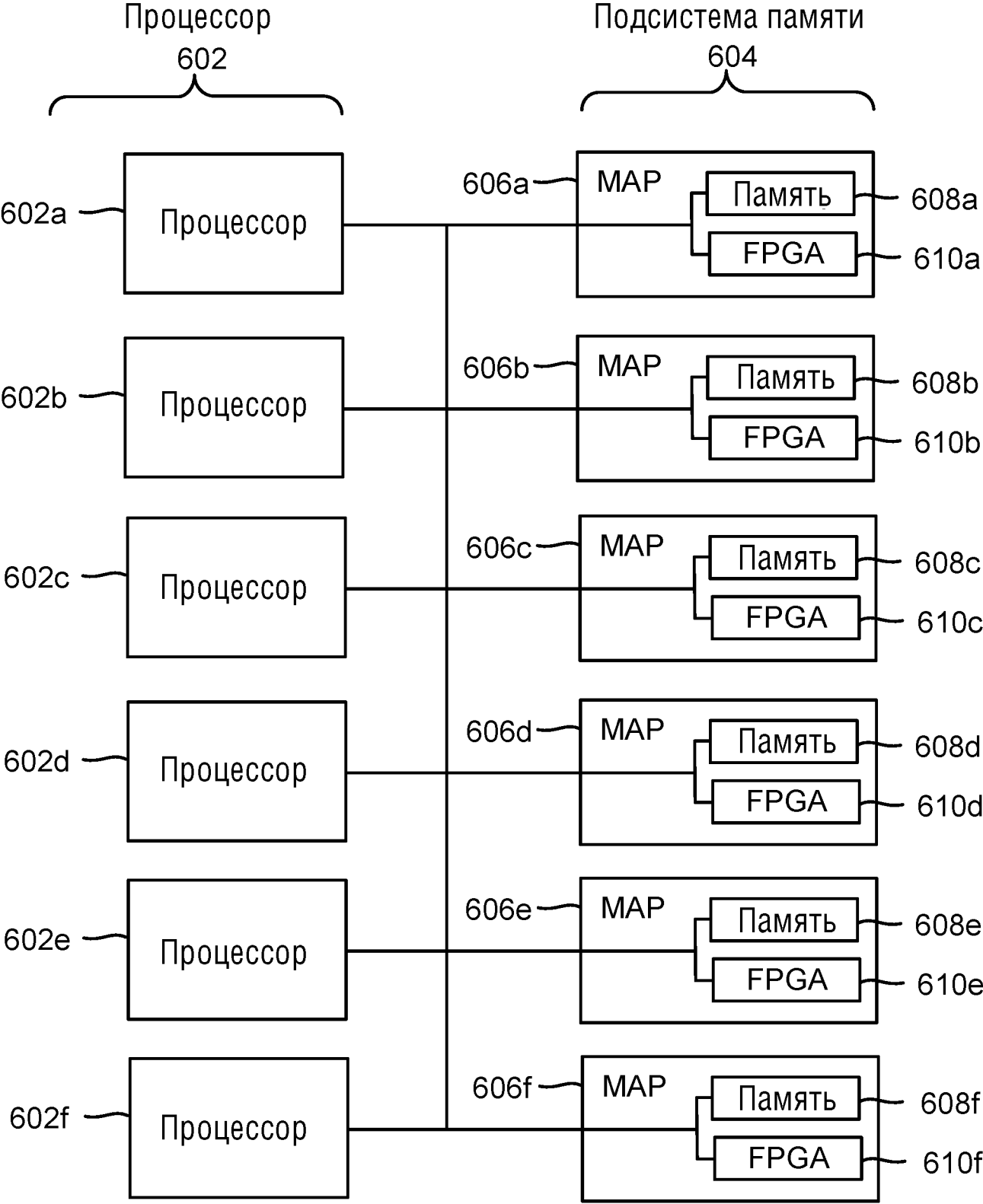
ФИГ.4



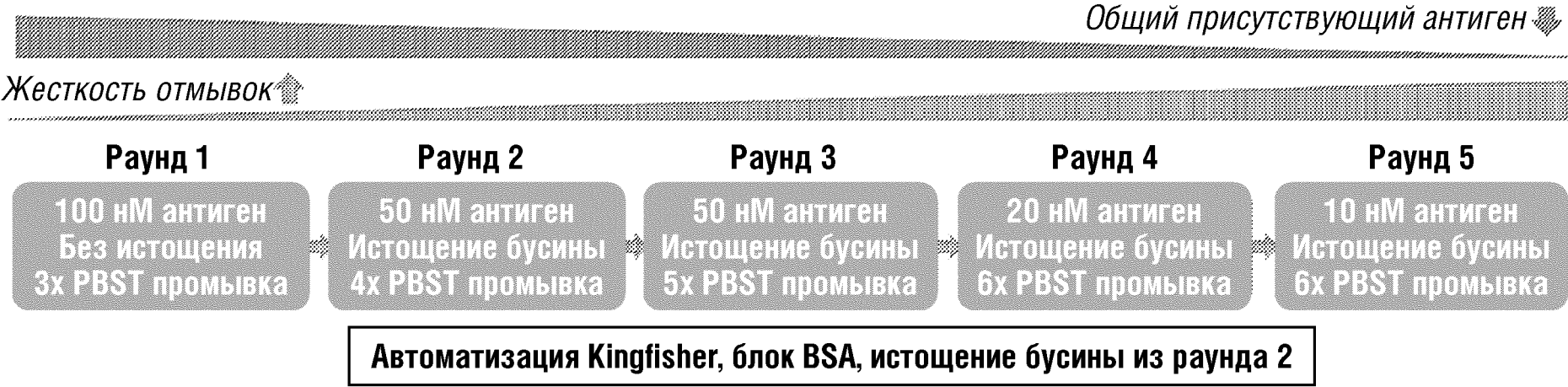
ФИГ.5



ФИГ.6

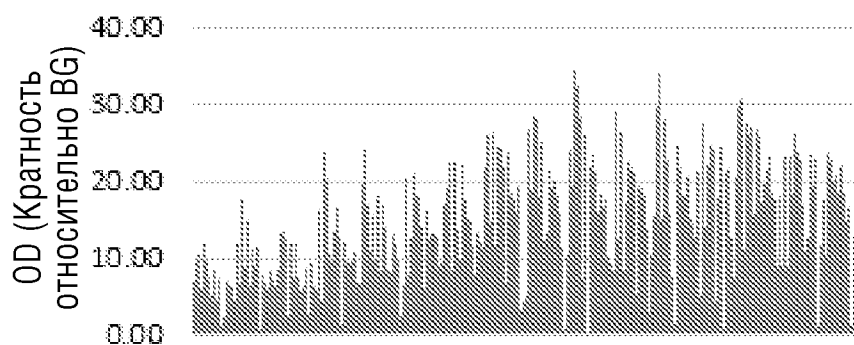


ФИГ.7



ФИГ.8А

Антитело 1-R4-1

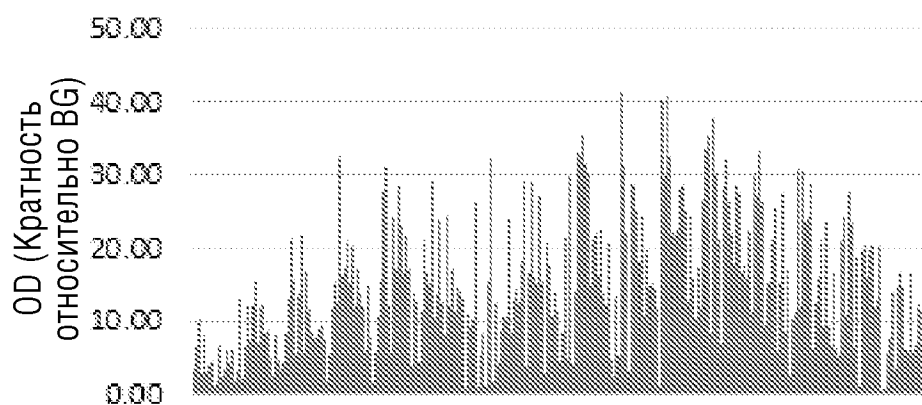


Повторная сборка и
упорядочение
95 лучших клонов

Кратность/ BG	# хитов
>10	250
>15	166
>20	87

ФИГ.8В

Антитело 1-R4-2

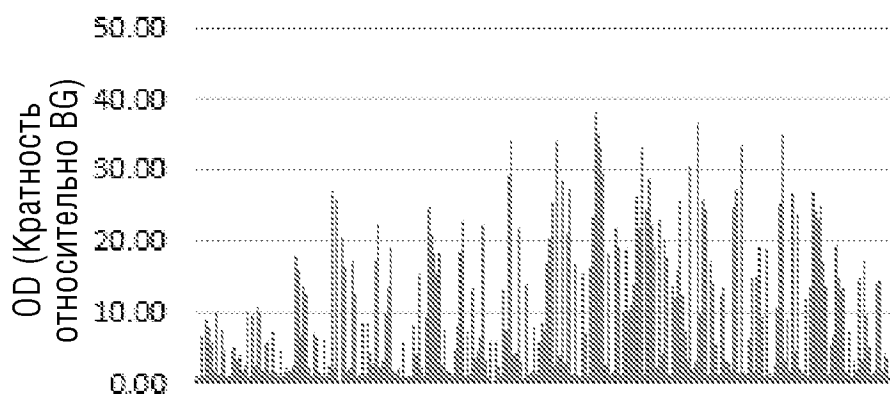


Повторная сборка и
упорядочение
95 лучших клонов

Кратность/ BG	# хитов
>10	228
>15	153
>20	96

ФИГ.8С

Антитело 2-R4-1

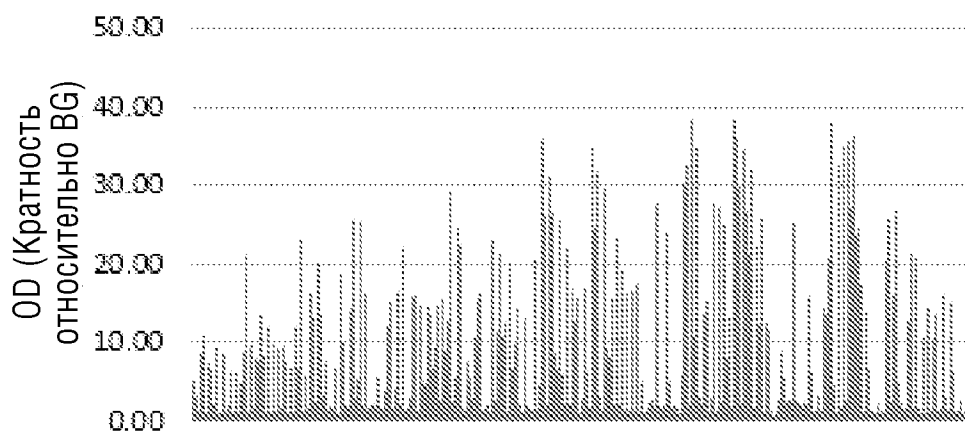


Повторная сборка и
упорядочение
95 лучших клонов

Кратность/ BG	# хитов
>10	117
>15	82
>20	53

ФИГ.8D

Антитело 2-R4-2

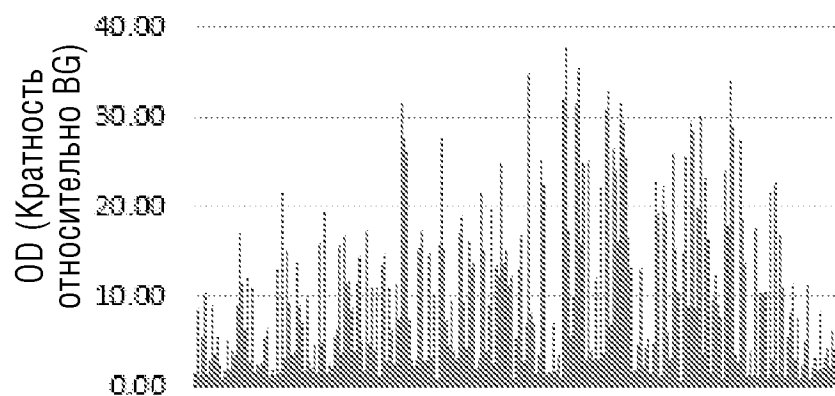


Повторная сборка и
упорядочение
95 лучших клонов

Кратность/ BG	# хитов
>10	118
>15	83
>20	57

ФИГ.9A

Антитело 3-R4-1

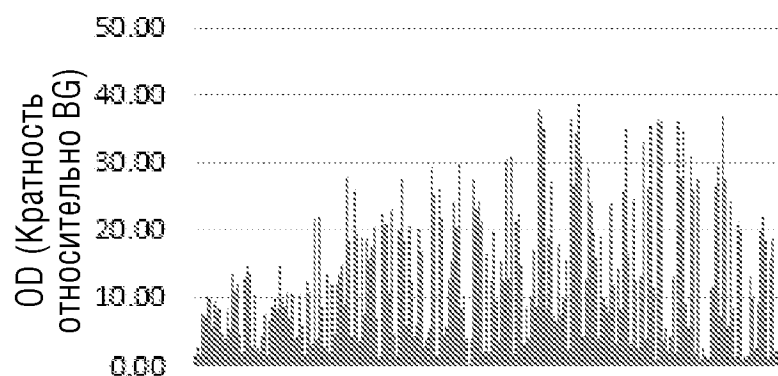


Повторная сборка и
упорядочение
95 лучших клонов

Кратность/ BG	# хитов
>10	124
>15	74
>20	39

ФИГ.9B

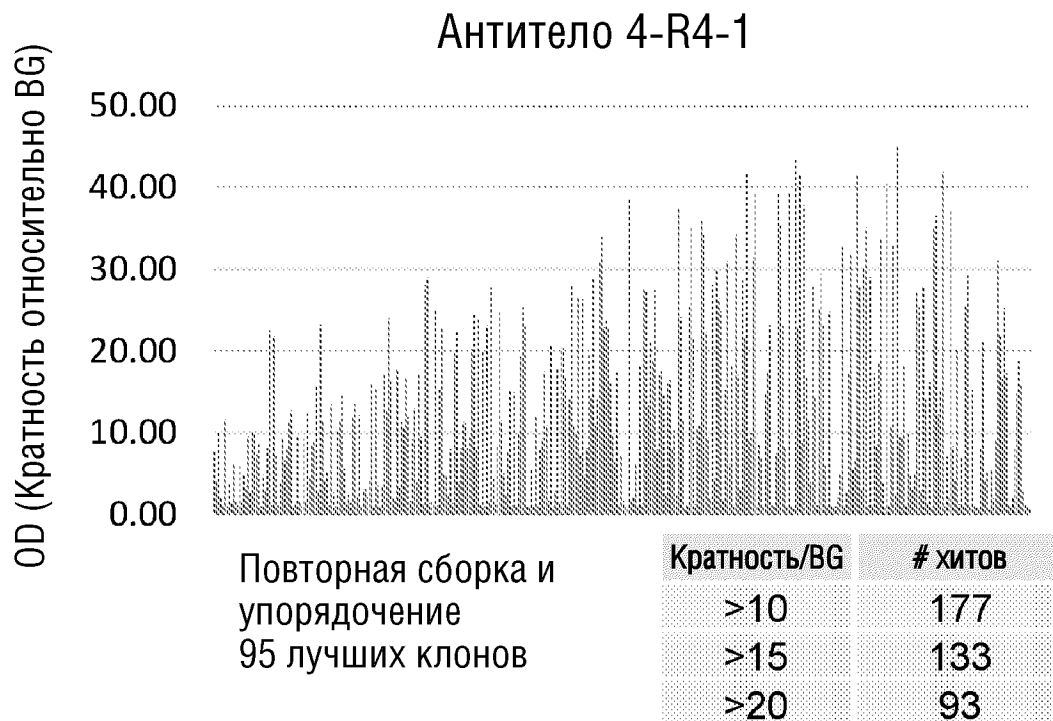
Антитело 3-R4-2



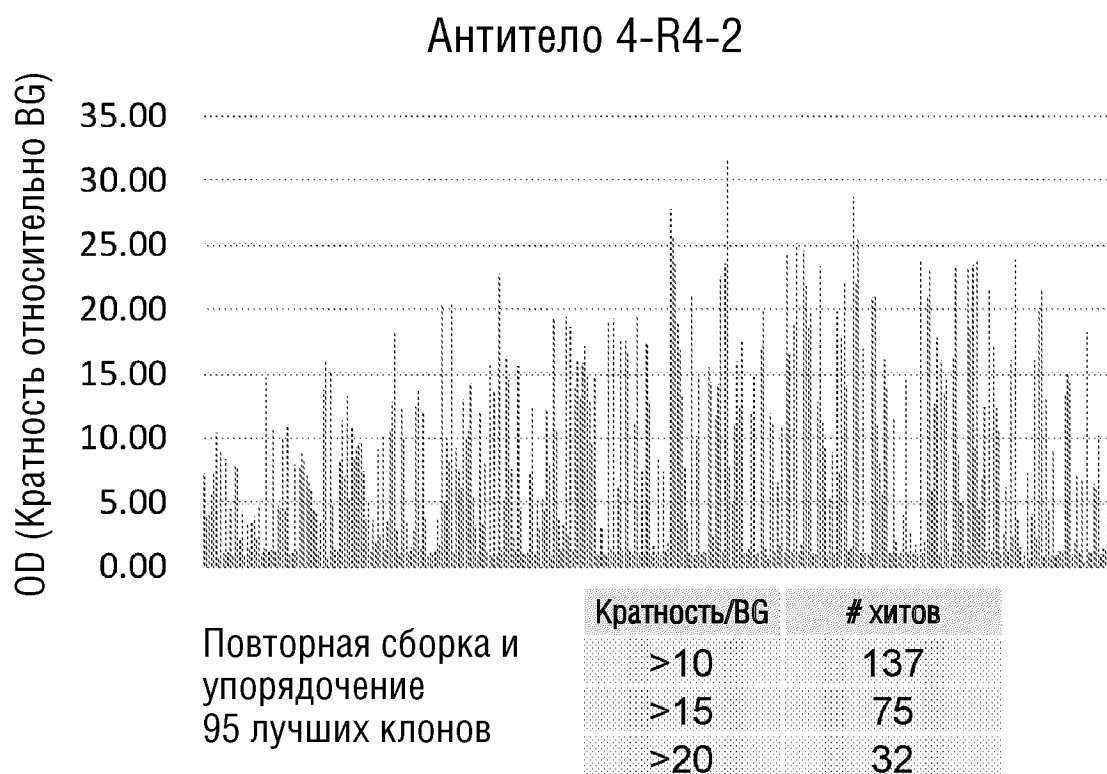
Повторная сборка и
упорядочение
95 лучших клонов

Кратность/ BG	# хитов
>10	150
>15	100
>20	69

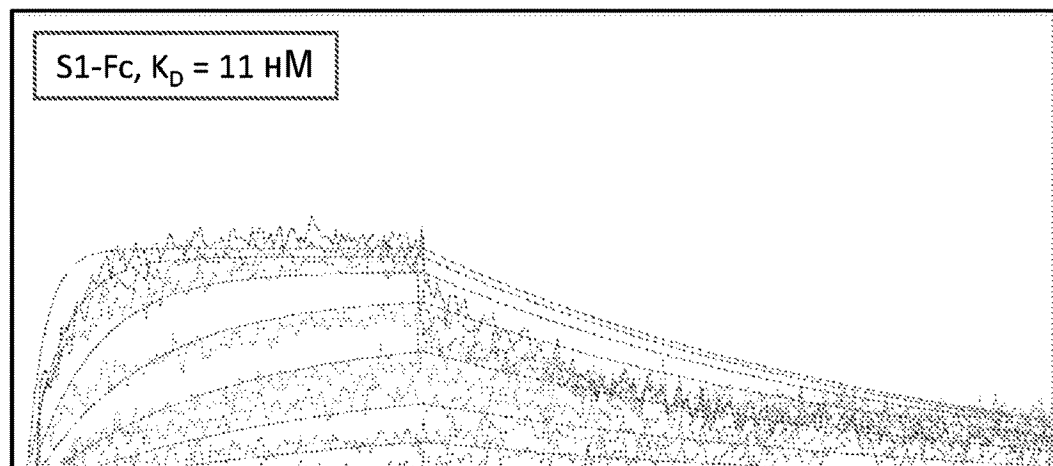
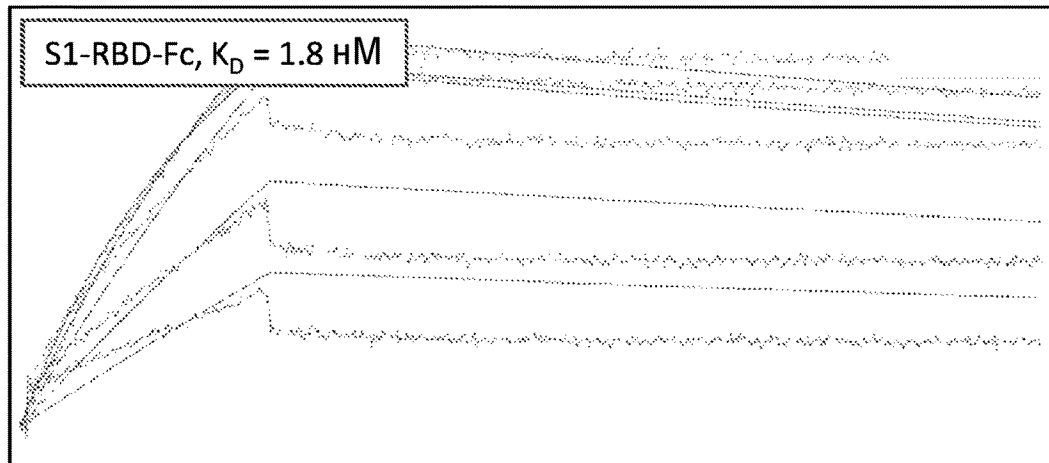
ФИГ.9С



ФИГ.9D

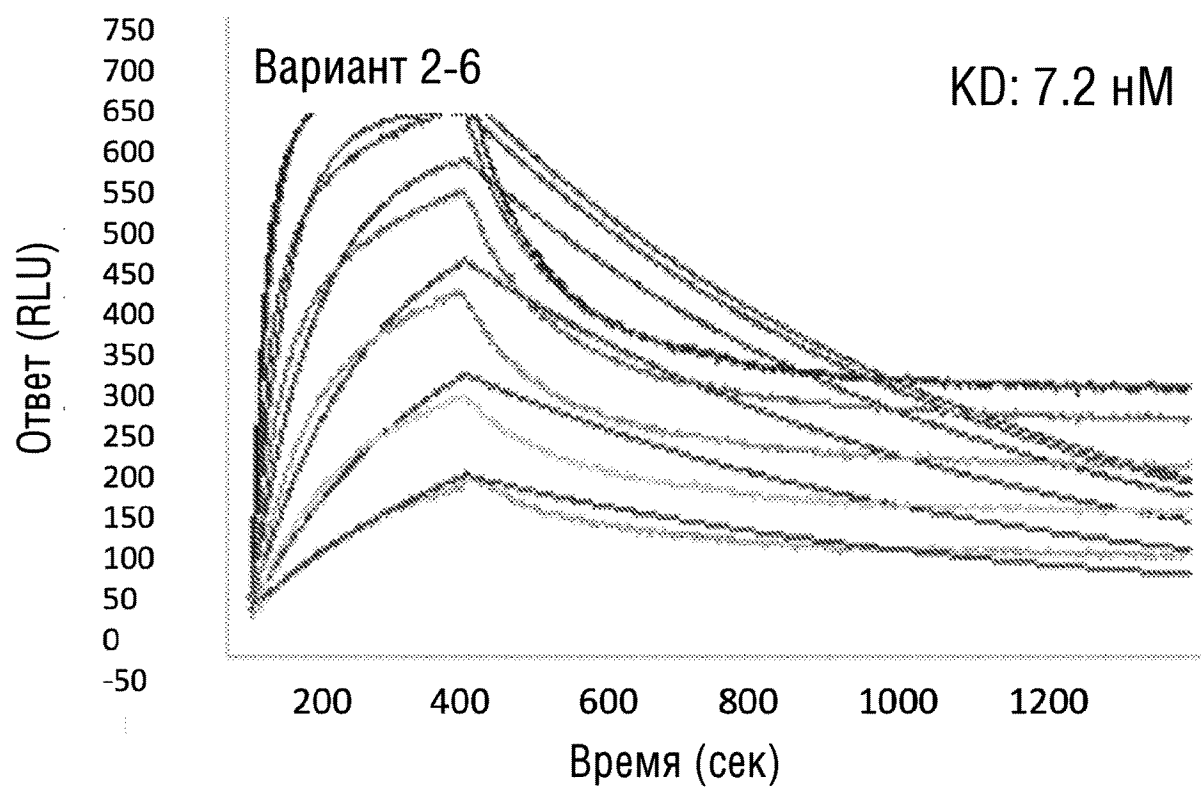


ФИГ.10



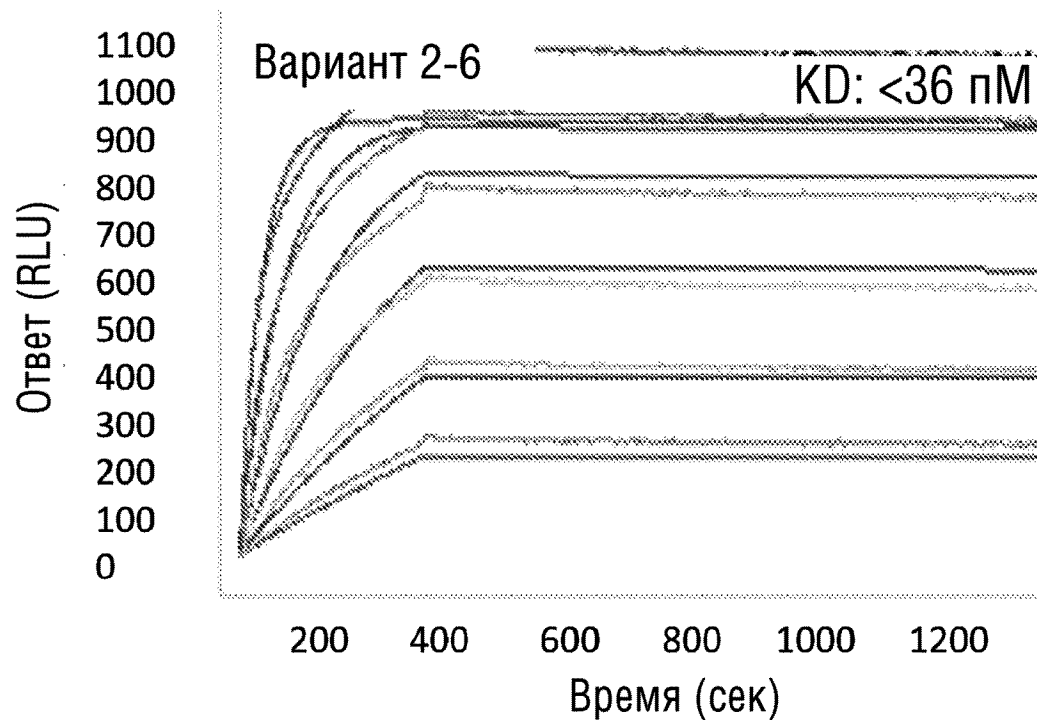
ФИГ.11А

S1, Вариант 2-6

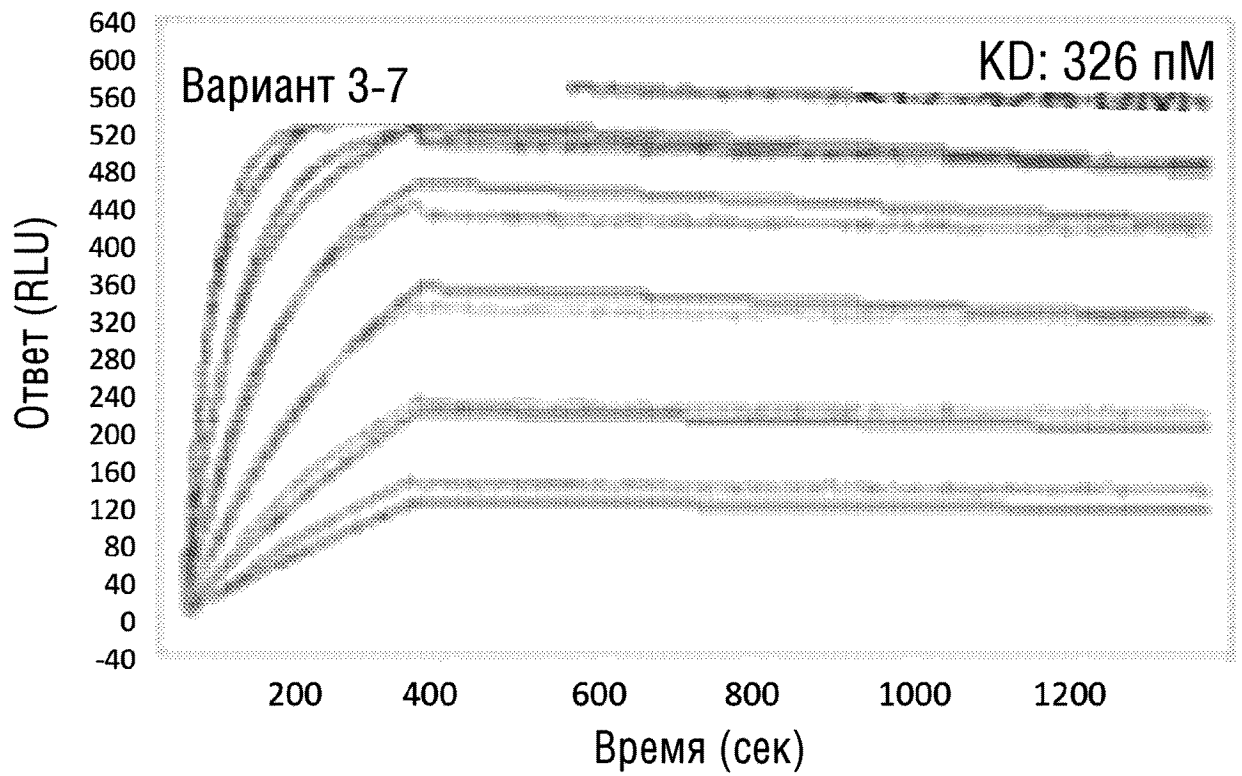


ФИГ.11В

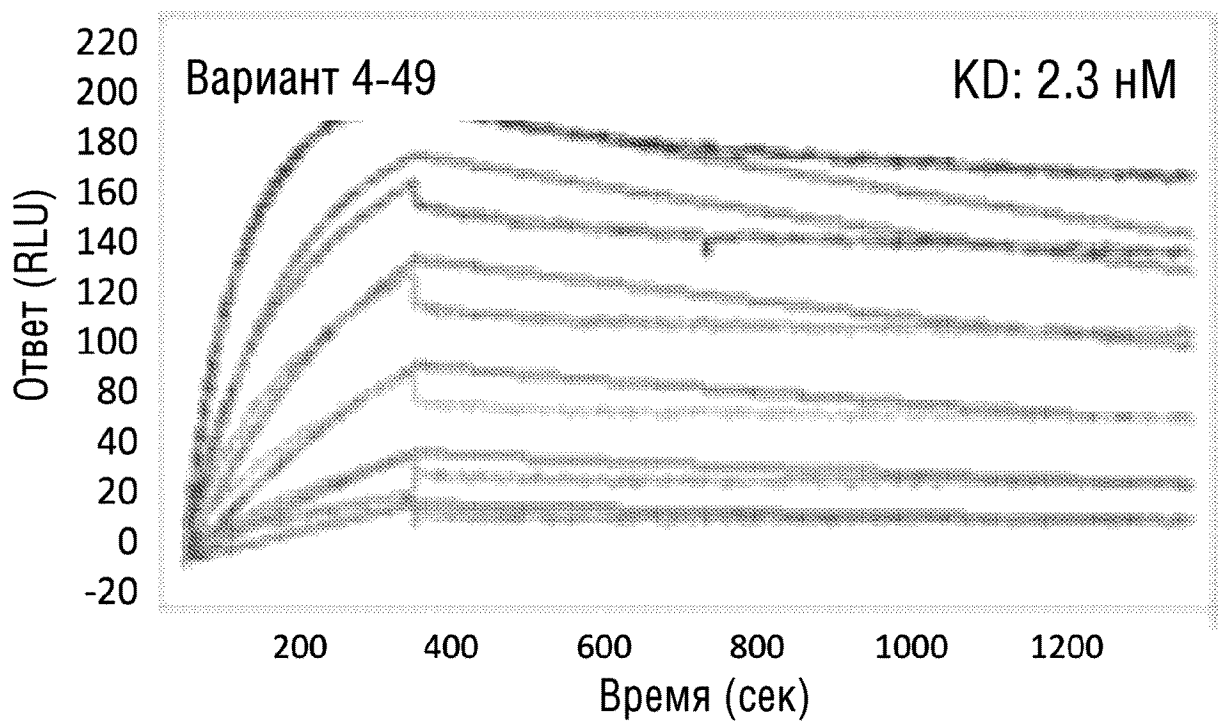
Вариант 2-6 тримера S



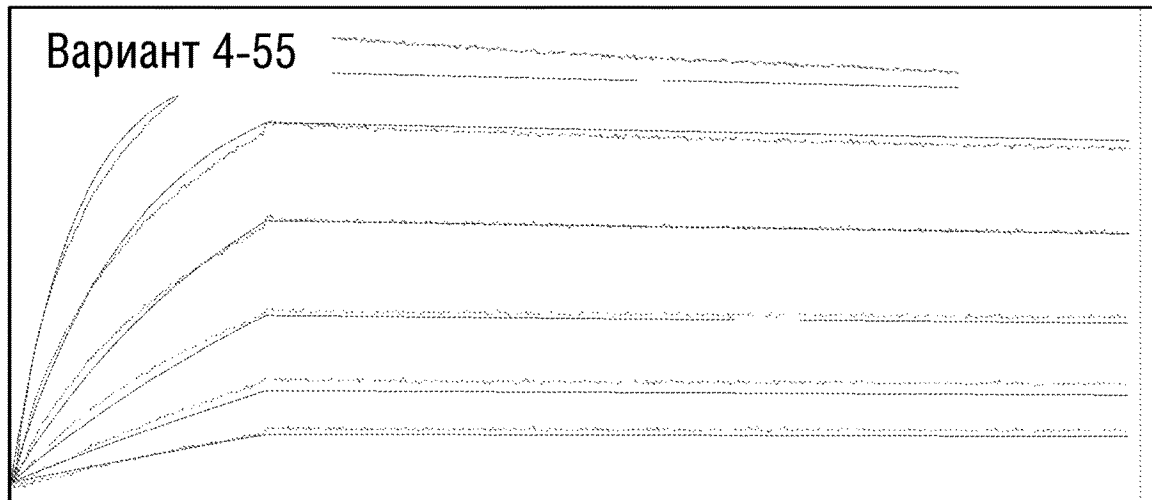
ФИГ.12А



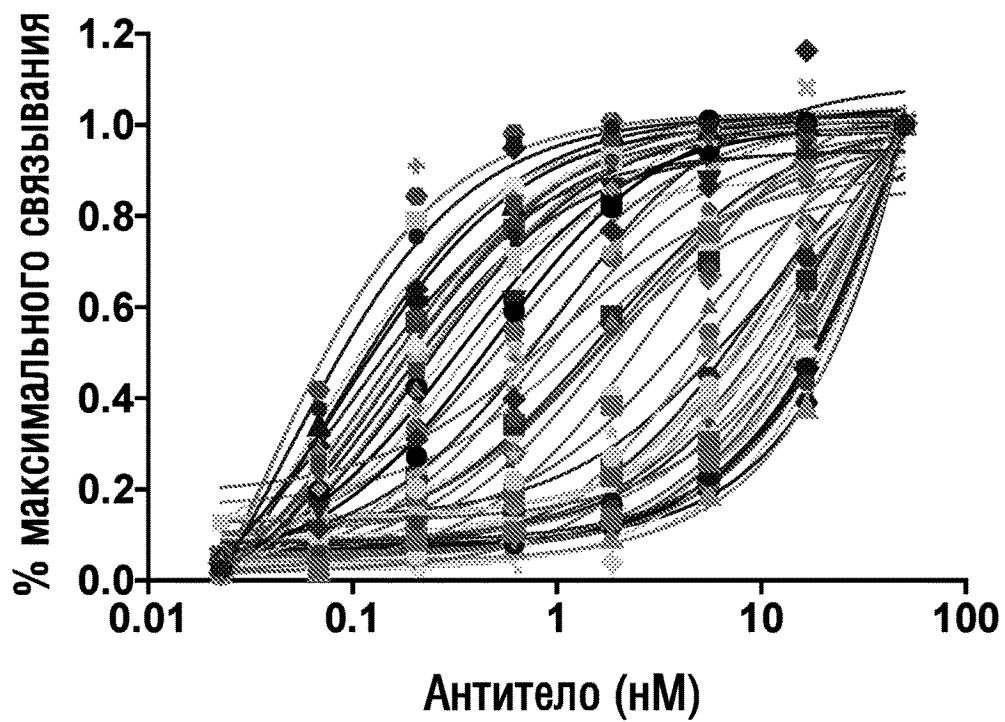
ФИГ.12В



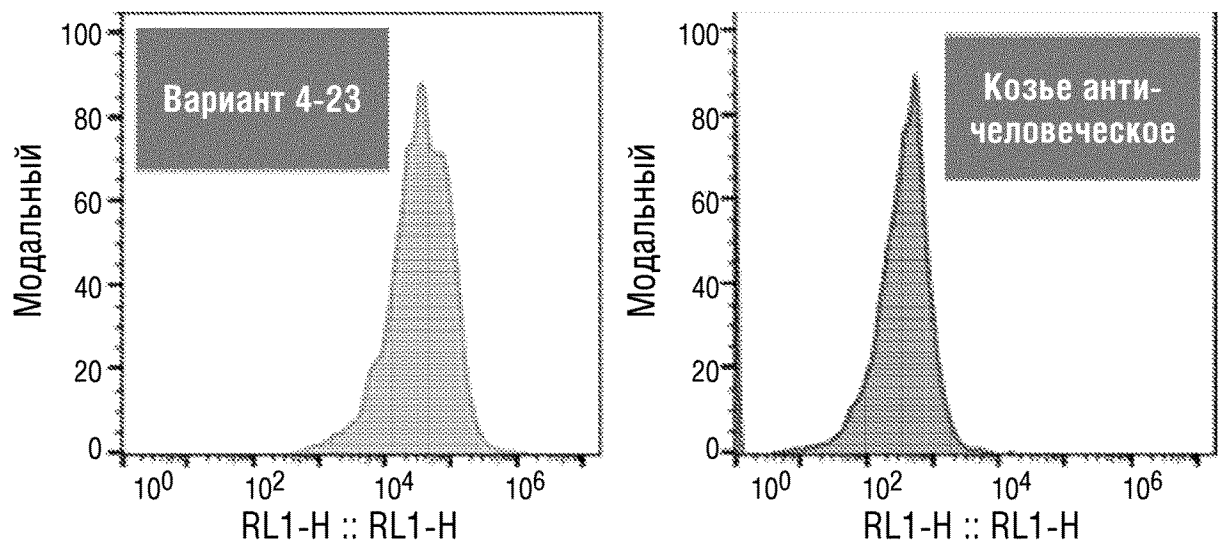
ФИГ.12С



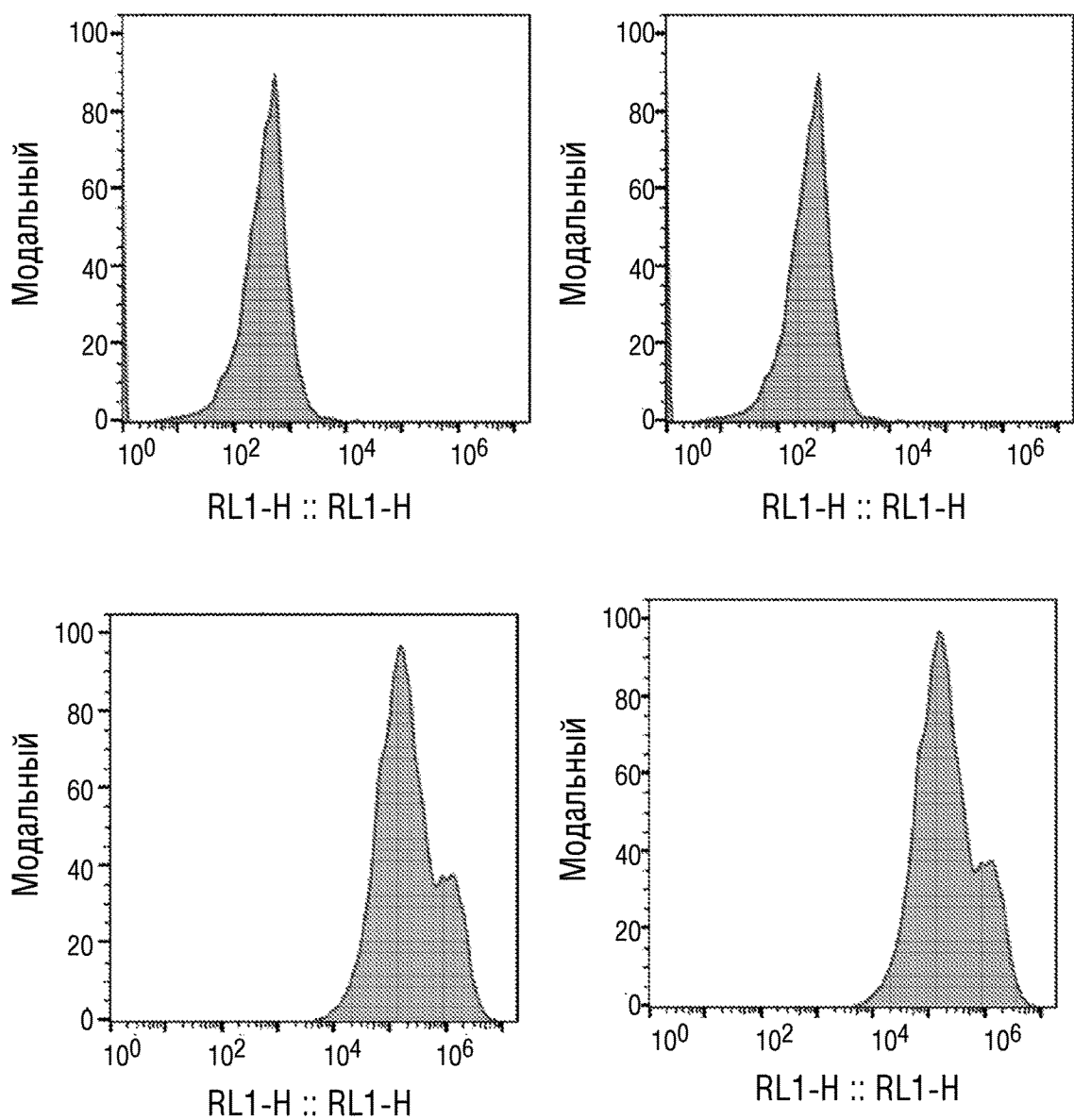
ФИГ.13



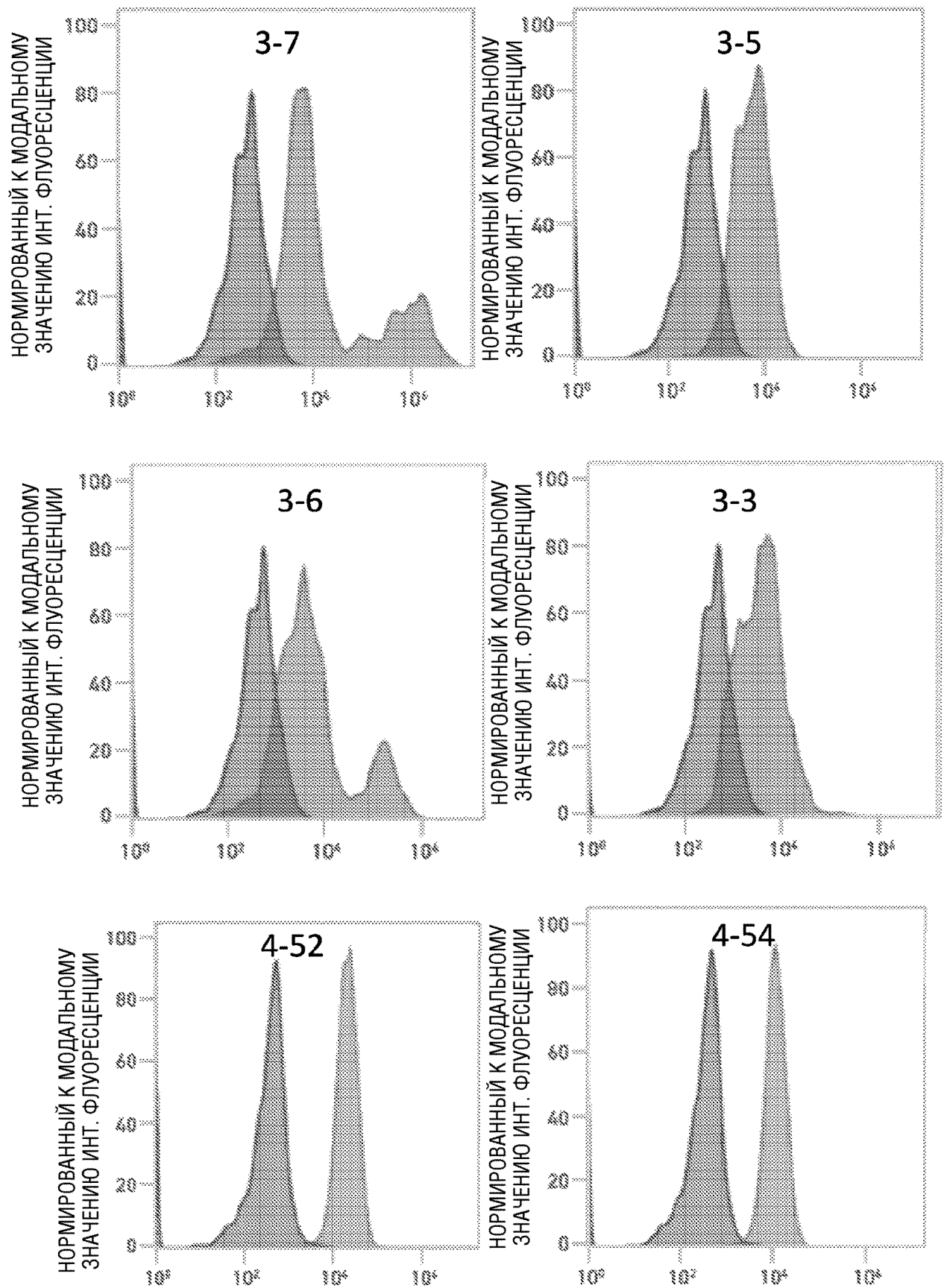
ФИГ.14



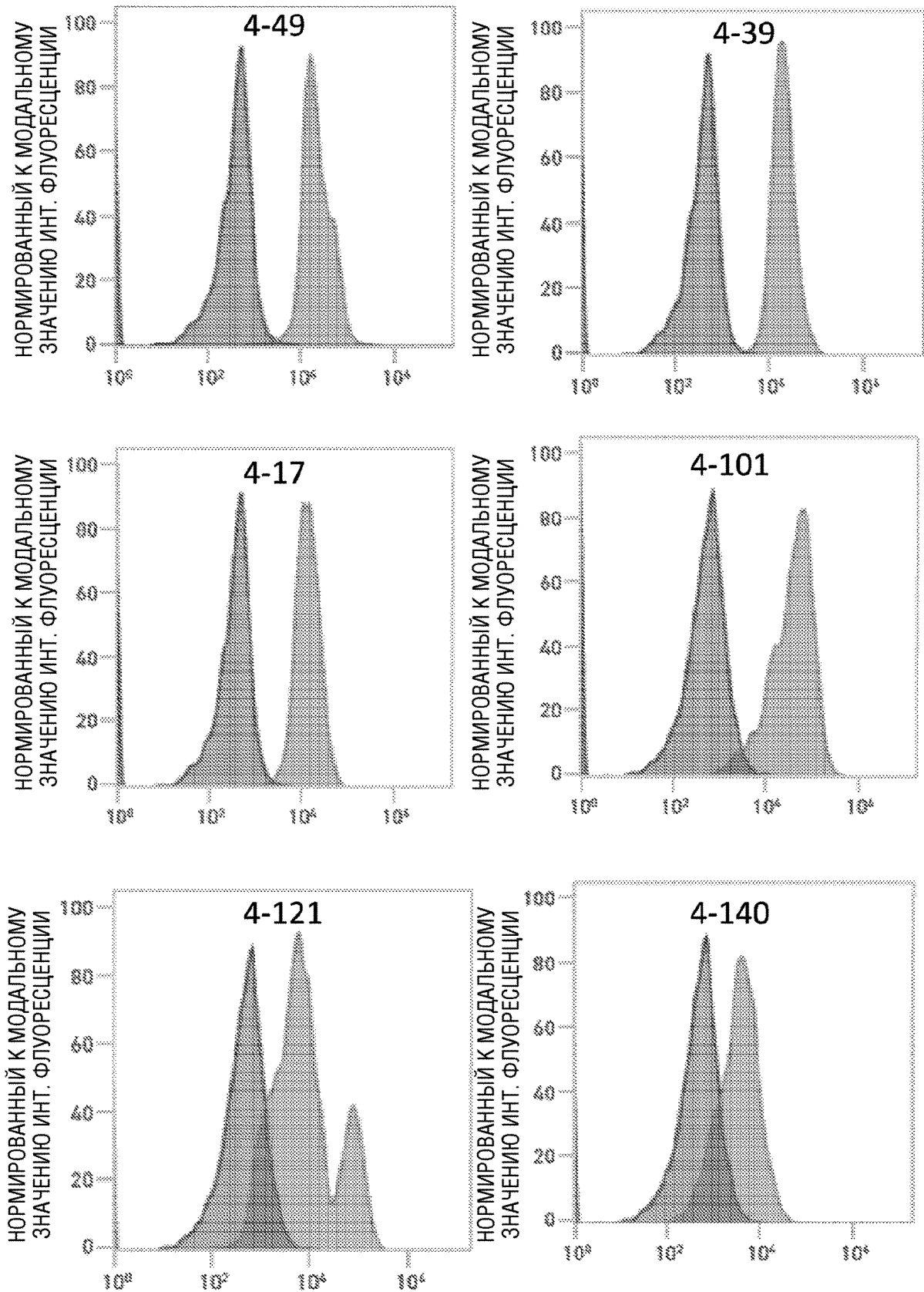
ФИГ.15A



ФИГ.15В

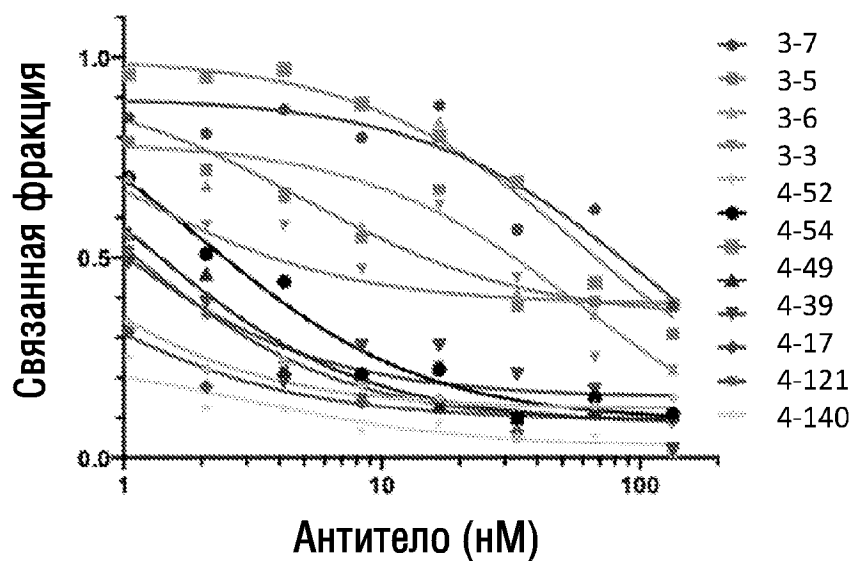


ФИГ.15С

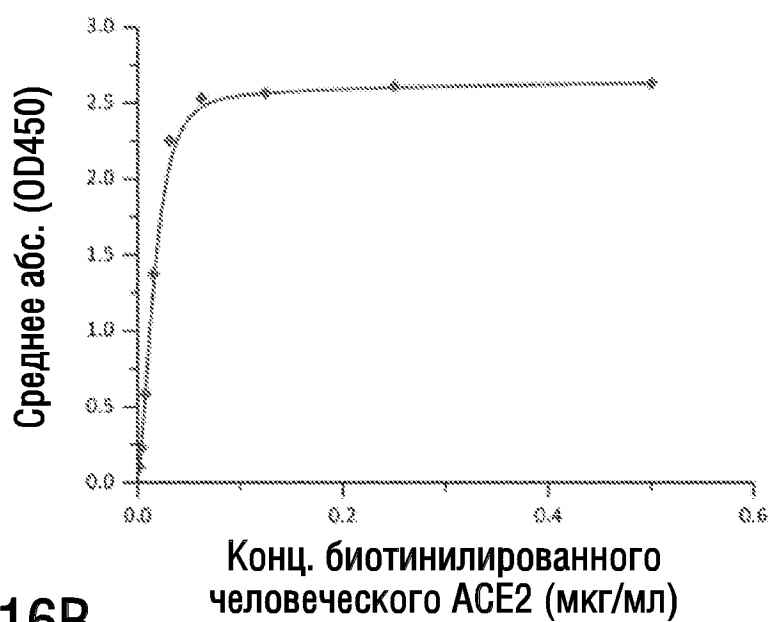


ФИГ.15D

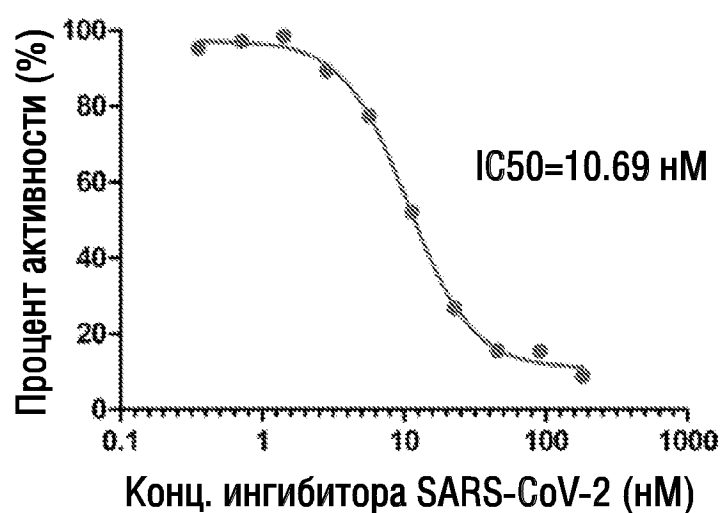
ELISA ингибитора S1 RBD-ACE2



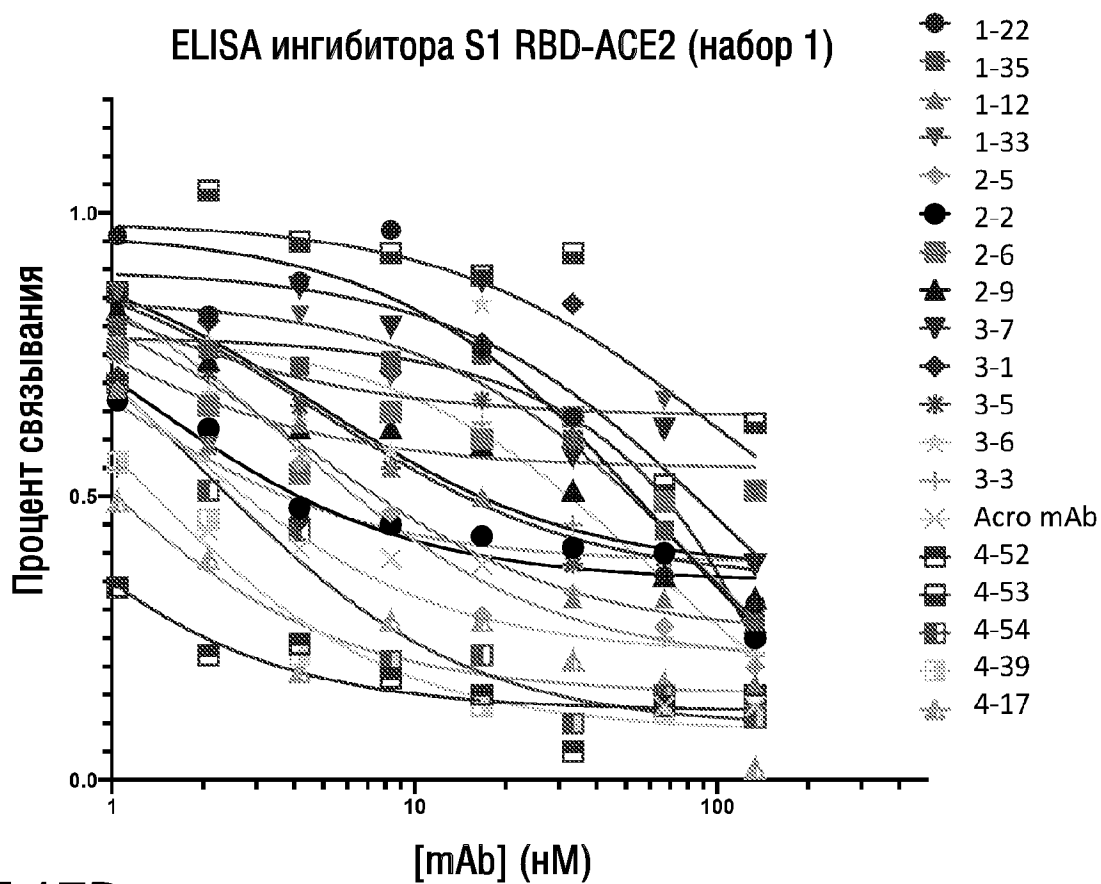
ФИГ.16А



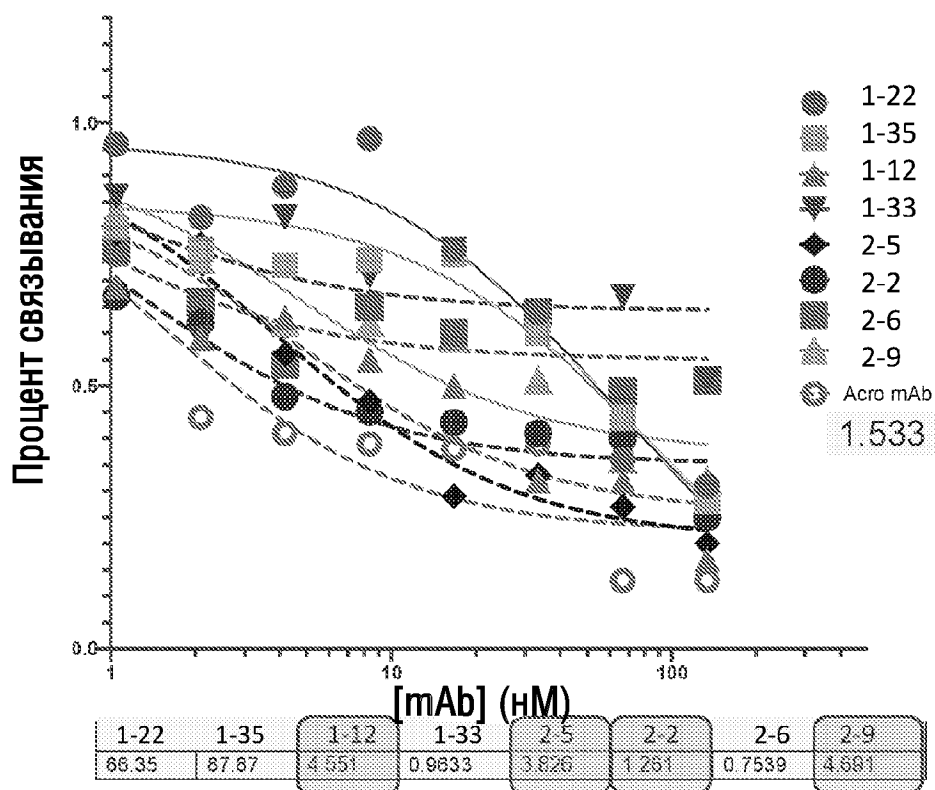
ФИГ.16В



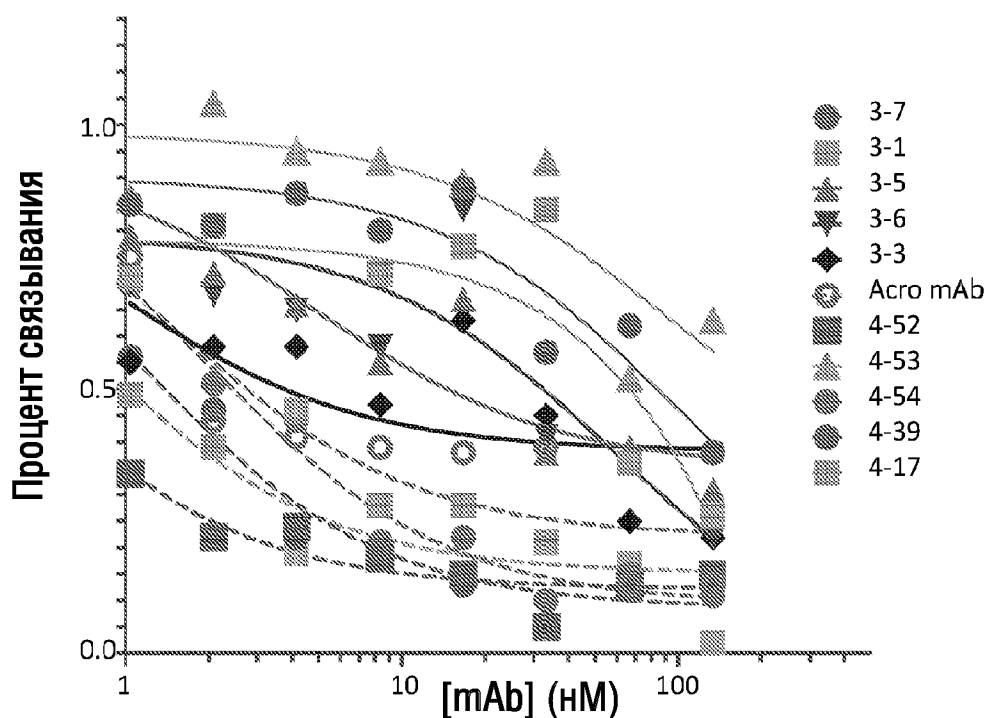
ФИГ.17А



ФИГ.17В



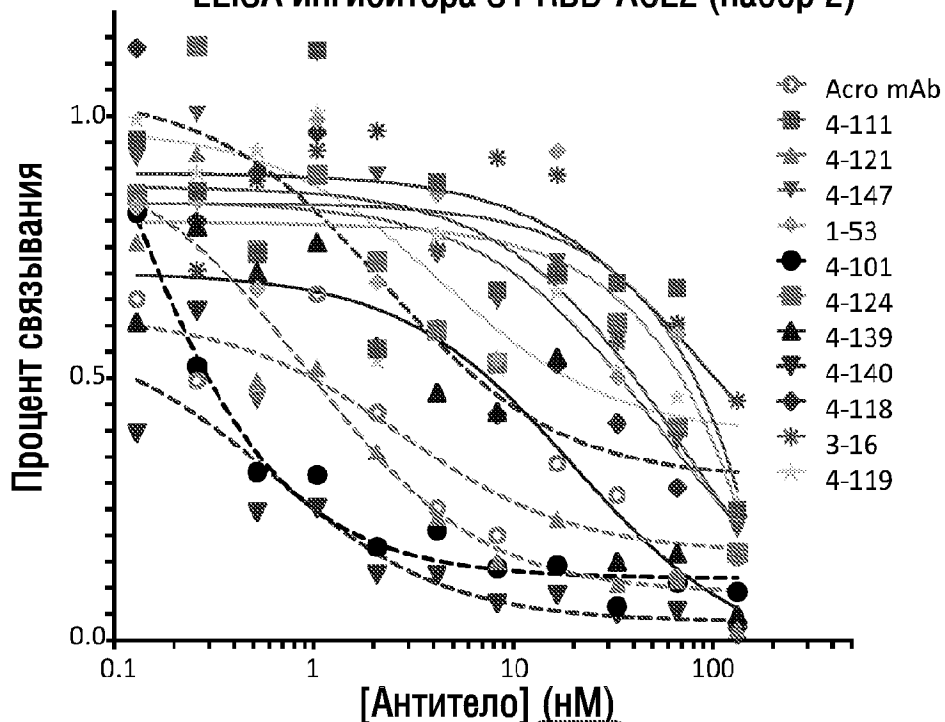
ФИГ.18А



3-7	3-1	3-5	3-6	3-3	Acro mAb	4-52	4-53	4-54	4-39	4-17
101.1	1623	4.929	60.02	0.9157	1.533	0.3499	92.76	1.995	1.148	0.7208

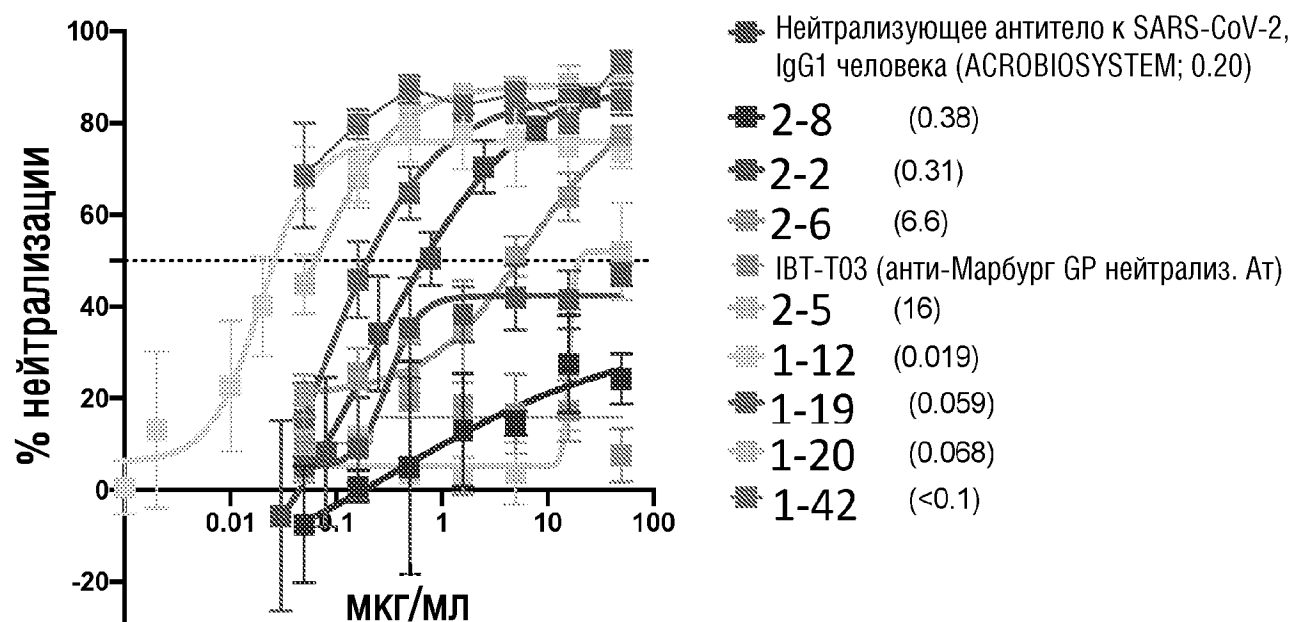
ФИГ.18В

ELISA ингибитора S1 RBD-ACE2 (набор 2)

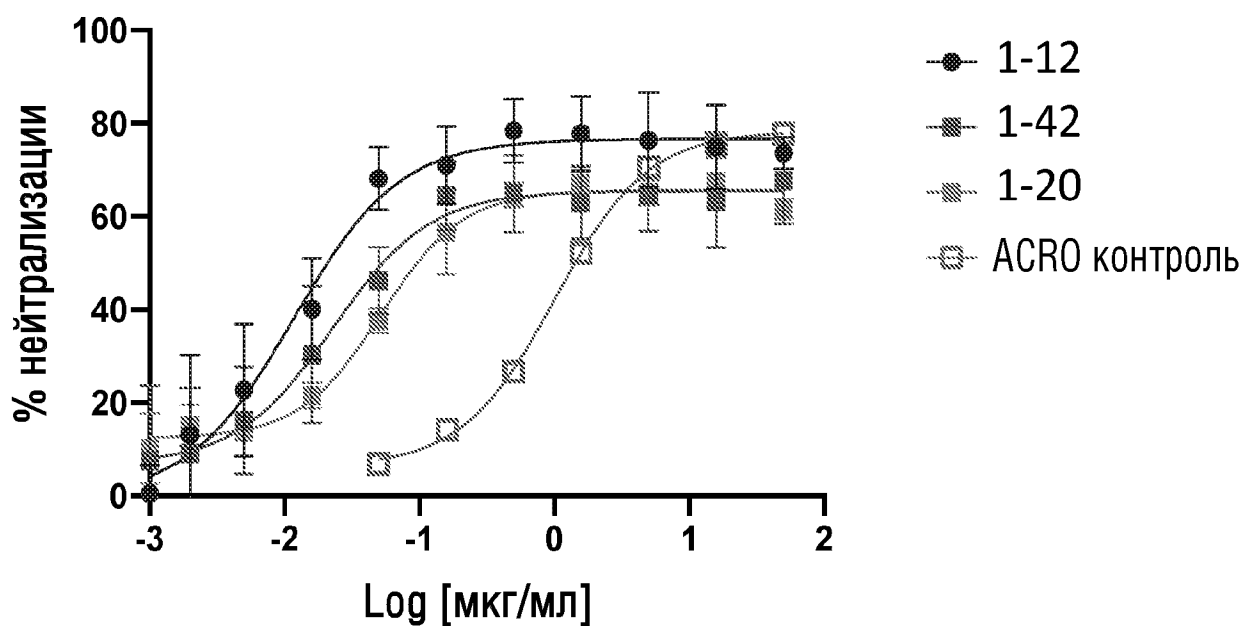


Acro mAb	4-111	4-121	4-147	1-53	4-101	4-124	4-139	4-140	4-118	3-16	4-119
2.760	~306825 8855649 9	0.9368	68.27	14.26	0.07805	54.35	20.20	0.6351	2.304	98.43	4.374

ФИГ.18С



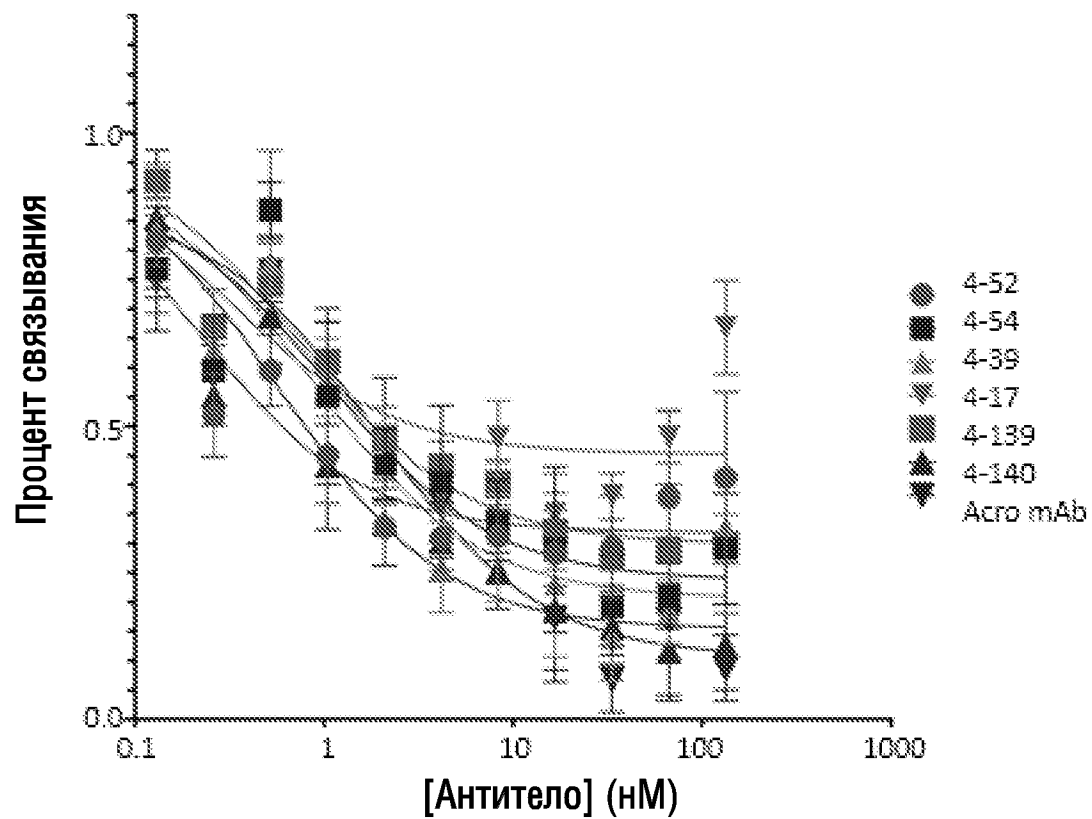
ФИГ.18D



1-12	1-42	1-20	ACRO контроль
0.01170	0.02293	0.05196	1.011

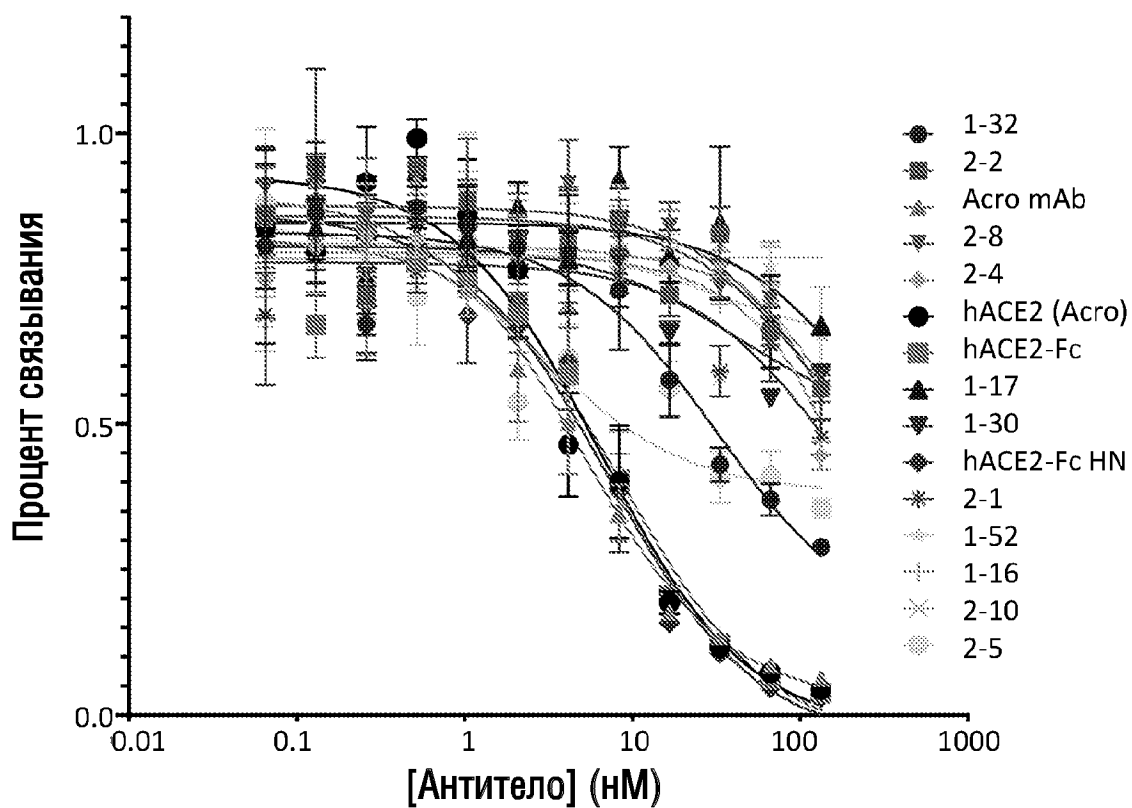
ФИГ.19

ELISA ингибитора S1 RBD-ACE2 (анти-ACE2 VHH-Fc)



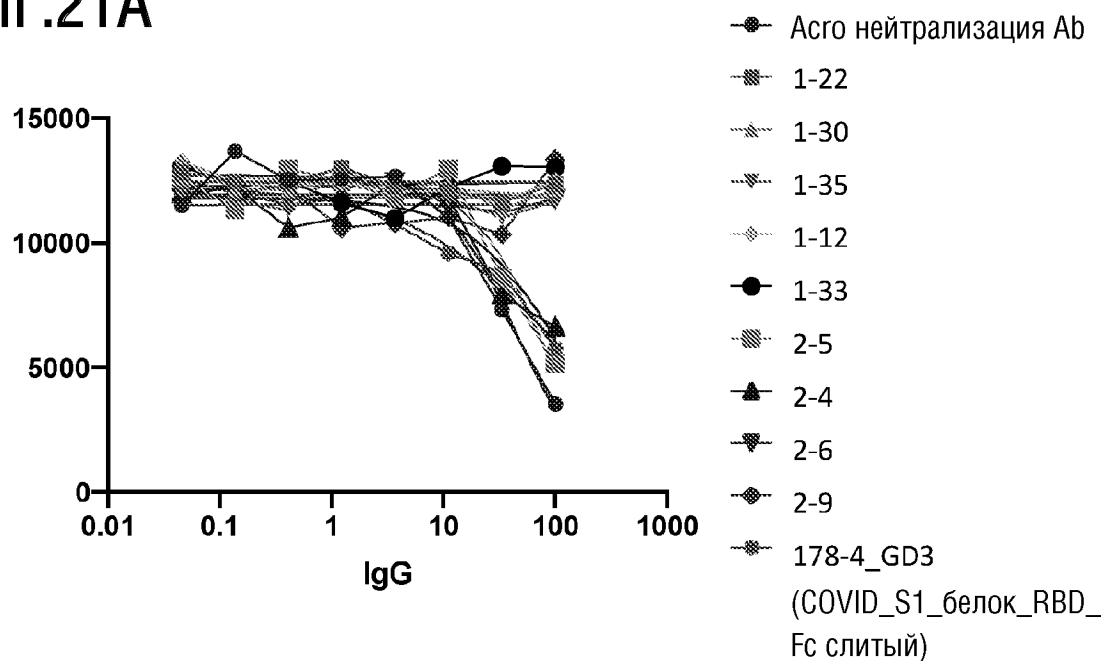
	4-52	4-54	4-39	4-17	4-139	4-140	Acro mAb
IC50	0.2105	1.058	0.8651	0.3234	0.7782	0.5813	1.887

ФИГ.20

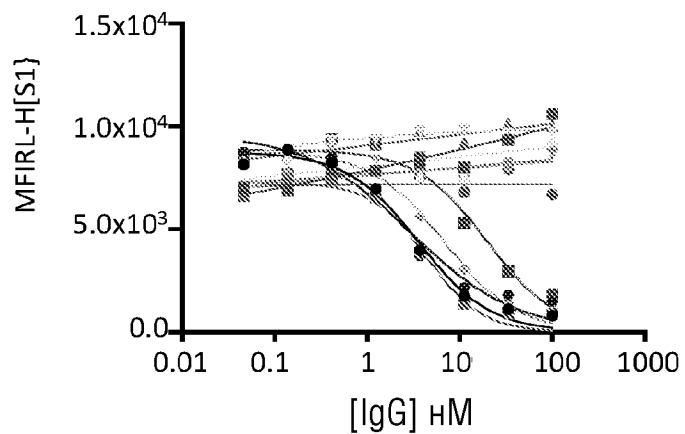


Клон	IC50 (нМ)	S1 SPR (нМ)	S1 RBD SPR (нМ)
1-32	32.2	184	-
2-5	2.9	0.78	0.31
Acro mAb	4.9	48	0.1

ФИГ.21А



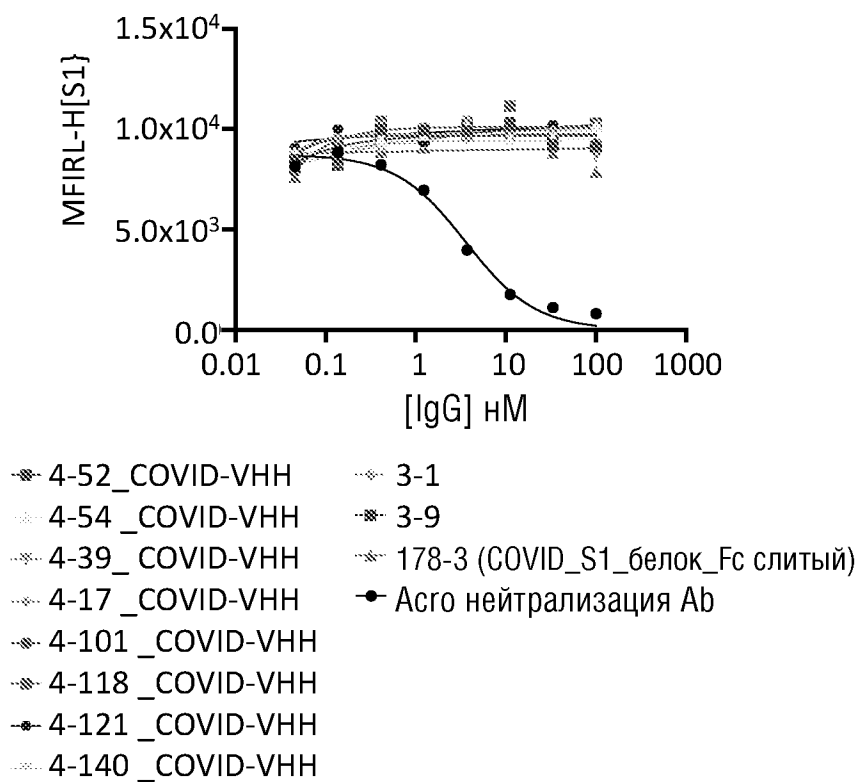
ФИГ.21В



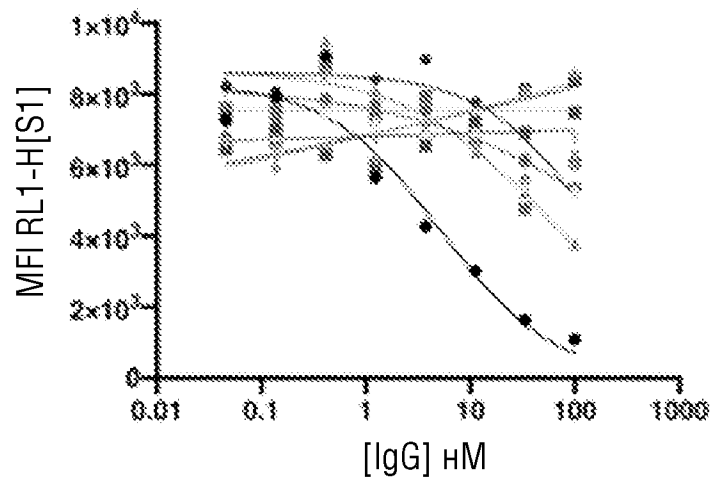
1-22	2-5	Асро нейтрализация Ab
1-30	2-2	178-4_GD3 (COVID_S1_белок_RBD_Fc слитый)
1-35	2-6	
1-12	2-8	
1-33	2-9	

Образец	1-22	1-30	1-35	1-12	1-33	2-5	2-2	2-6	2-8	2-9	178-4	Асро анти-S1
IC50 [нМ]	ND	ND	ND	ND	ND	4.39	3.0	ND	19.5	ND	6.75	3.58

ФИГ.21С

[illegible]

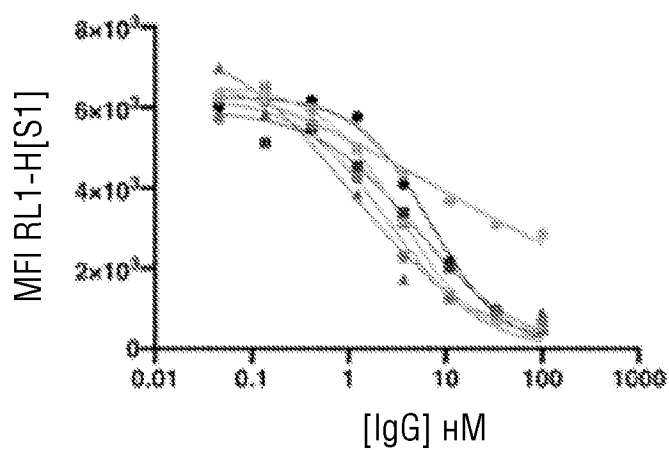
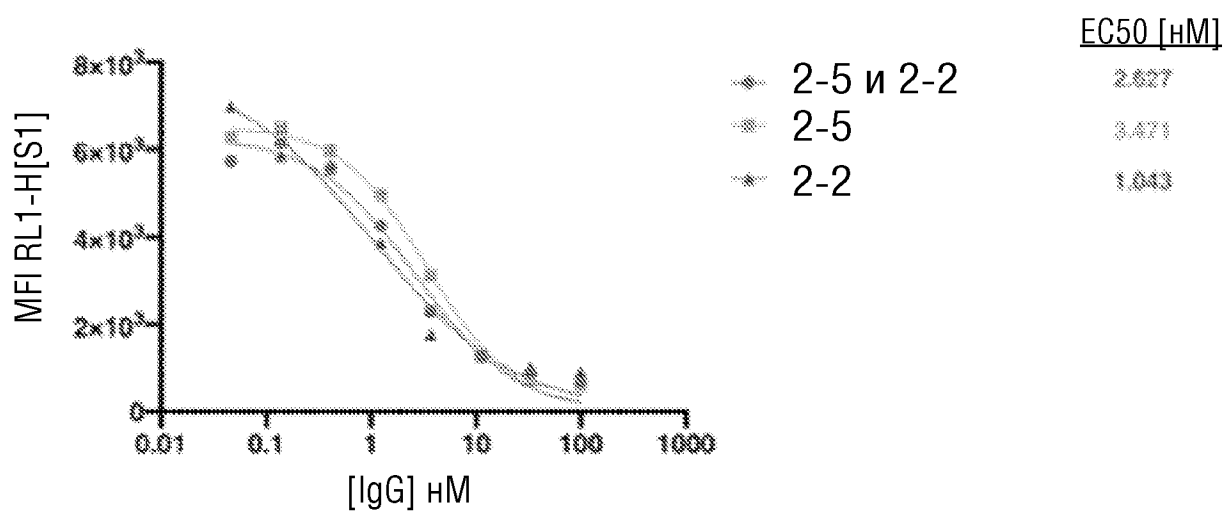
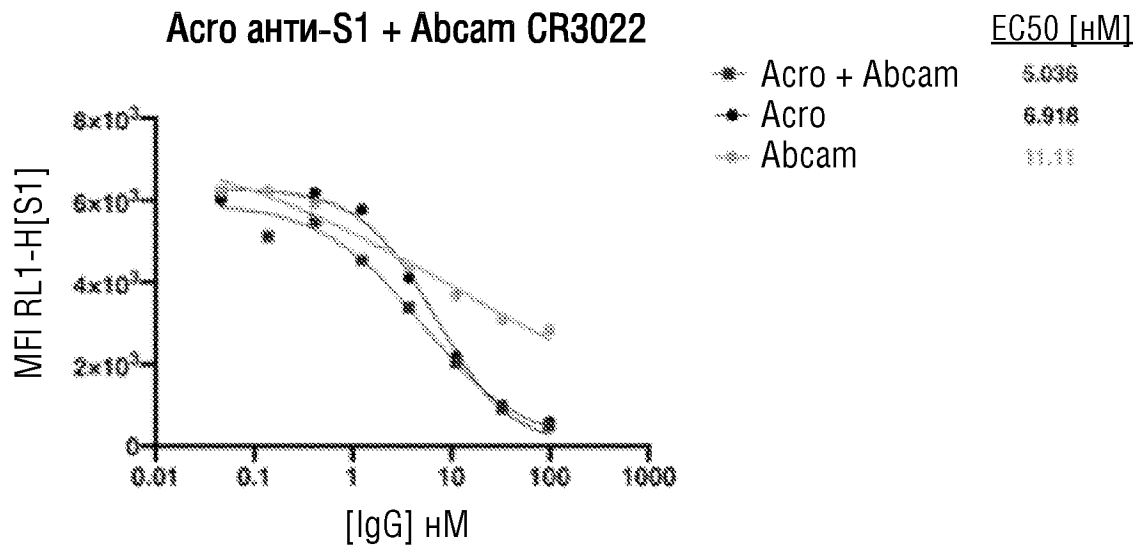
ФИГ.21D



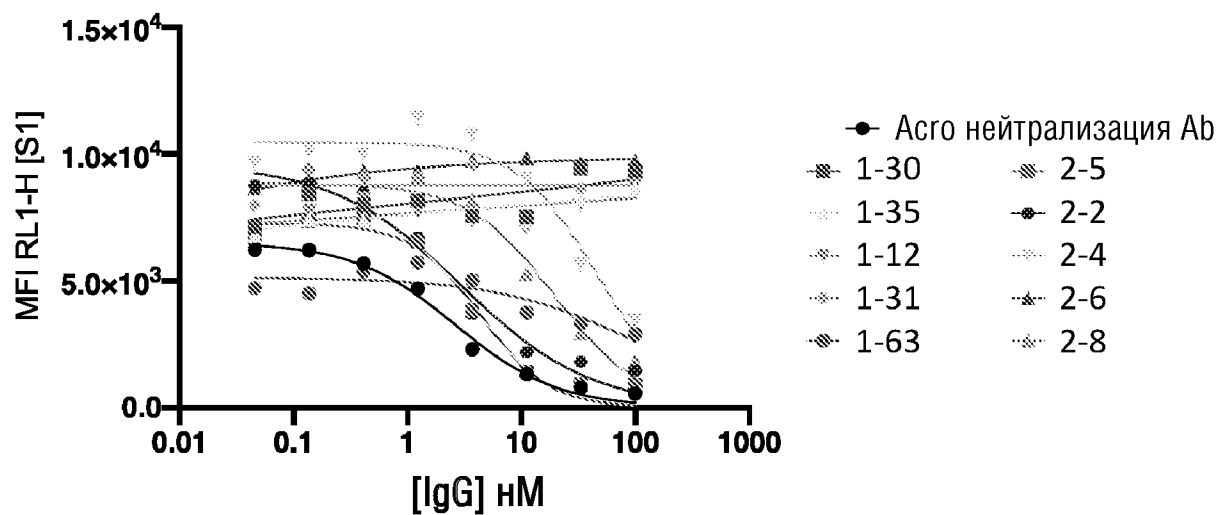
4-52_COVID-VHH	3-1
4-54_COVID-VHH	3-9
4-39_COVID-VHH	178-3 (COVID_S1_белок_Fc слитый)
4-17_COVID-VHH	Асго нейтрализация Ab
4-101_COVID-VHH	
4-118_COVID-VHH	
4-121_COVID-VHH	
4-140_COVID-VHH	

ФИГ.22А

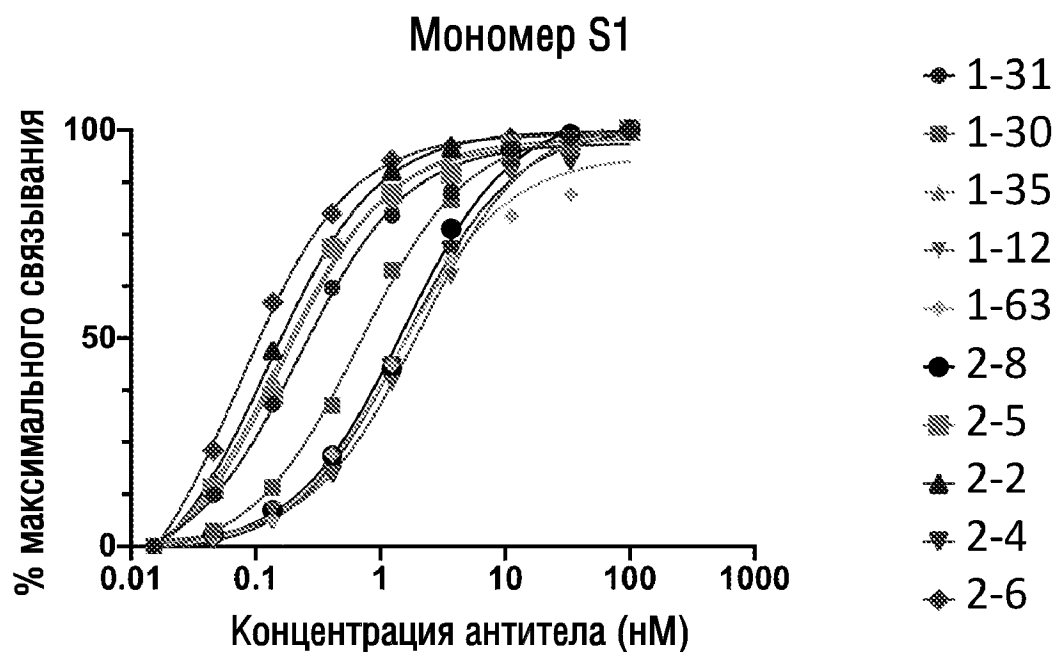
Асро анти-S1 + Abcam CR3022



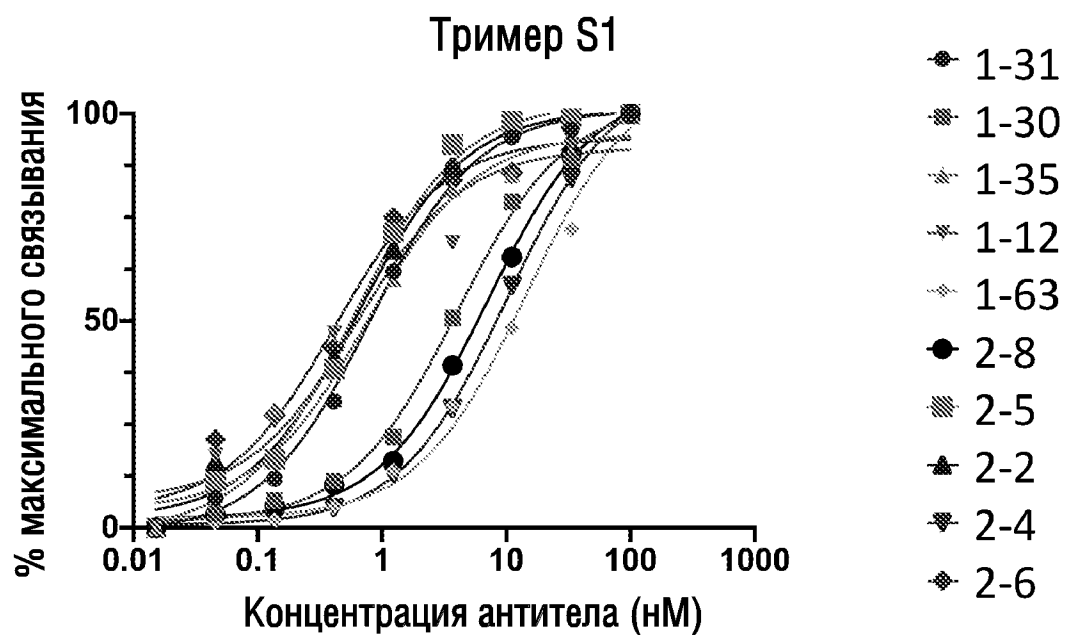
ФИГ.22В



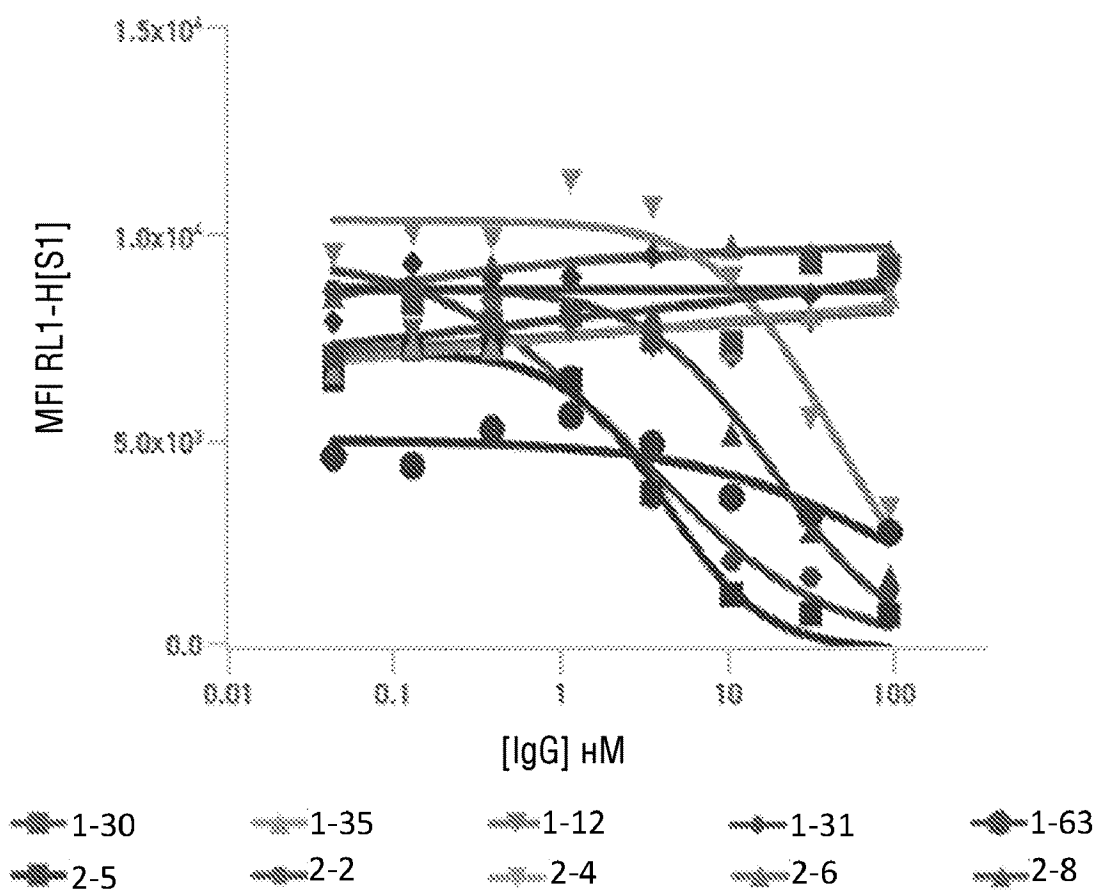
ФИГ.22С



ФИГ.22D



ФИГ.22E

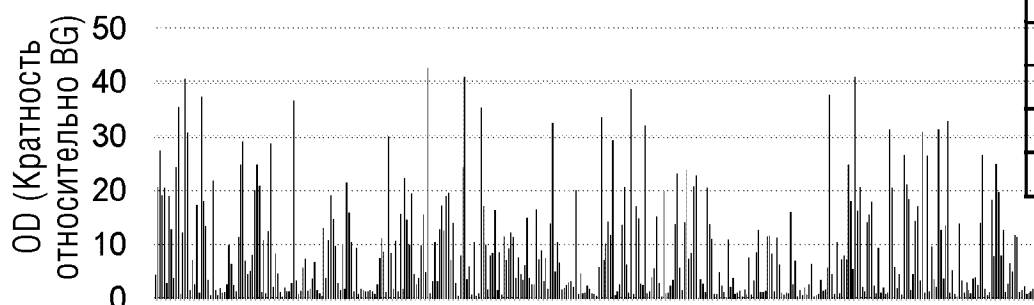


ФИГ.23



ФИГ.24А

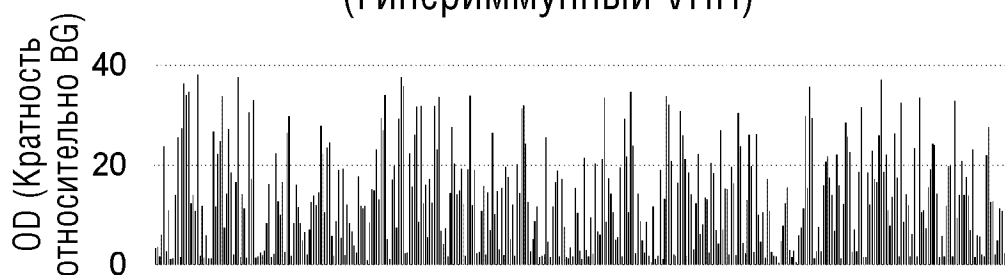
Антитело 5 - Пэннинг SARS-CoV-2 S1
(VHH hсцепление)



Кратность/ BG	# хитов
>3	223
>10	125
>15	76
>20	49

ФИГ.24В

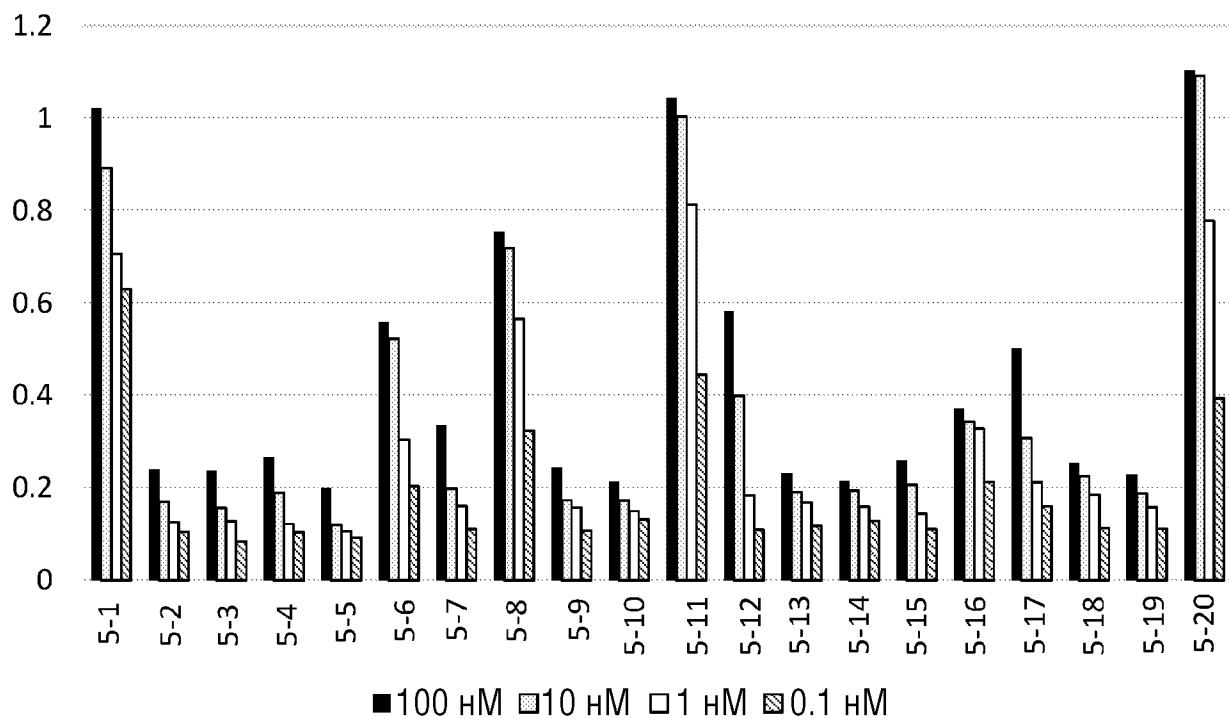
Антитело 6 - Пэннинг SARS-CoV-2 S1
(Гипериммунный VHH)



Кратность/ BG	# хитов
>3	288
>10	218
>15	145
>20	91

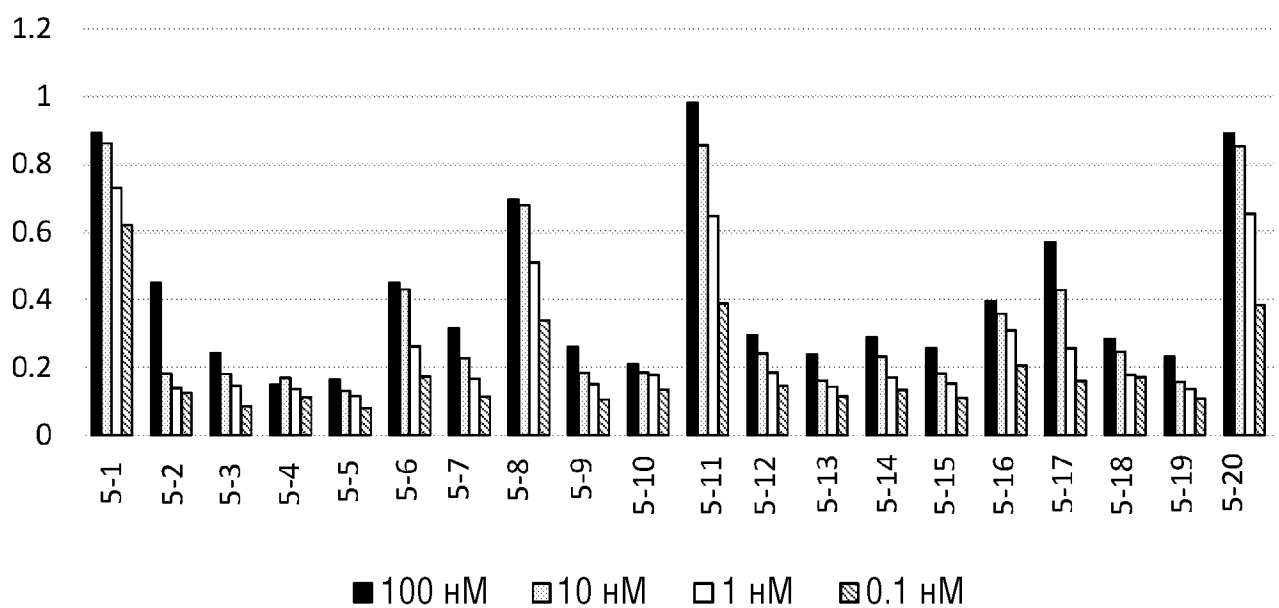
ФИГ.25А

Связывание антитела 5 к S1



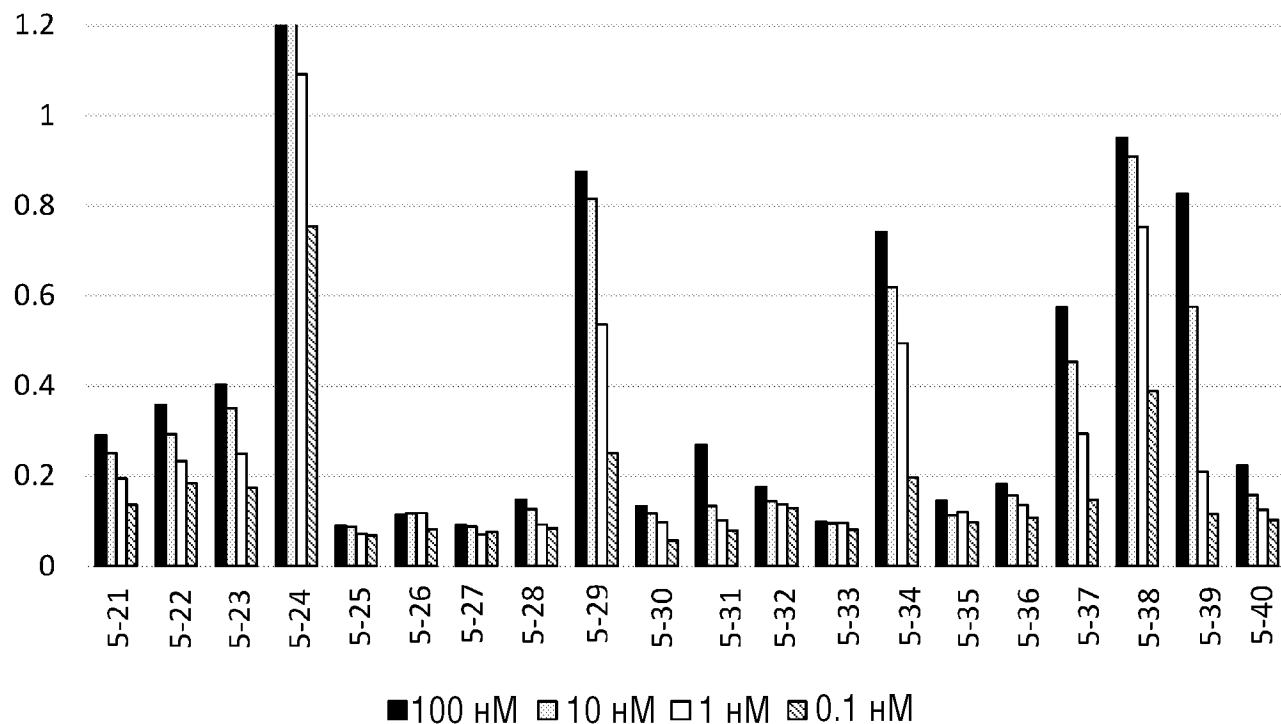
ФИГ.25В

Связывание антитела 5 к тримеру



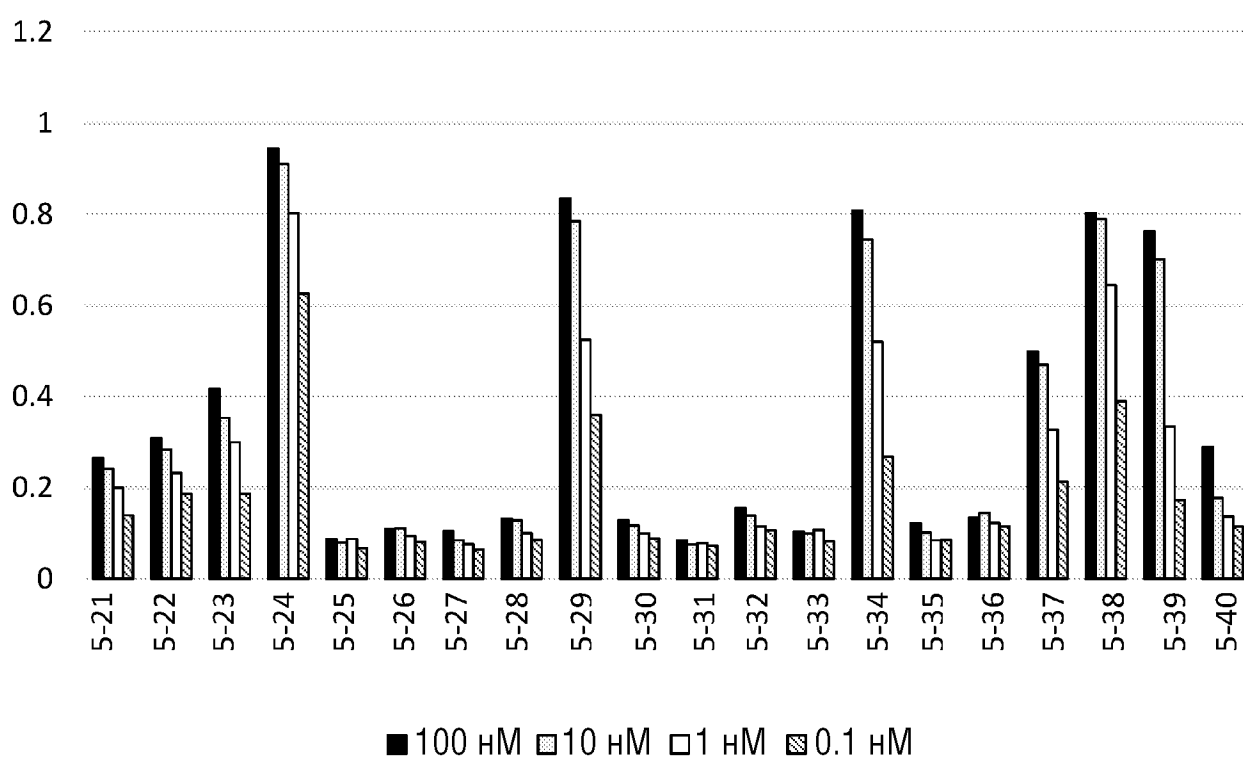
ФИГ.25С

Связывание антитела 5 к S1

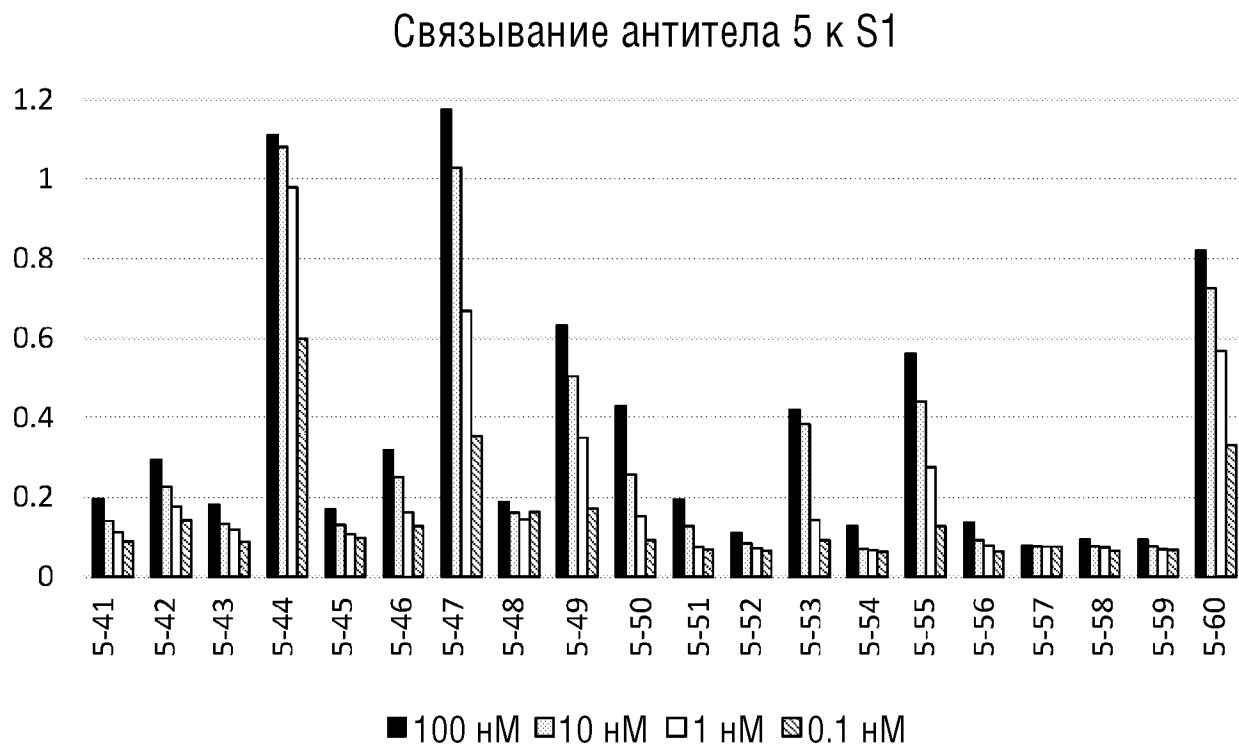


ФИГ.25D

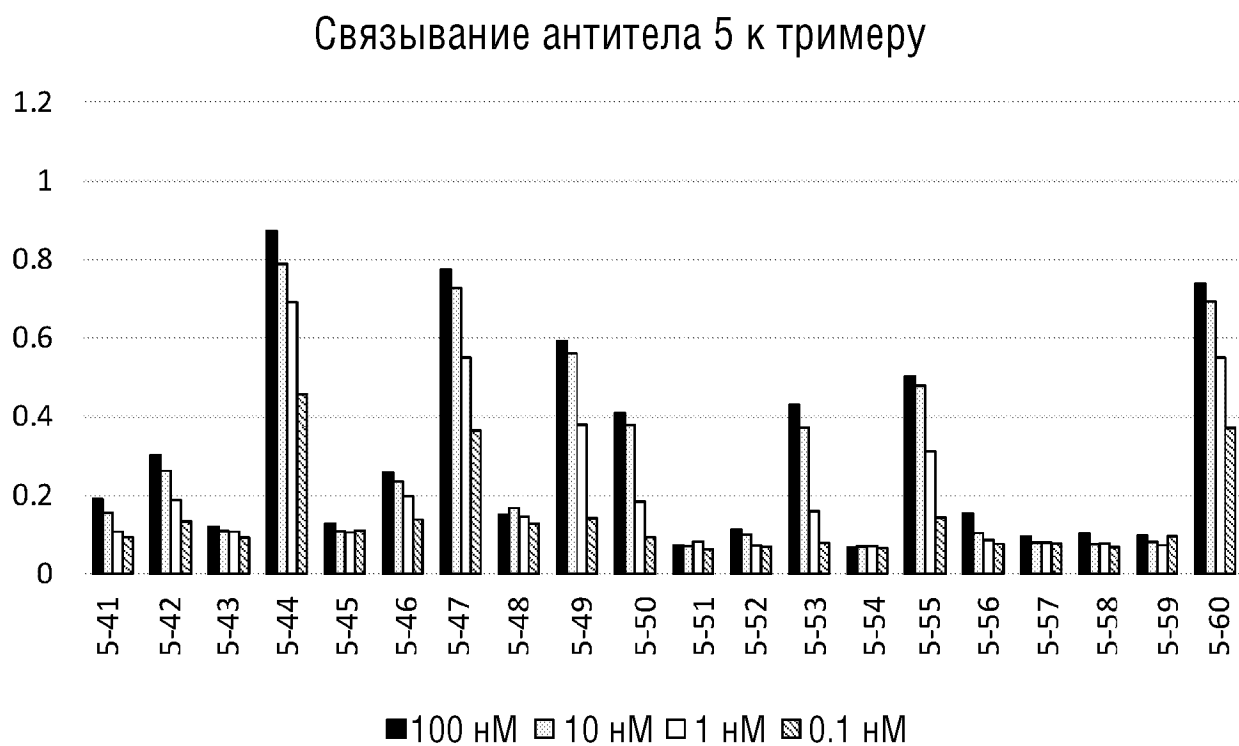
Связывание антитела 5 к тримеру



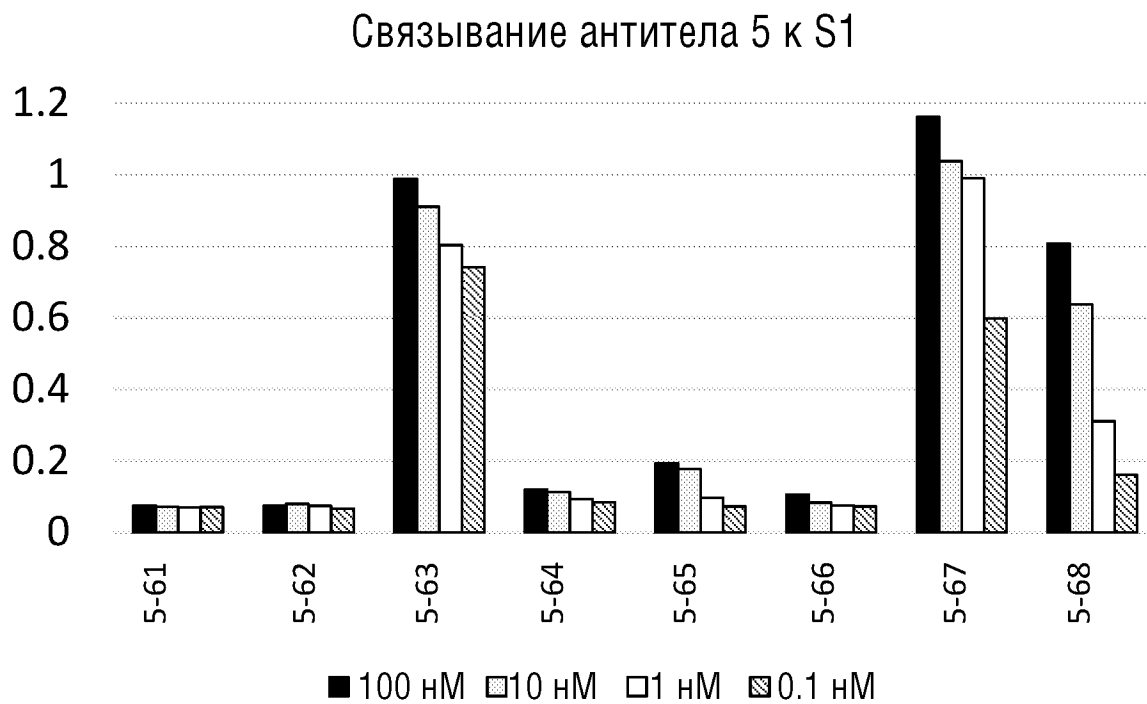
ФИГ.25Е



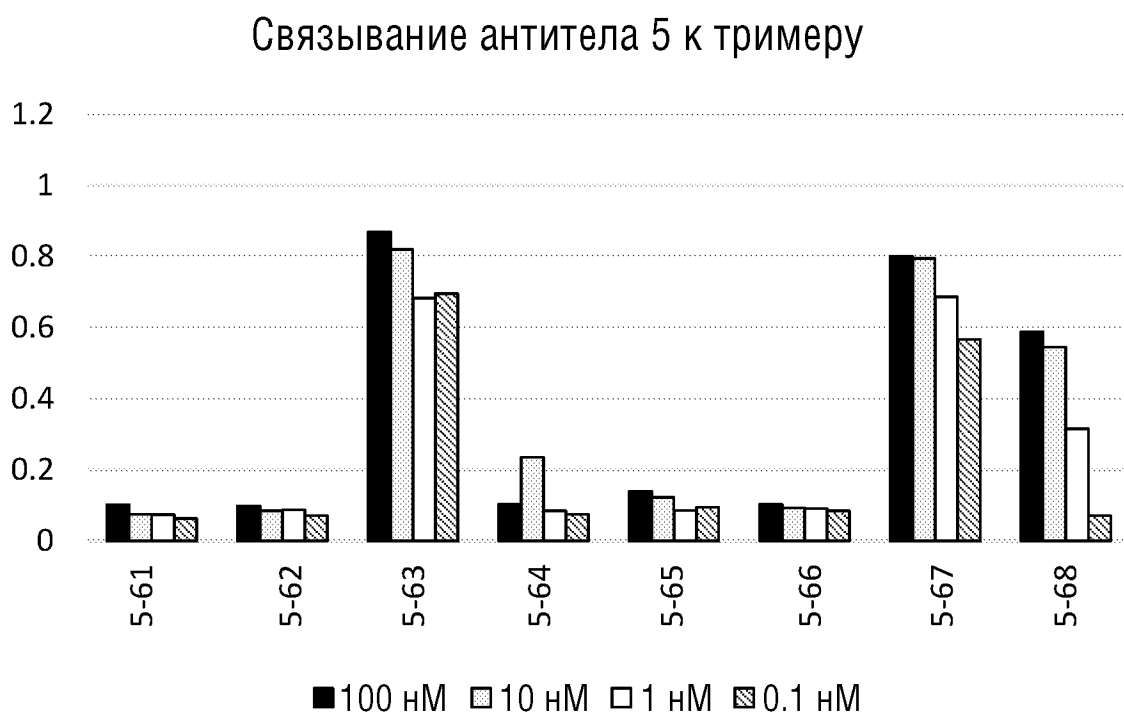
ФИГ.25F



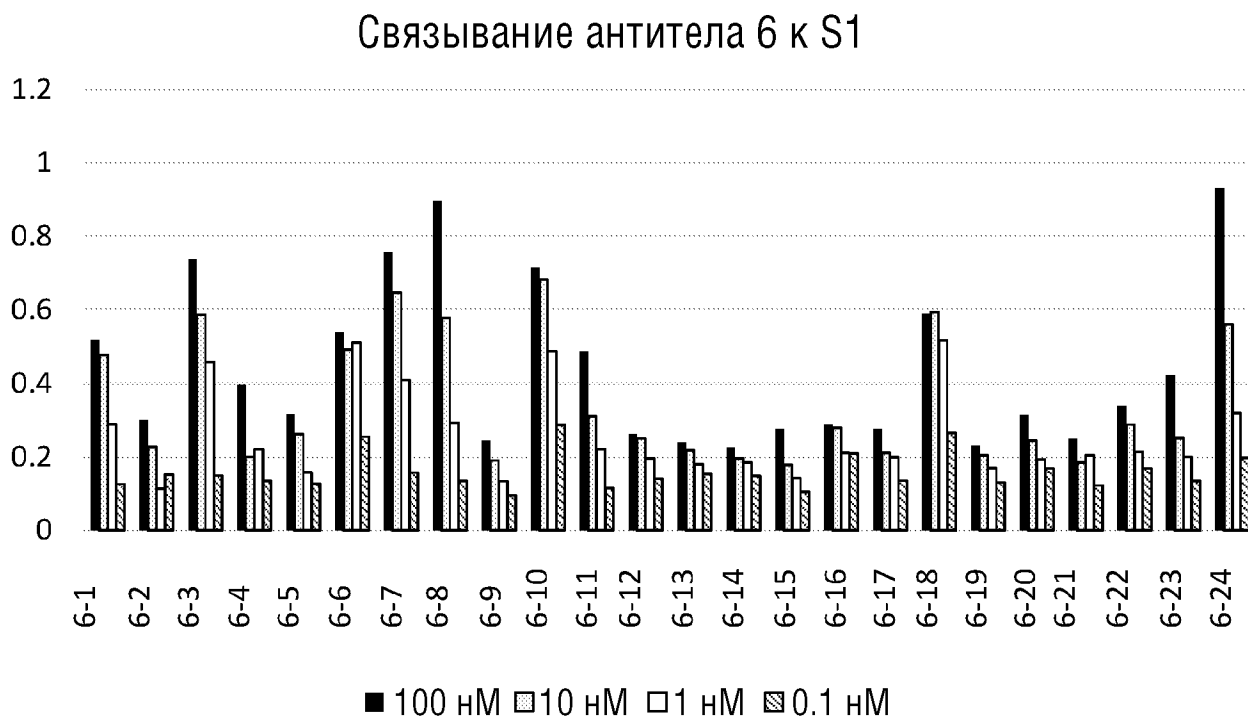
ФИГ.25G



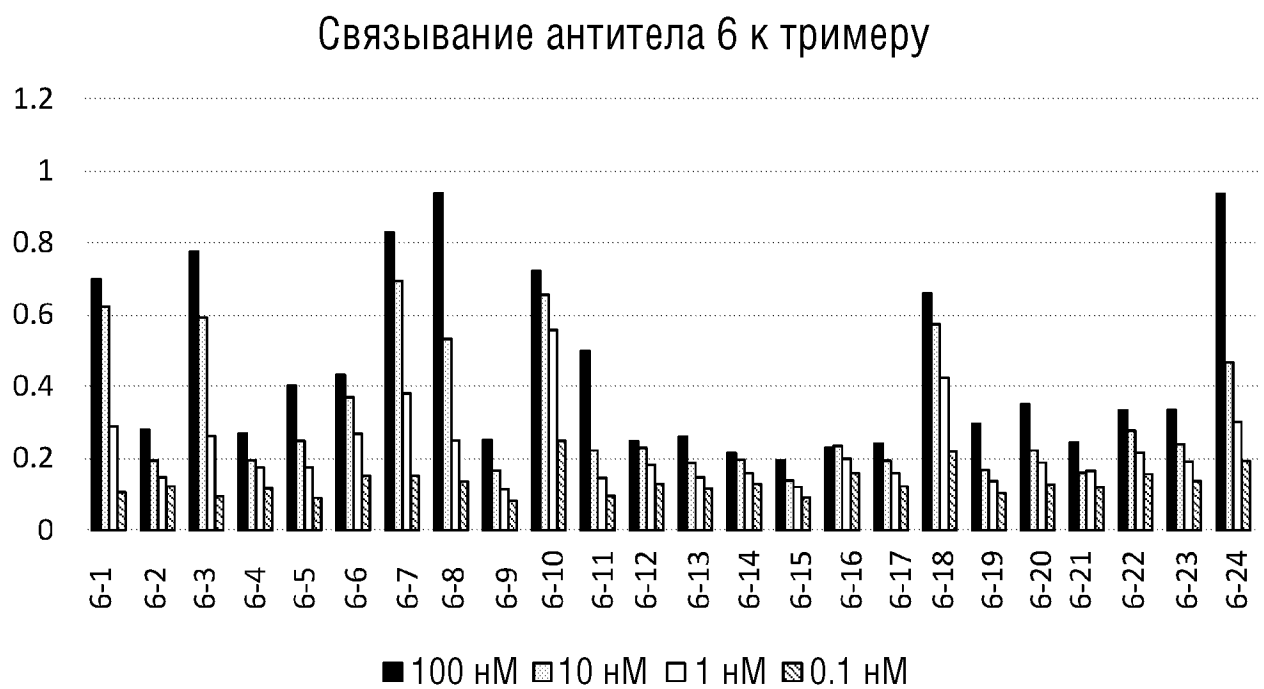
ФИГ.25H



ФИГ.26А

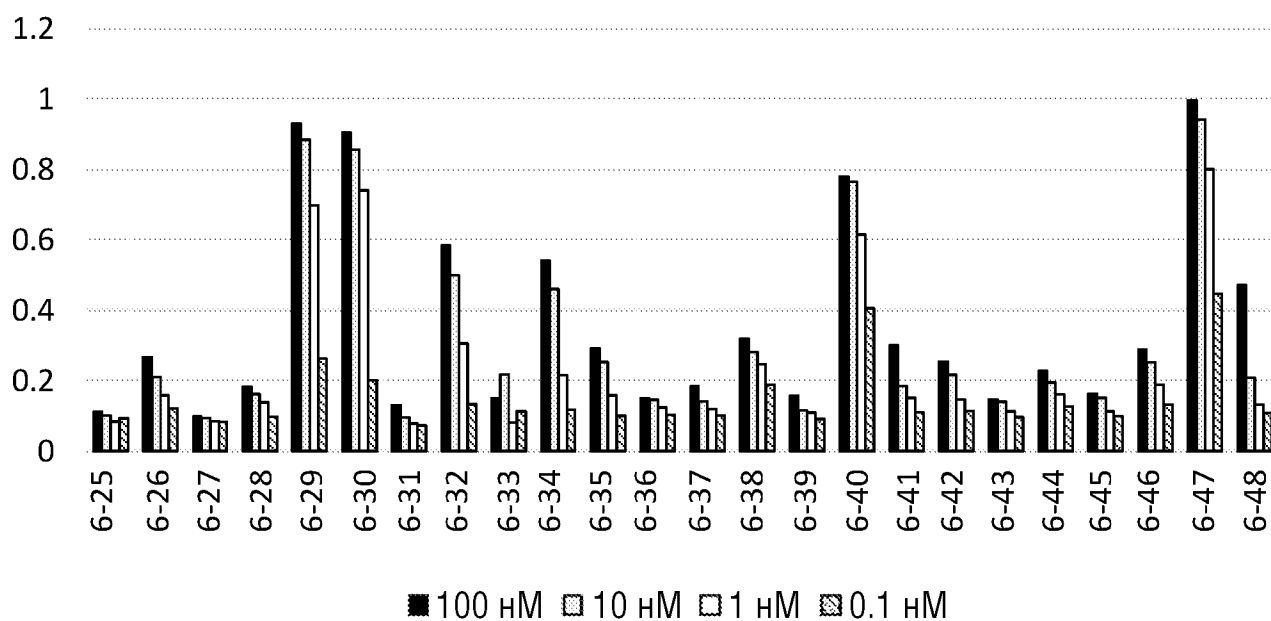


ФИГ.26В



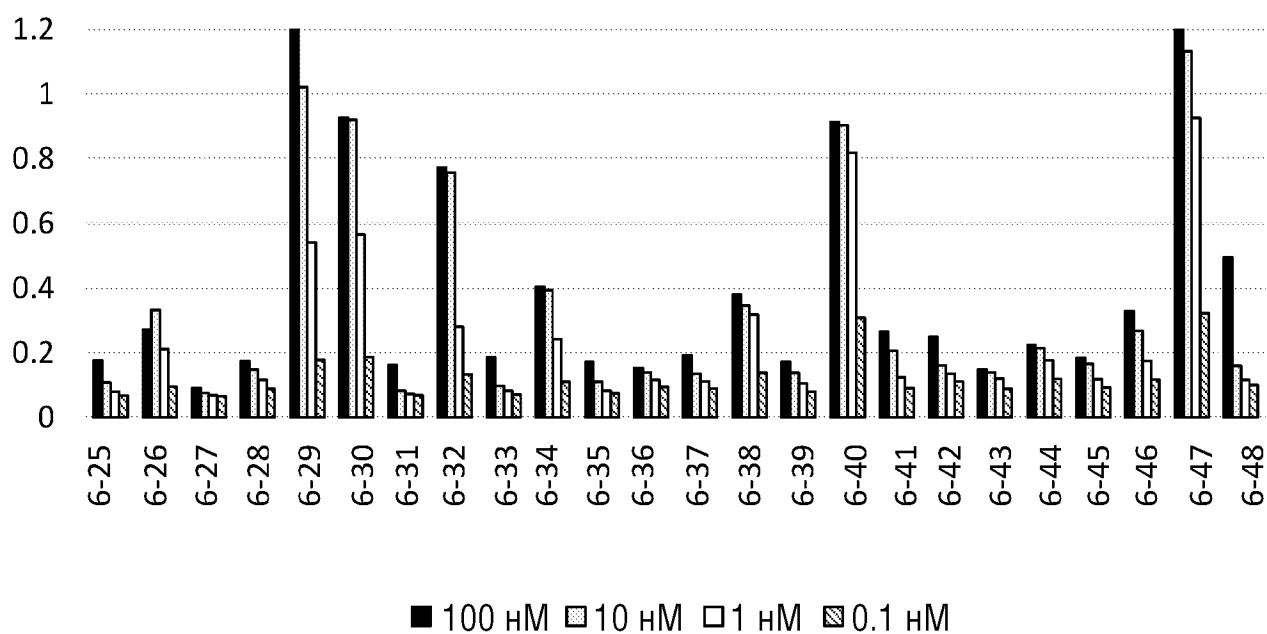
ФИГ.26С

Связывание антитела 6 к S1



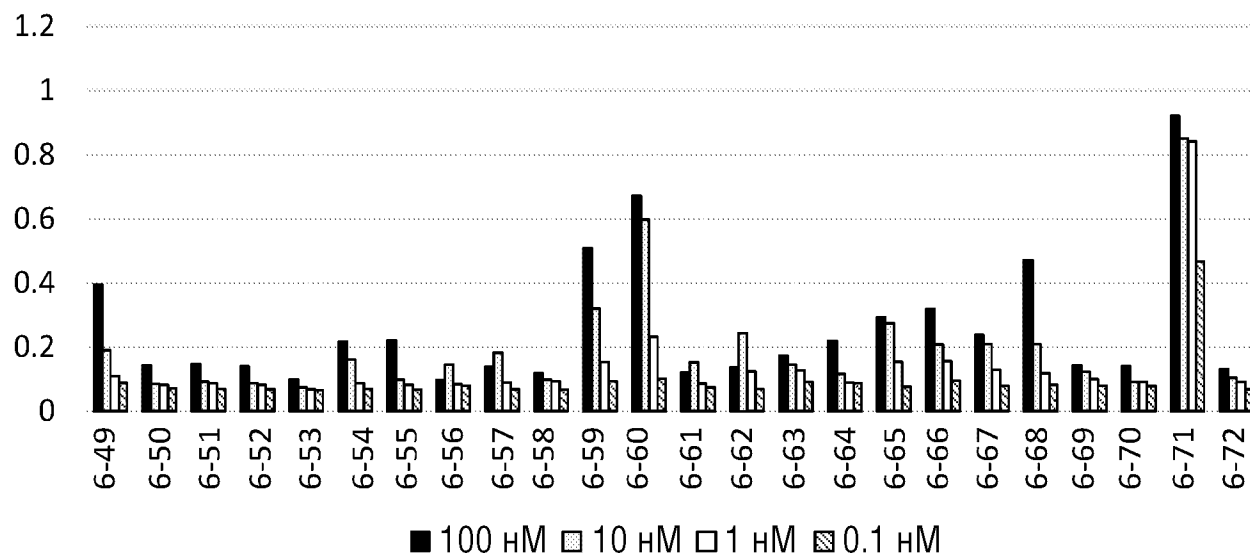
ФИГ.26D

Связывание антитела 6 к тримеру



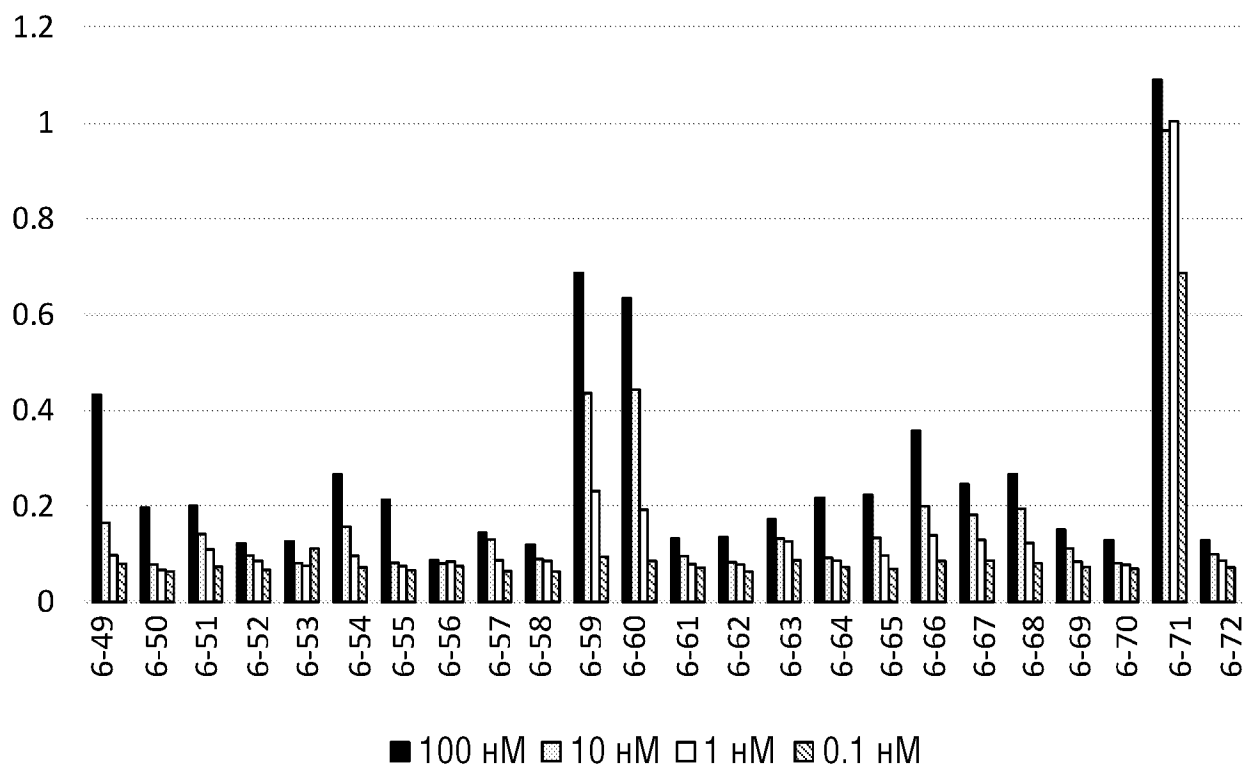
ФИГ.26Е

Связывание антитела 6 к S1

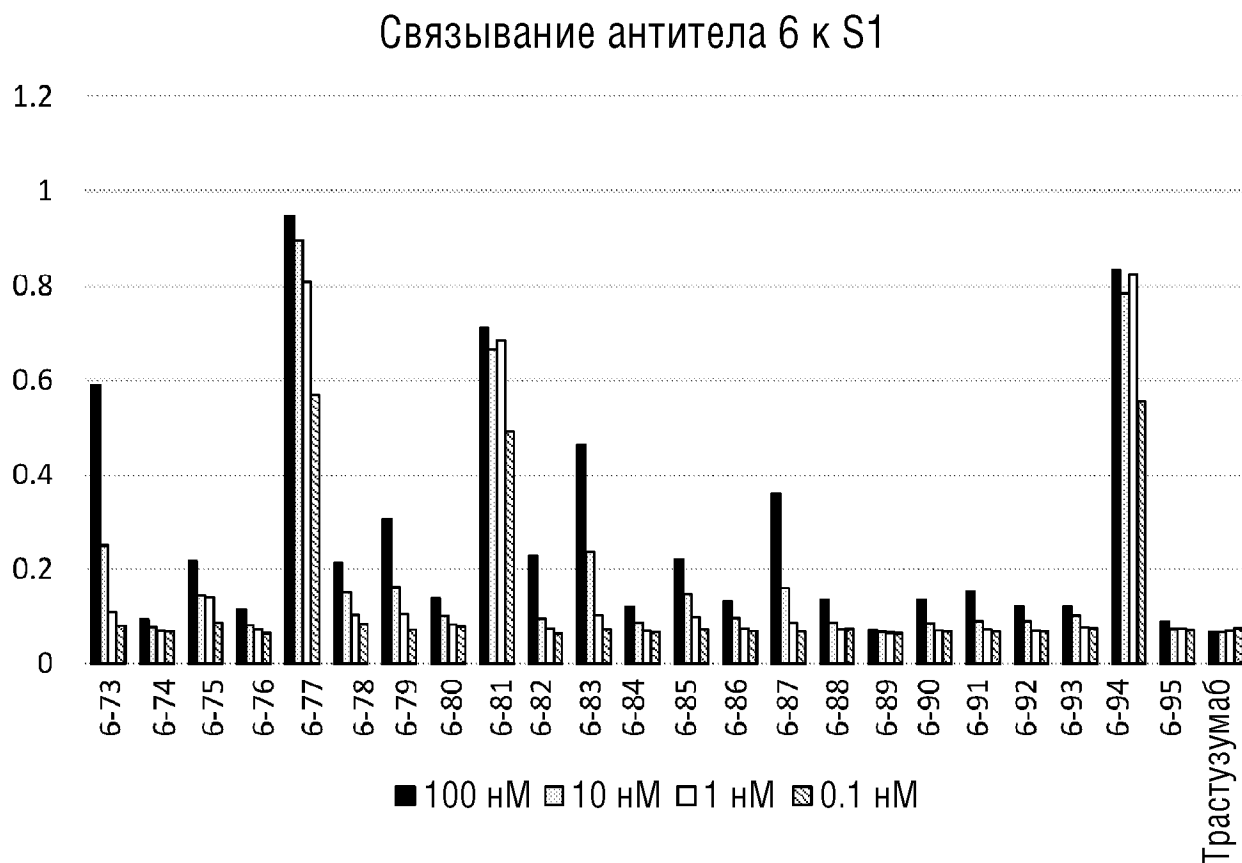


ФИГ.26F

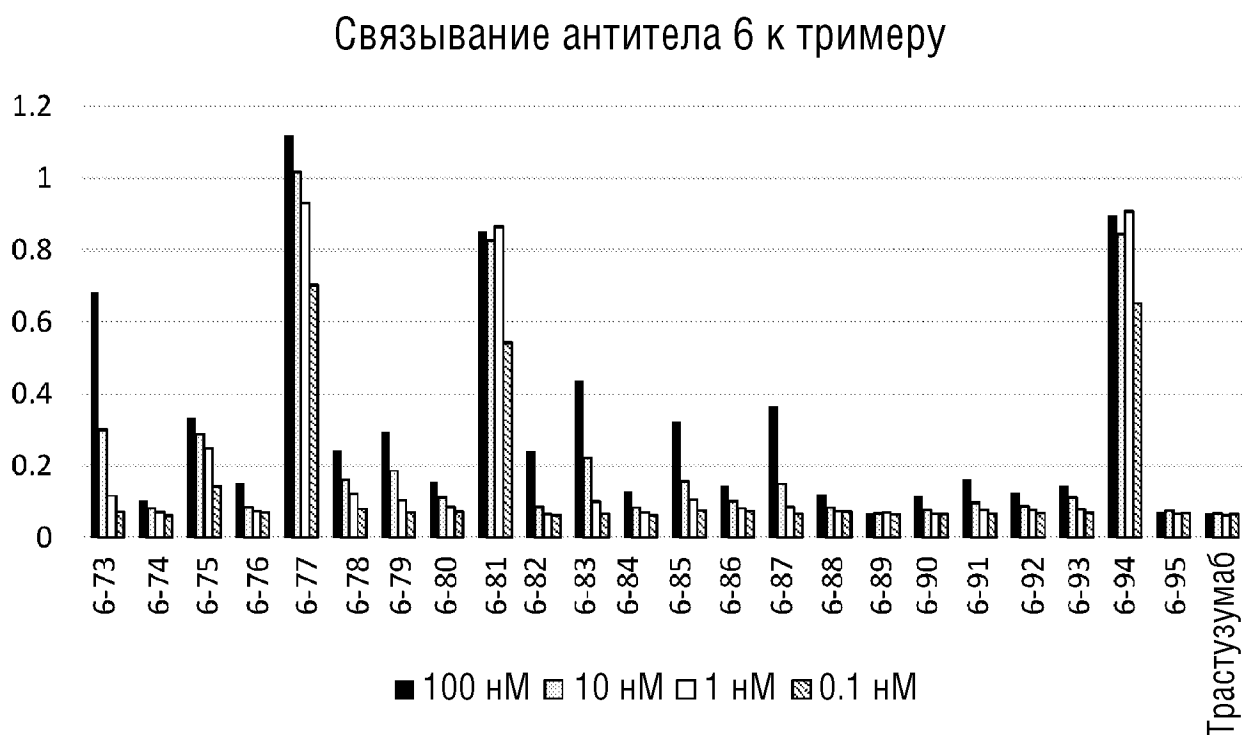
Связывание антитела 6 к тримеру



ФИГ.26G

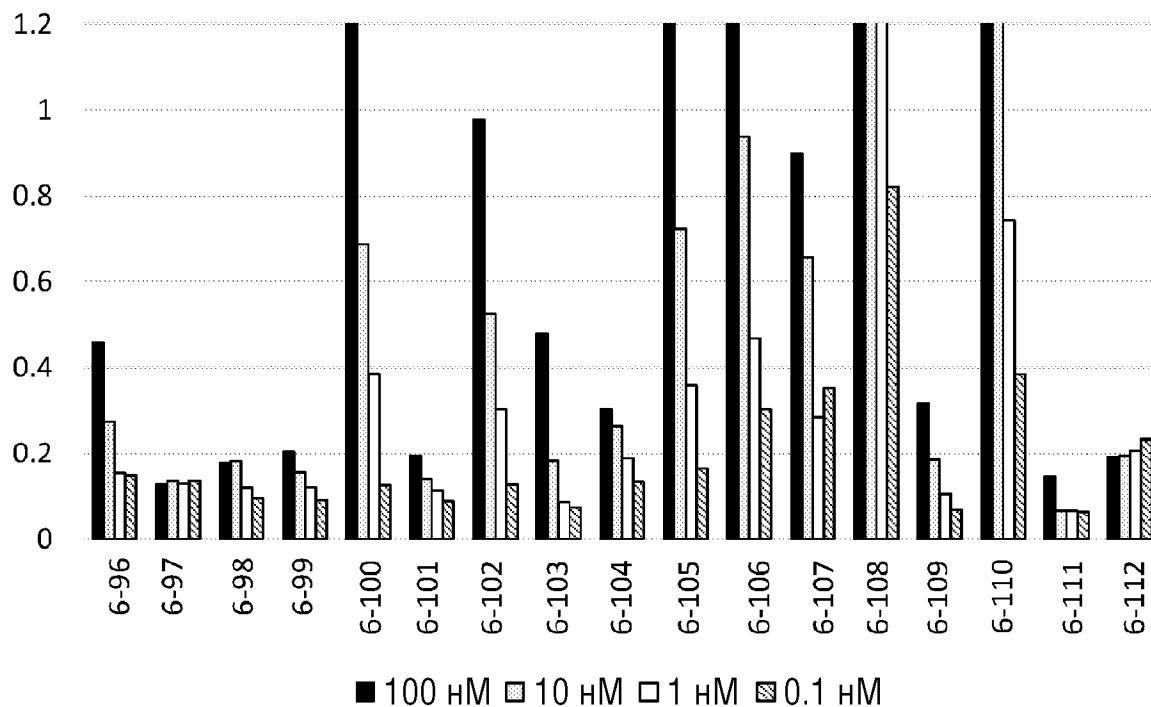


ФИГ.26H



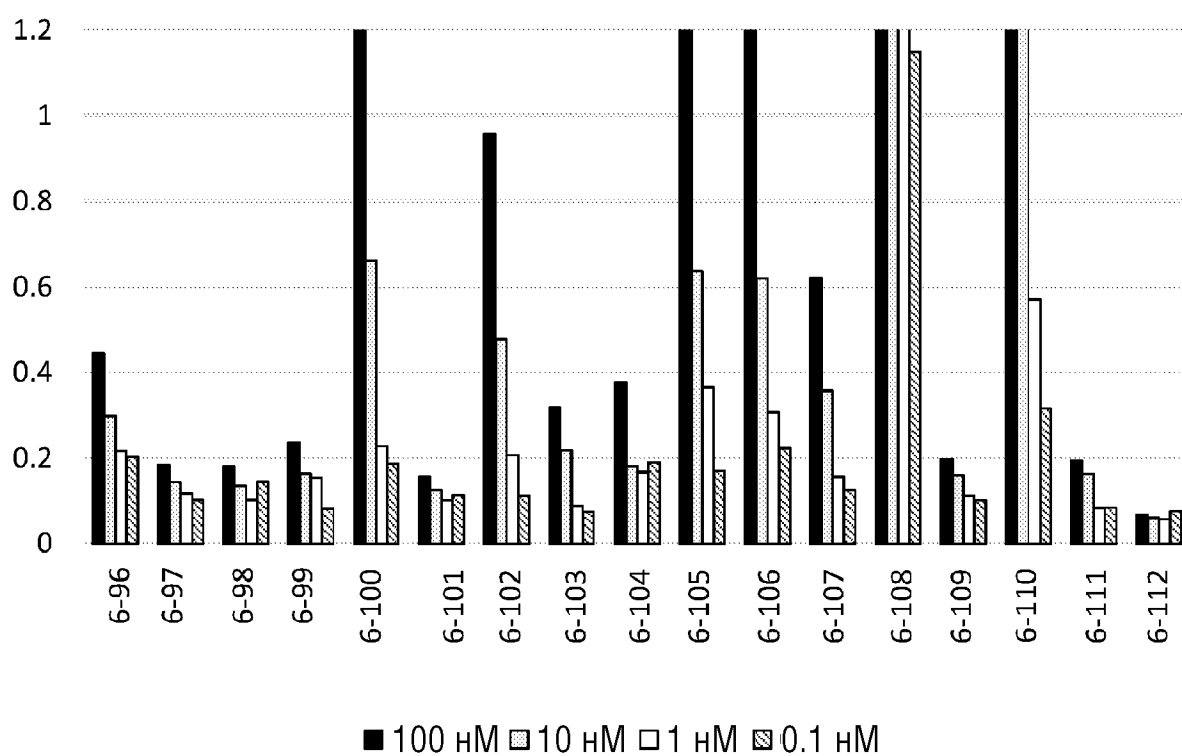
ФИГ.26I

Связывание антитела 6 к S1



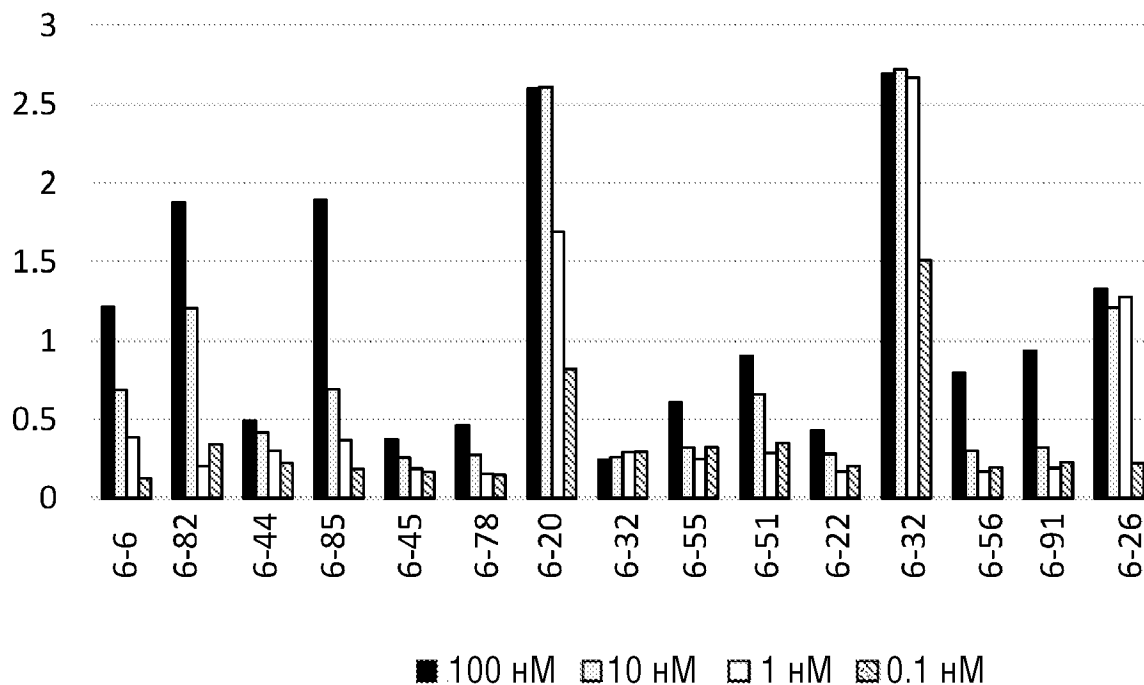
ФИГ.26J

Связывание антитела 6 к тримеру



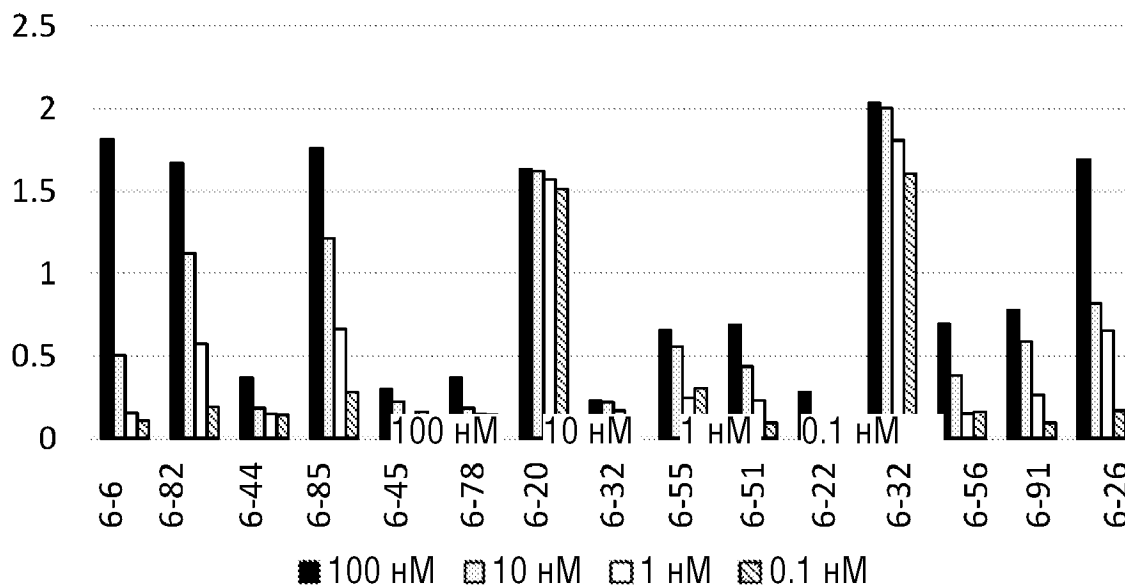
ФИГ.27А

Связывание антитела 6 к S1



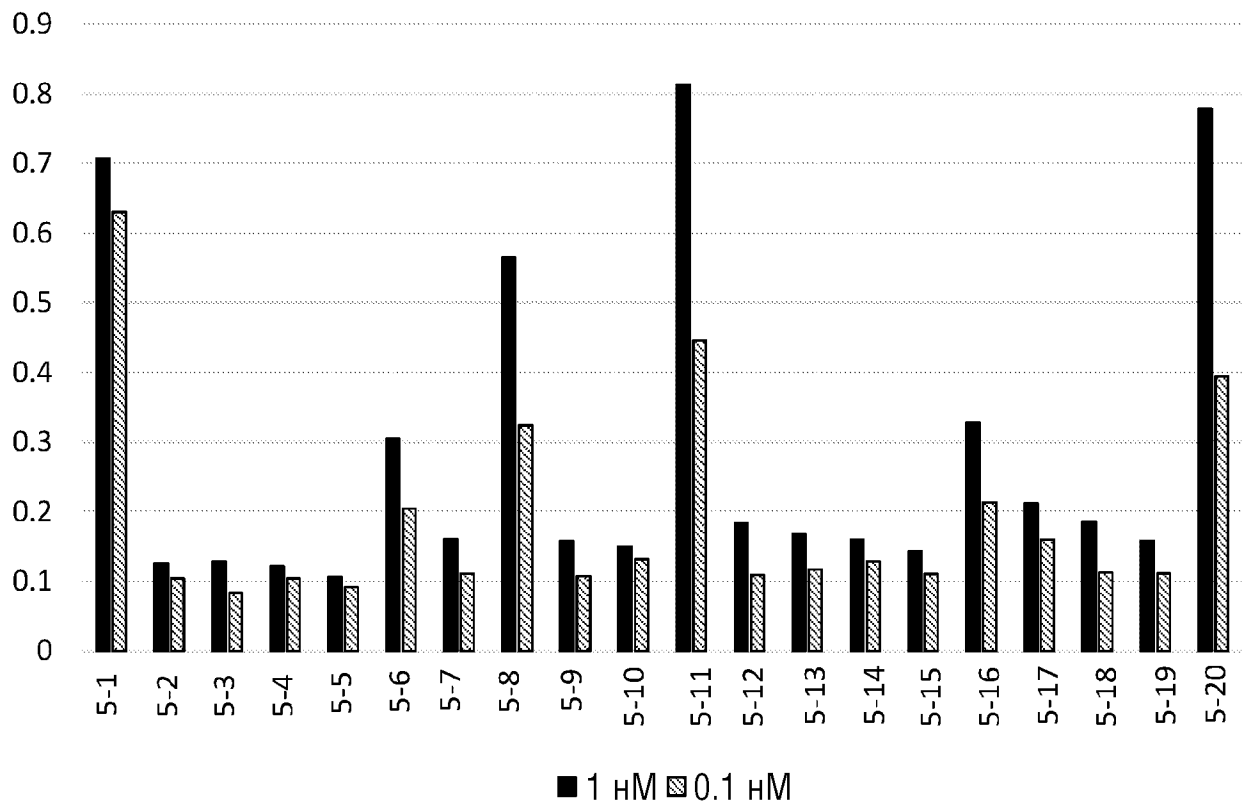
ФИГ.27В

Связывание антитела 6 к тримеру



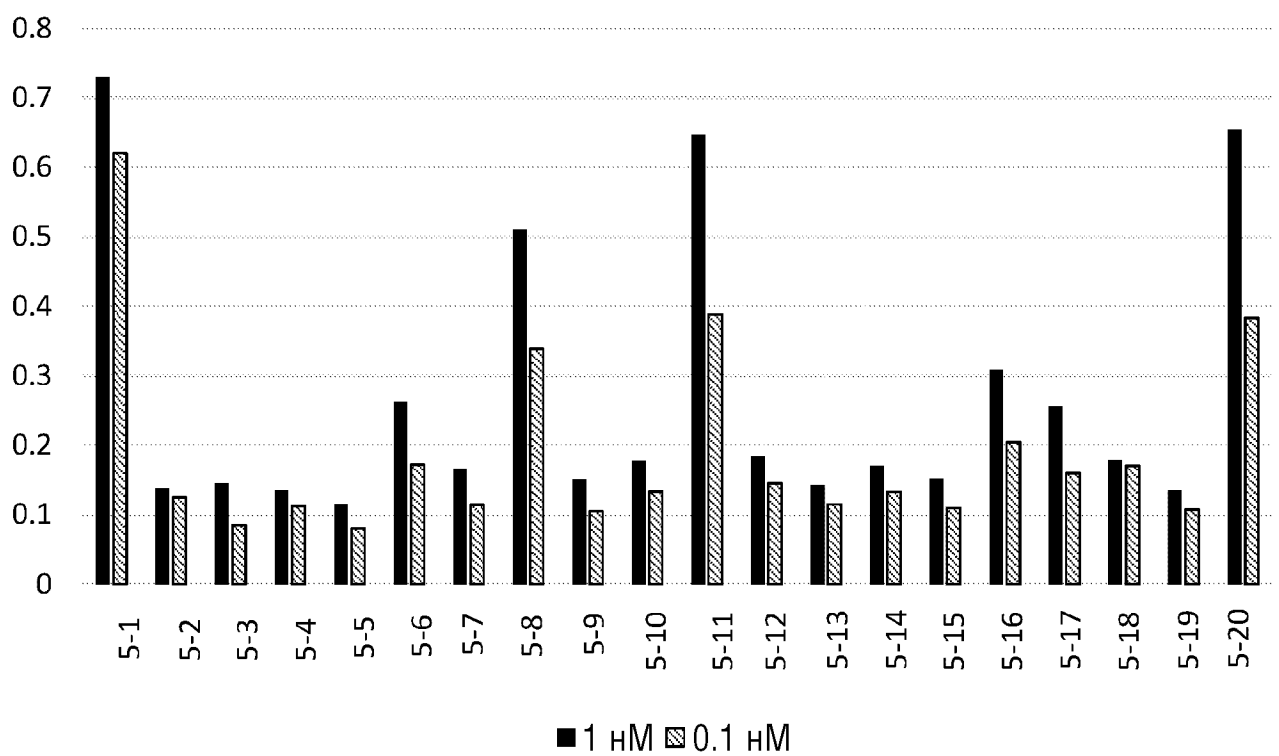
ФИГ.28А

Связывание антитела 5 к S1

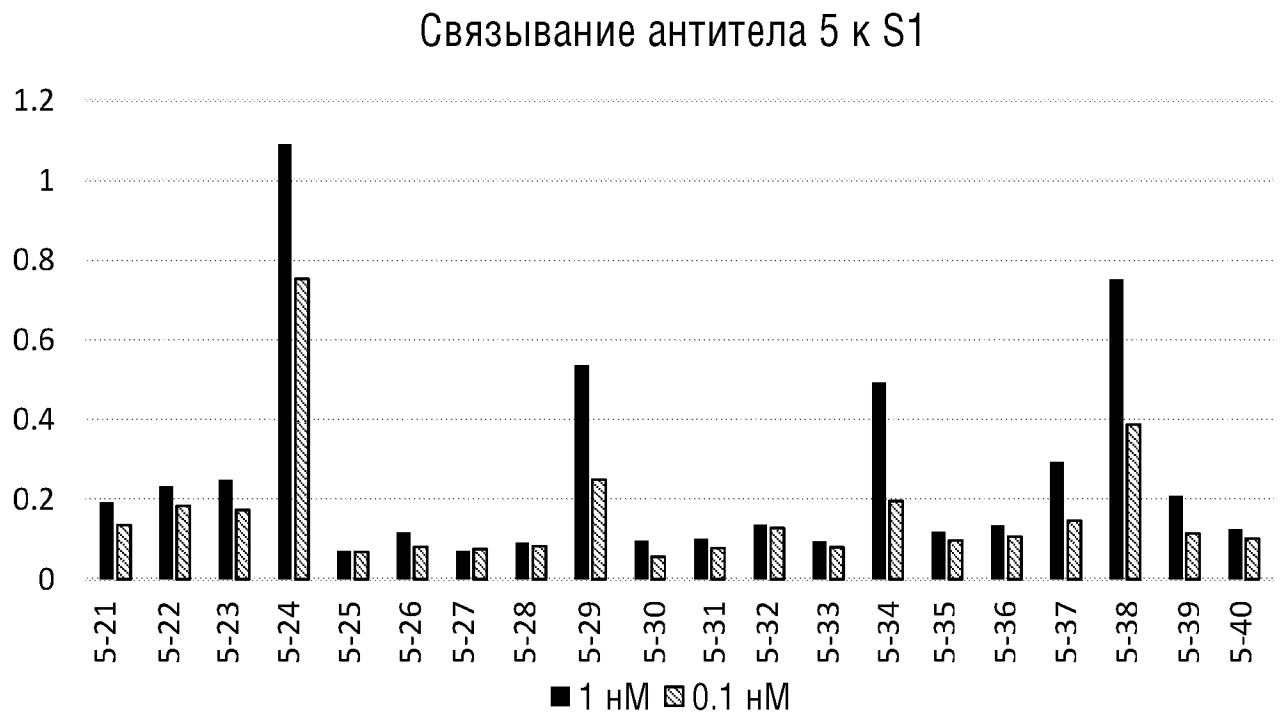


ФИГ.28В

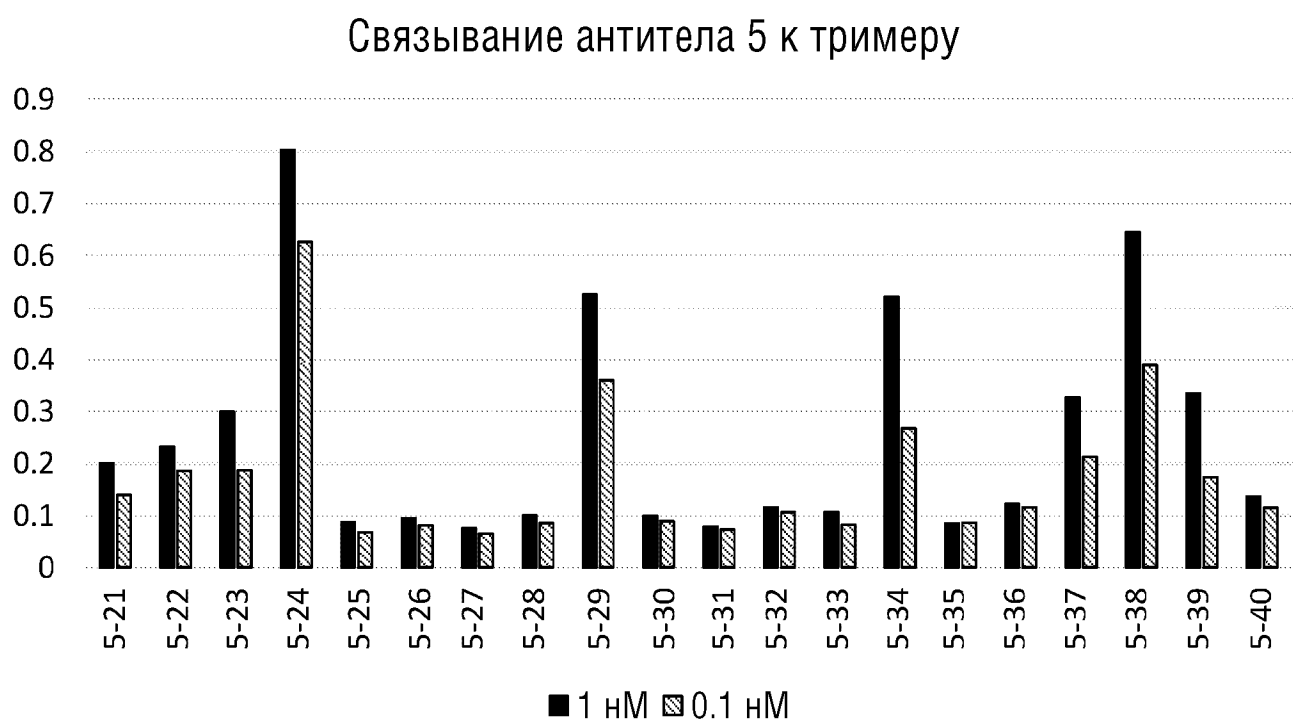
Связывание антитела 5 к тримеру



ФИГ.28С

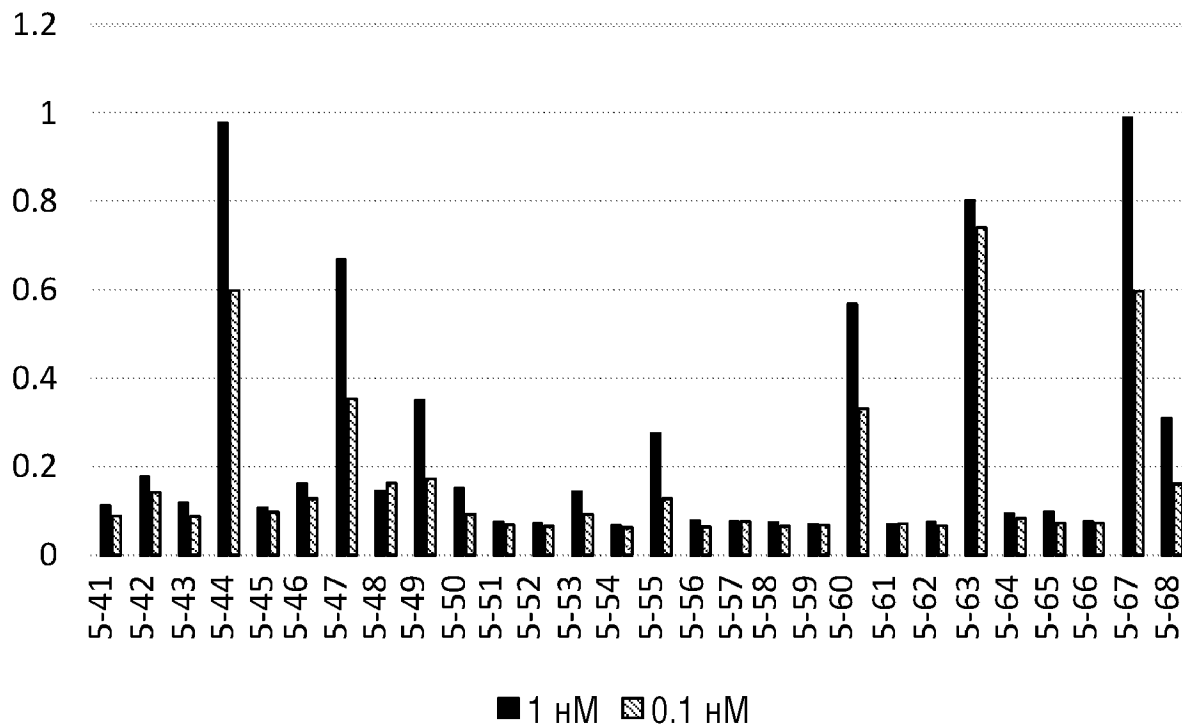


ФИГ.28D



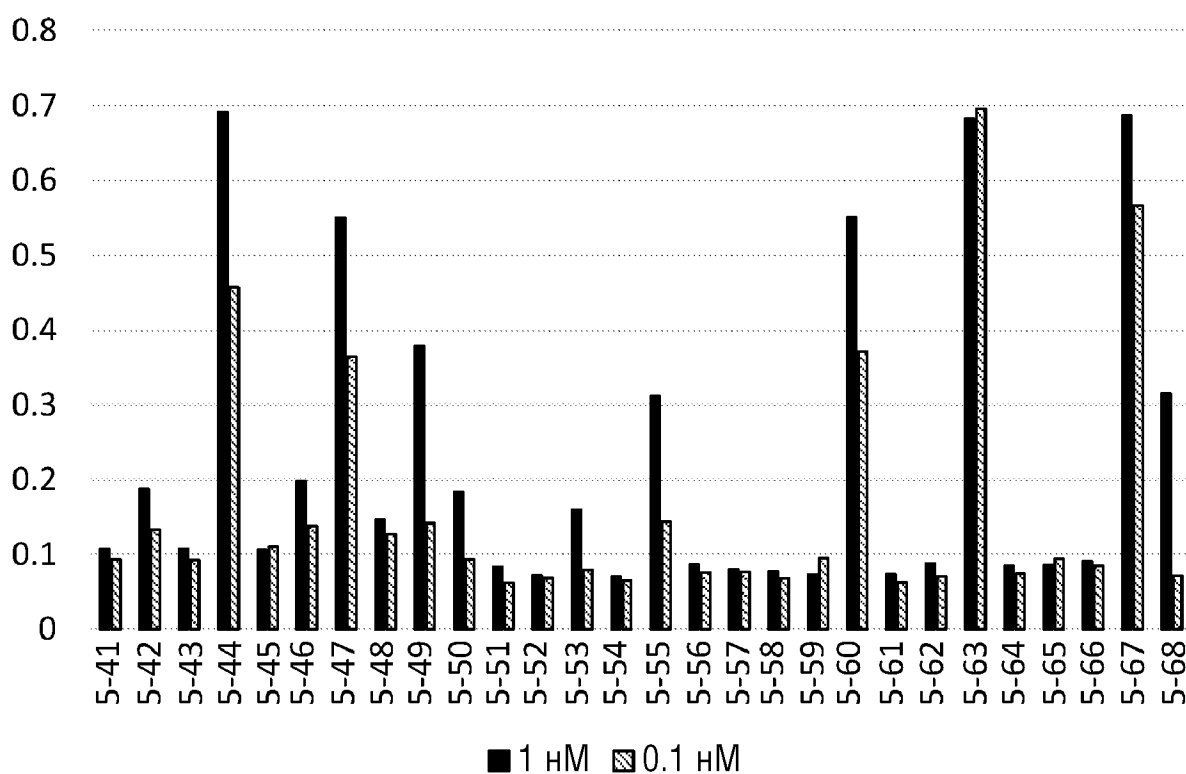
ФИГ.28Е

Связывание антитела 5 к S1



ФИГ.28F

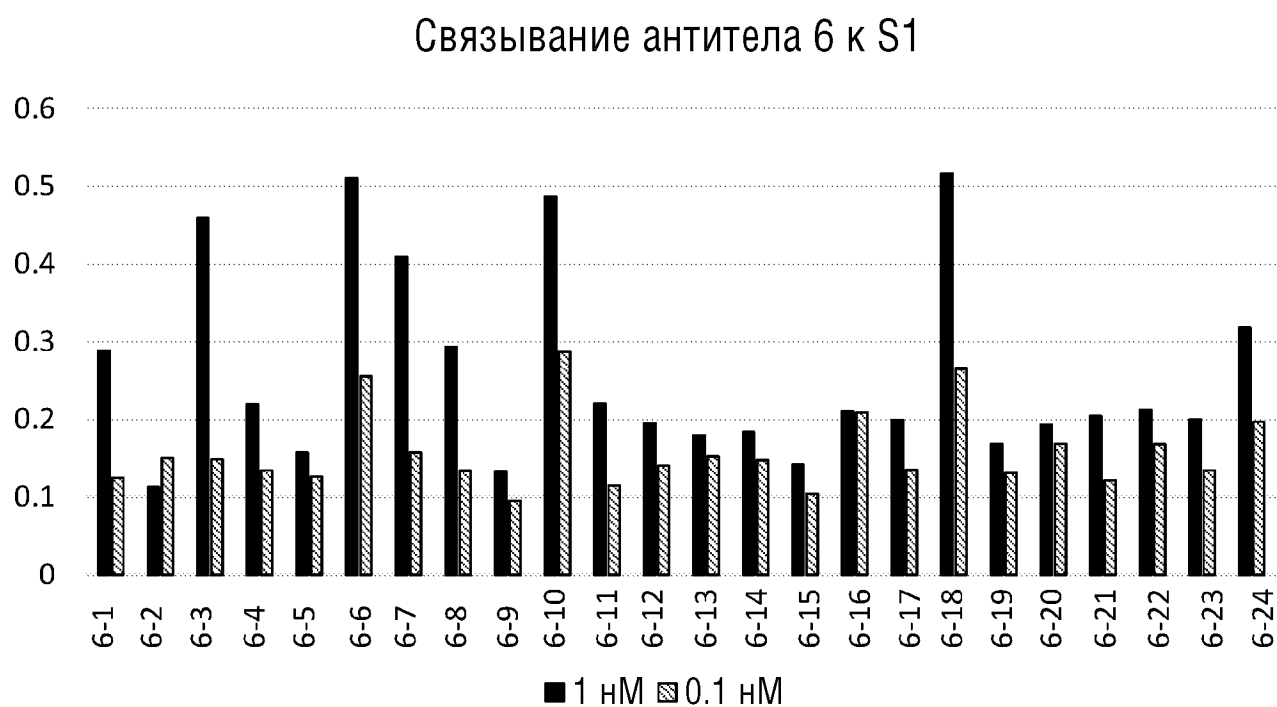
Связывание антитела 5 к тримеру



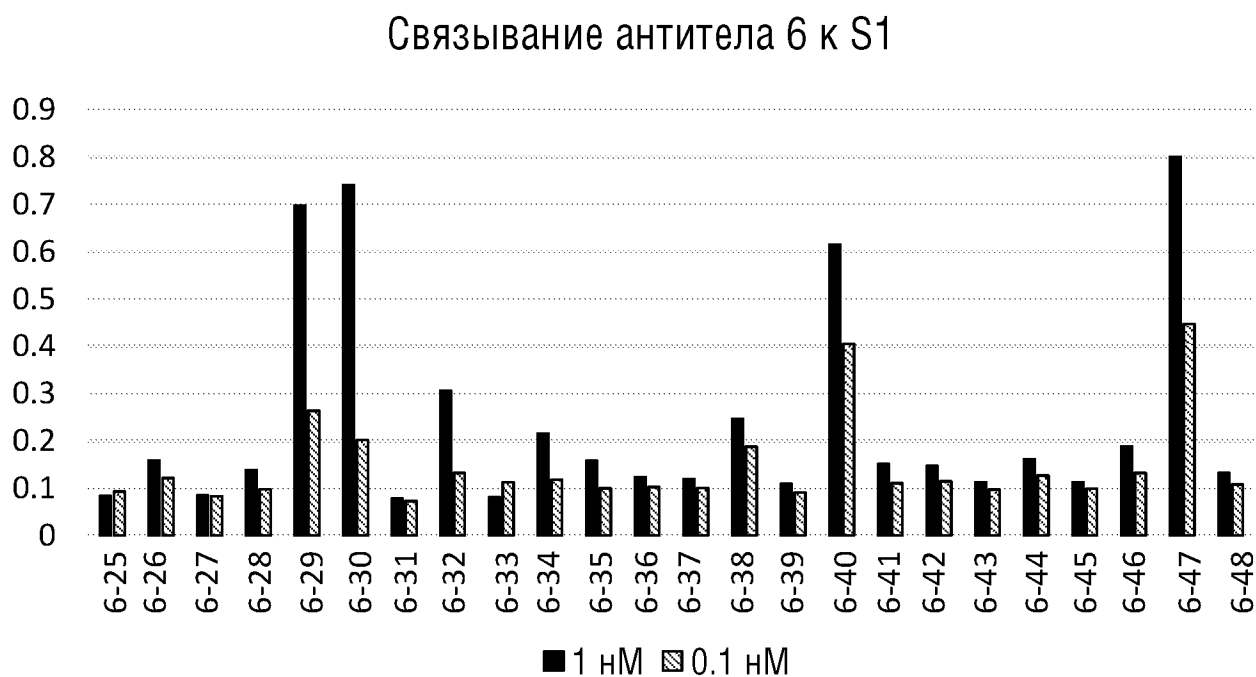
ФИГ.29А



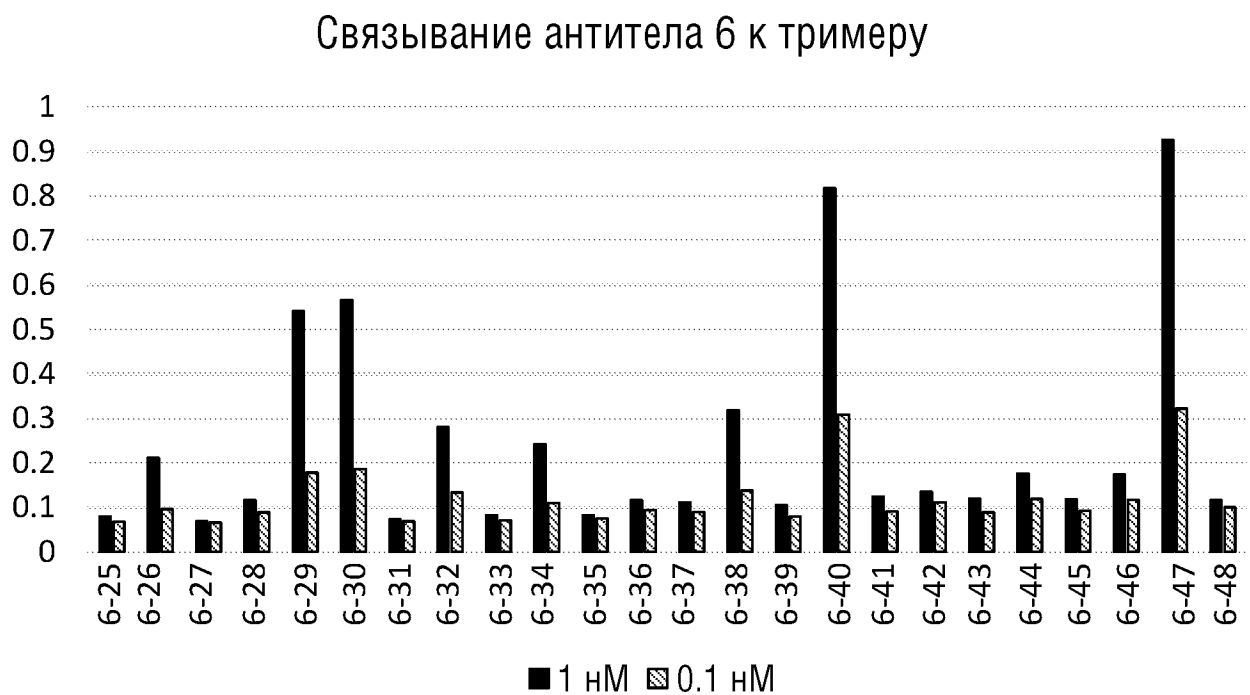
ФИГ.29В



ФИГ.29С

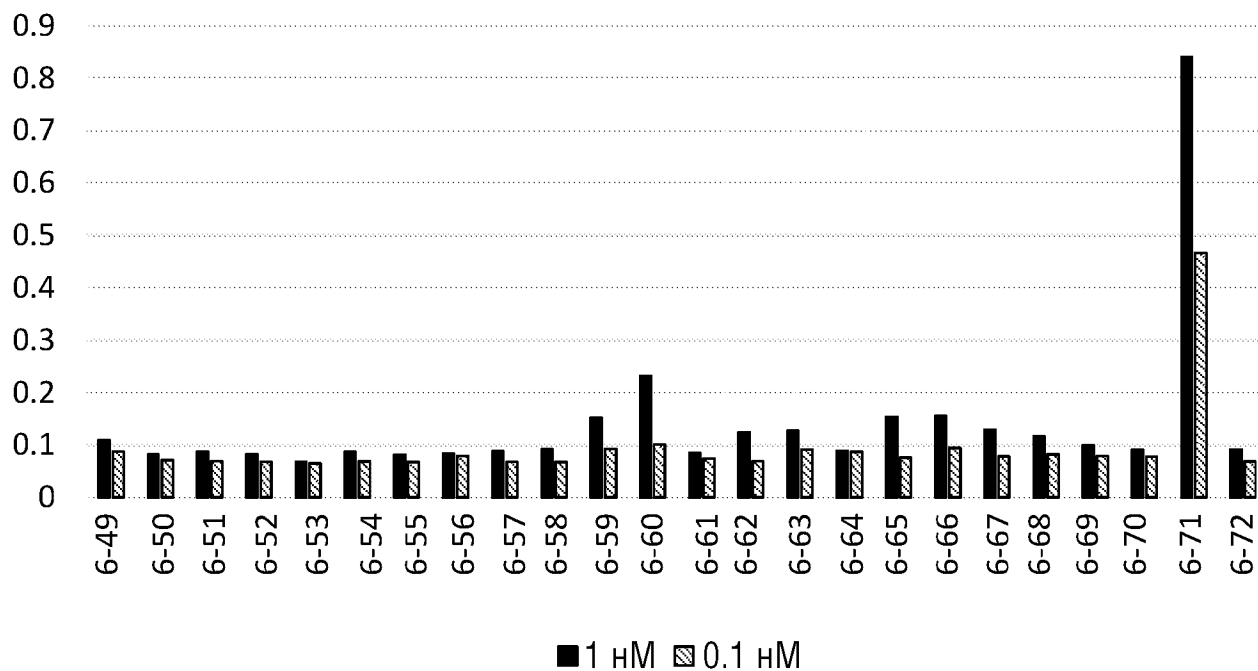


ФИГ.29D



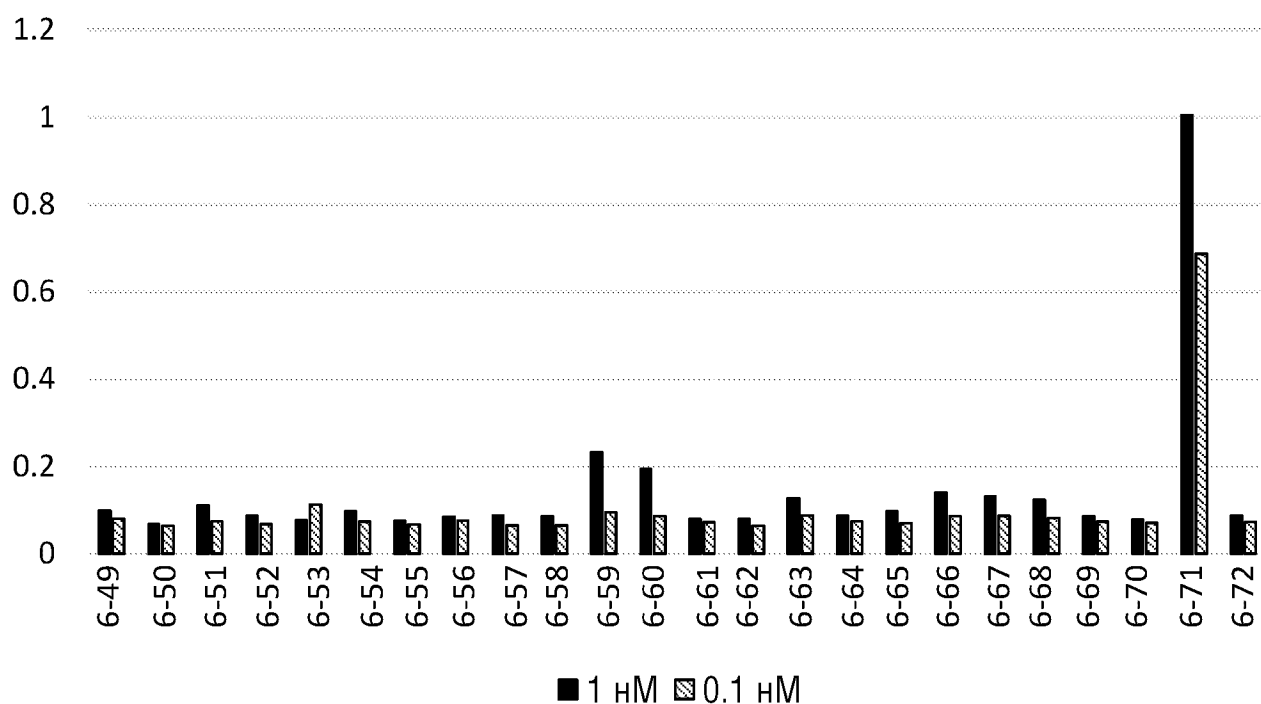
ФИГ.29Е

Связывание антитела 6 к S1

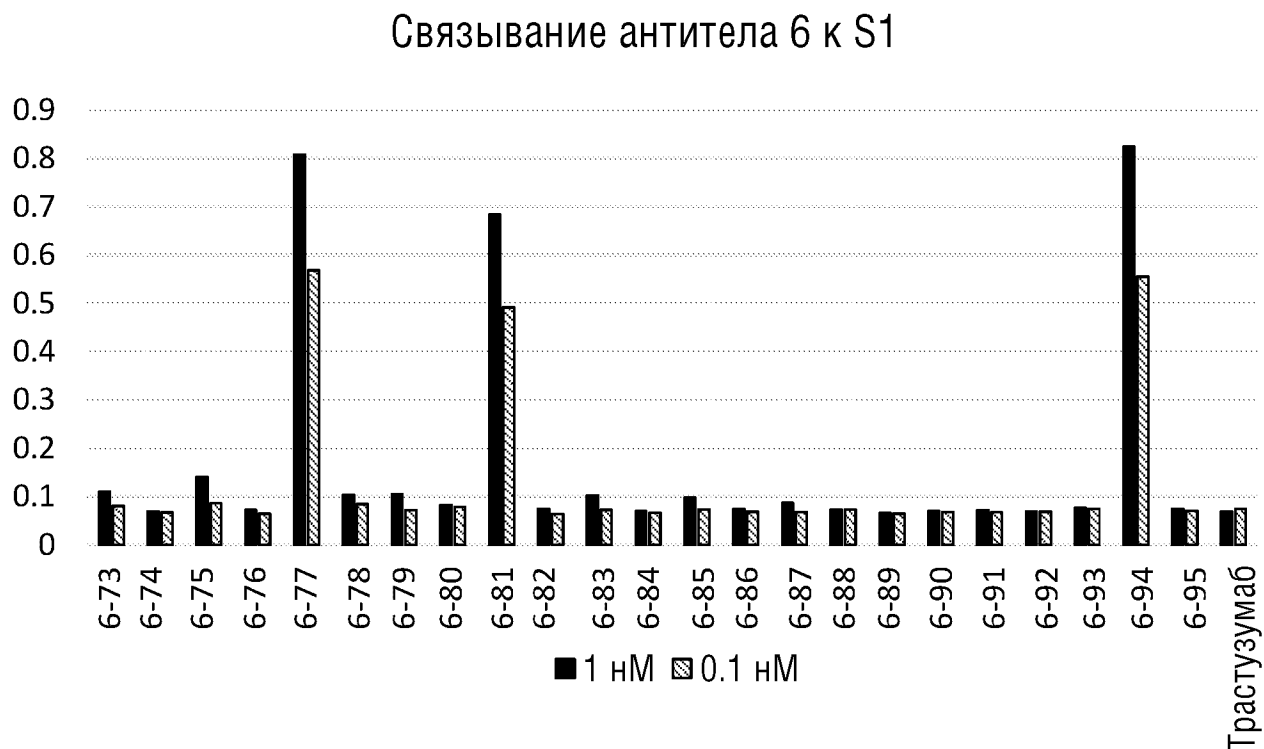


ФИГ.29F

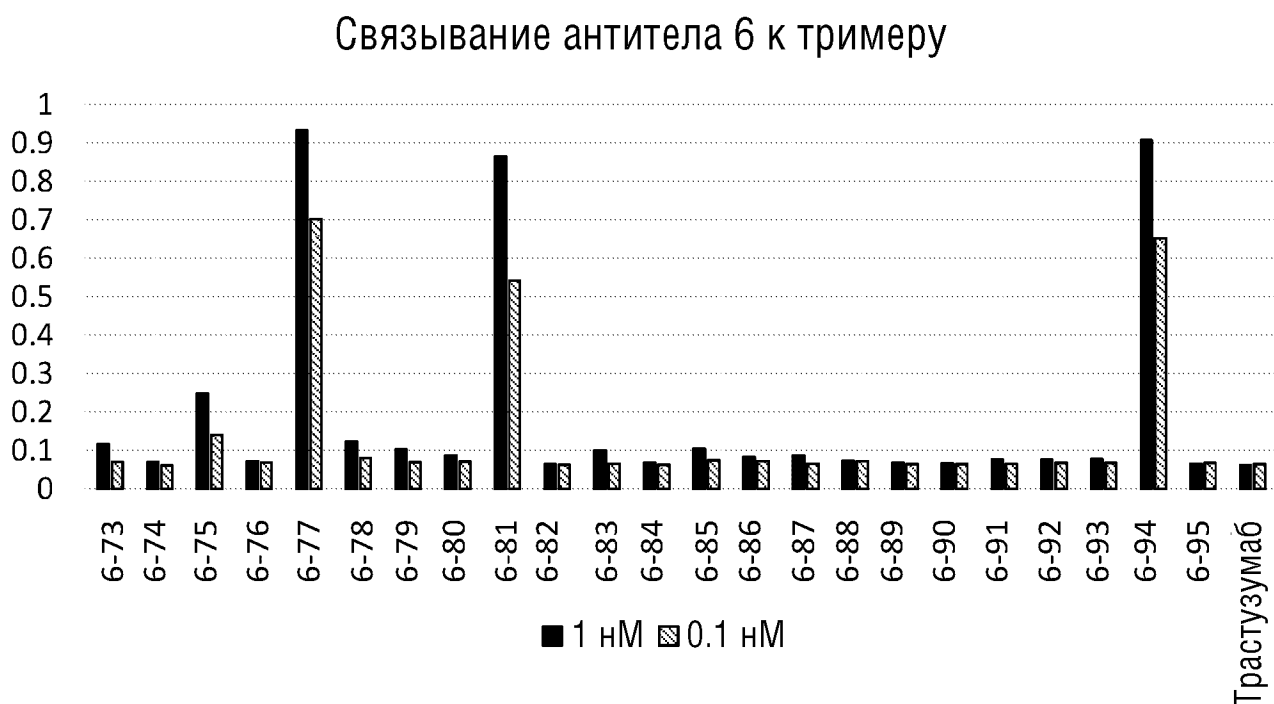
Связывание антитела 6 к тримеру



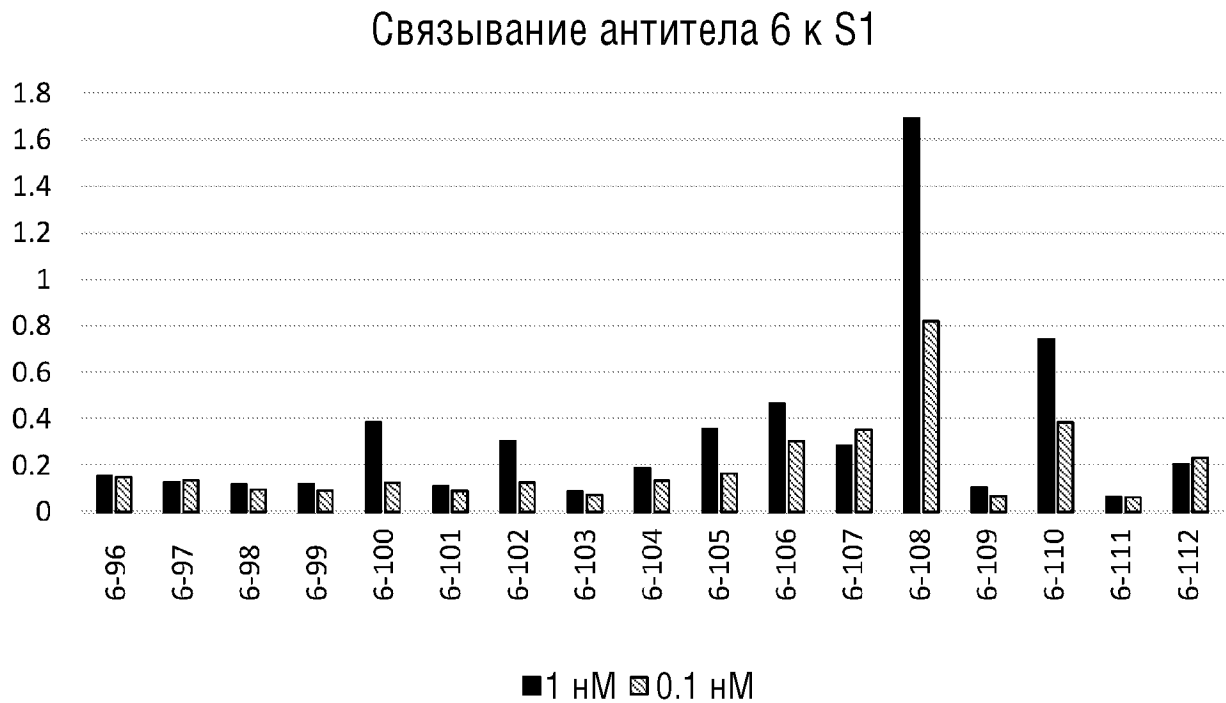
ФИГ.29G



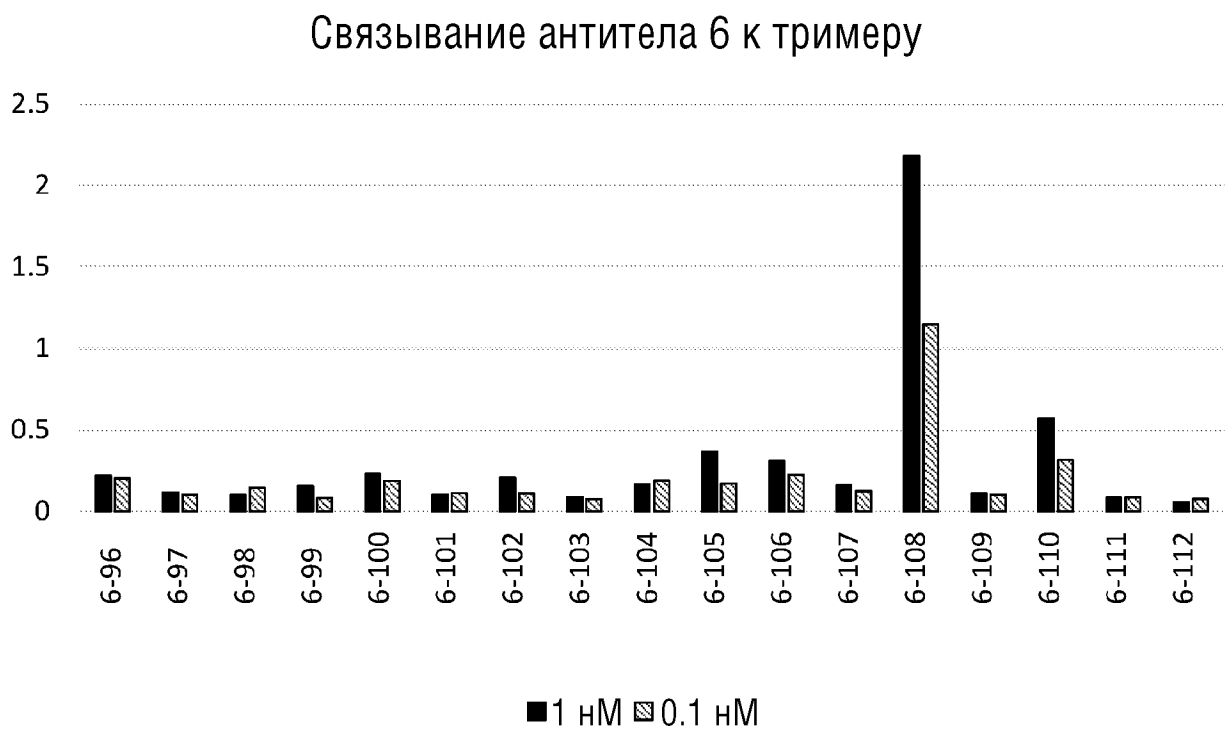
ФИГ.29H



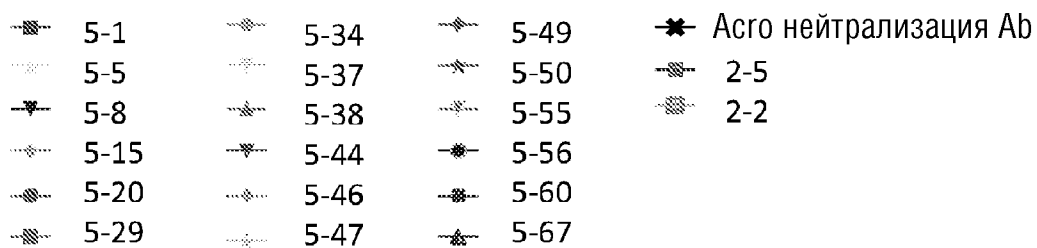
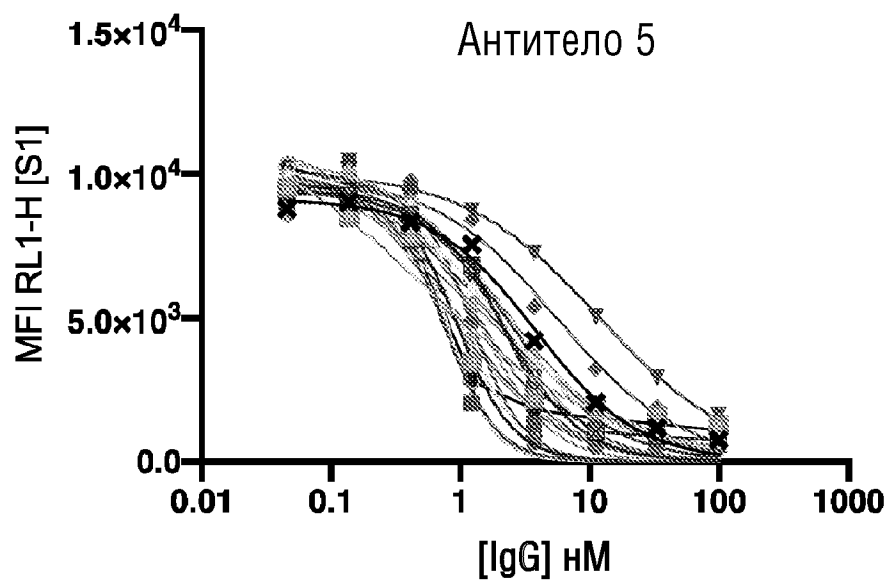
ФИГ.29I



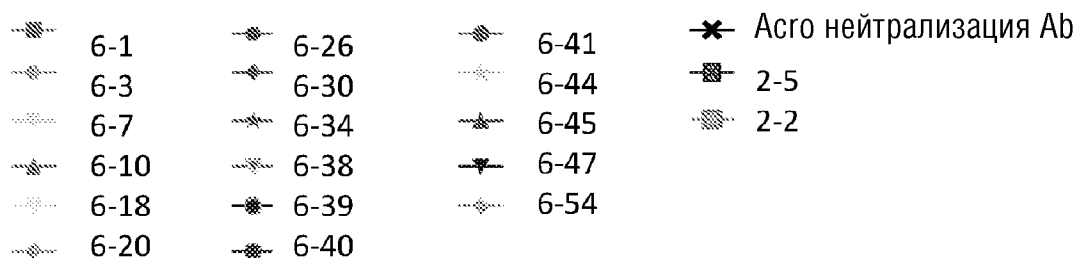
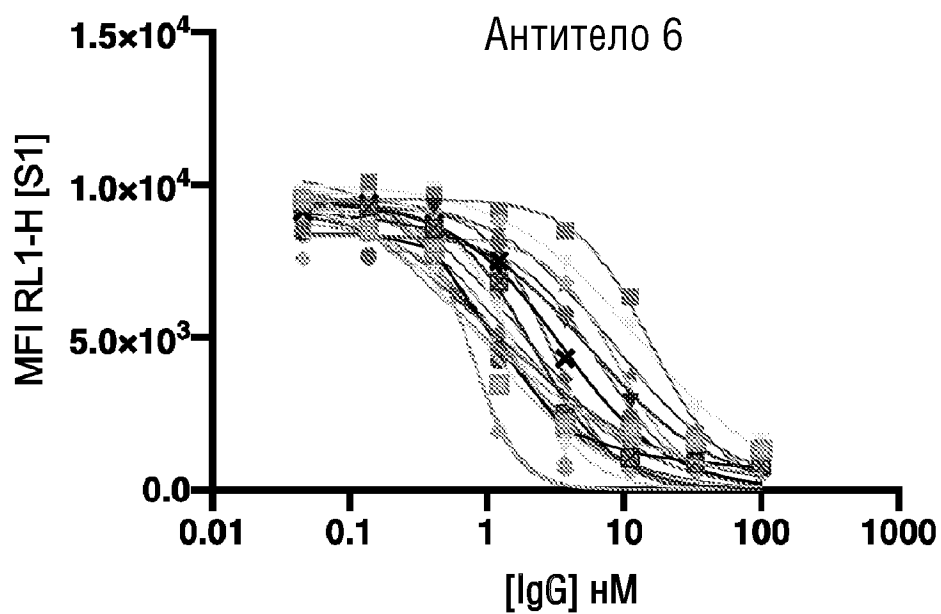
ФИГ.29J



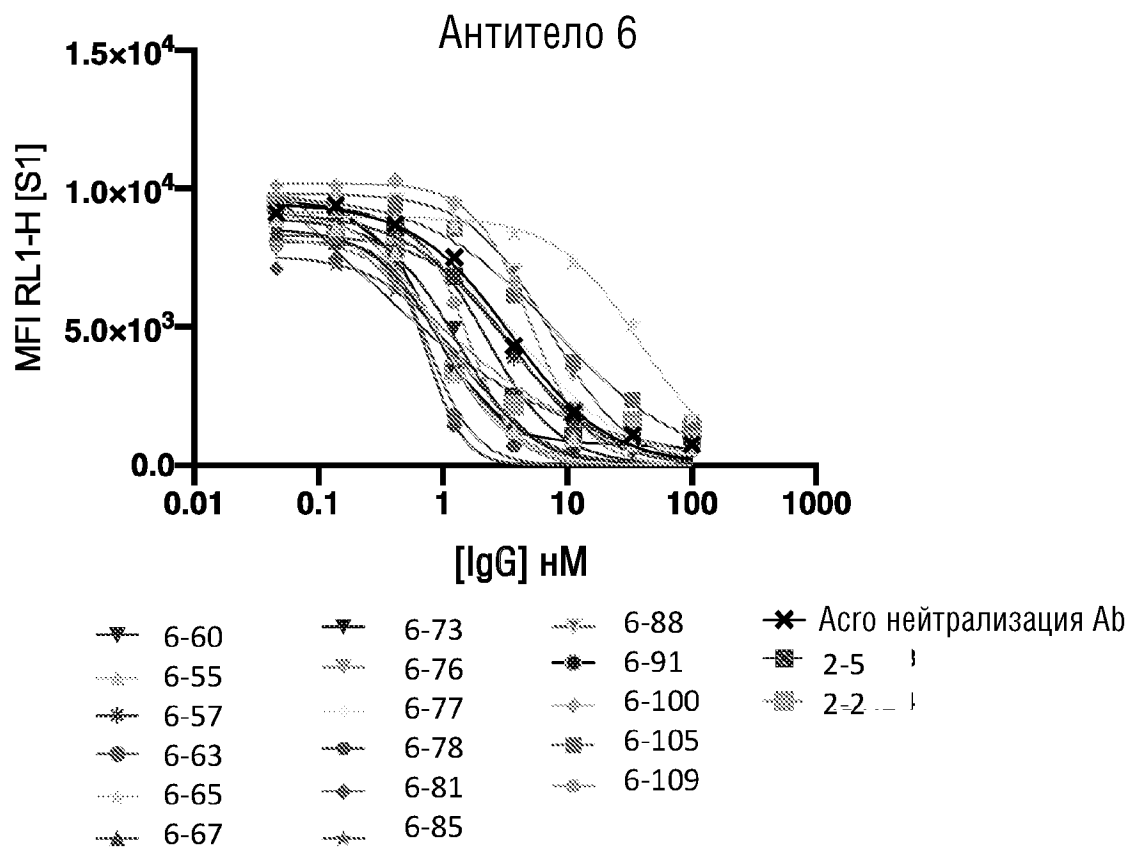
ФИГ.30А



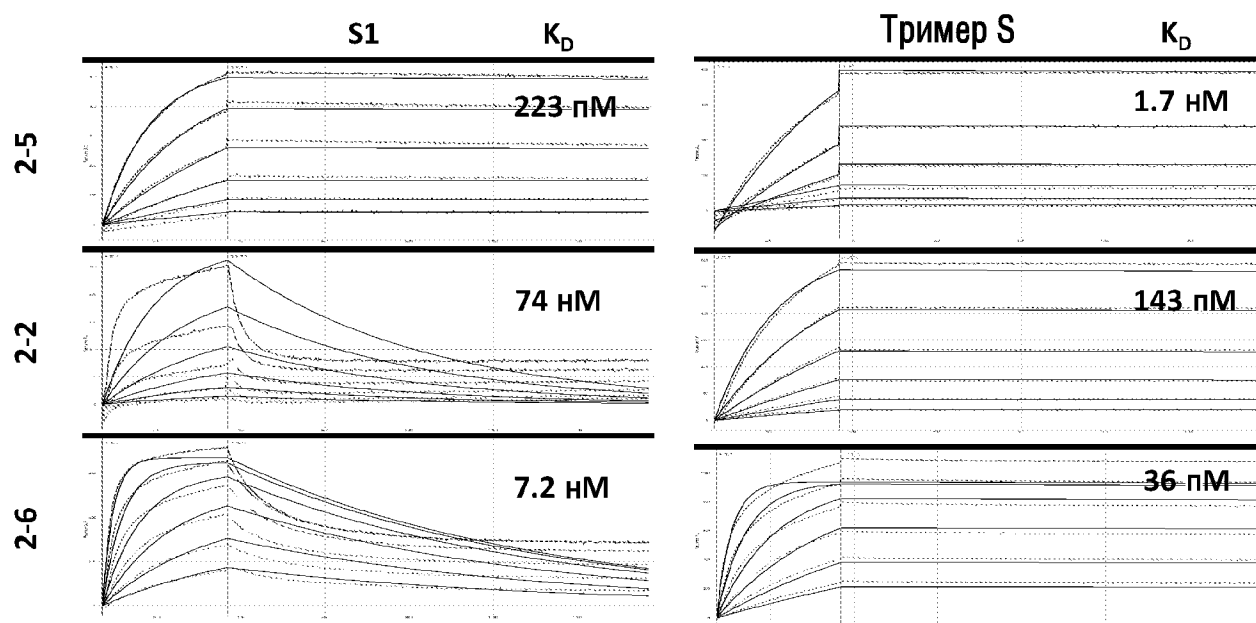
ФИГ.30В



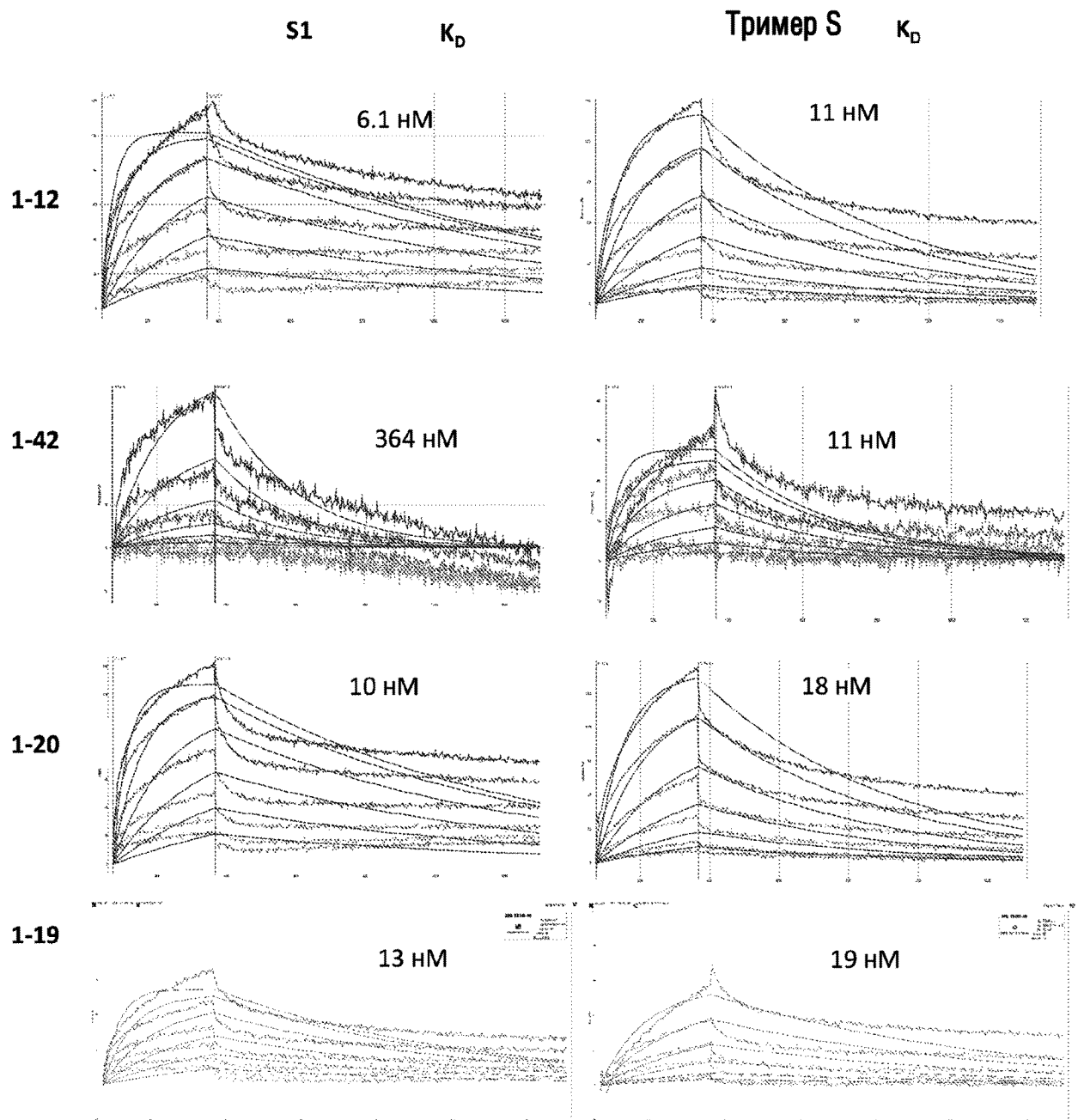
ФИГ.30С



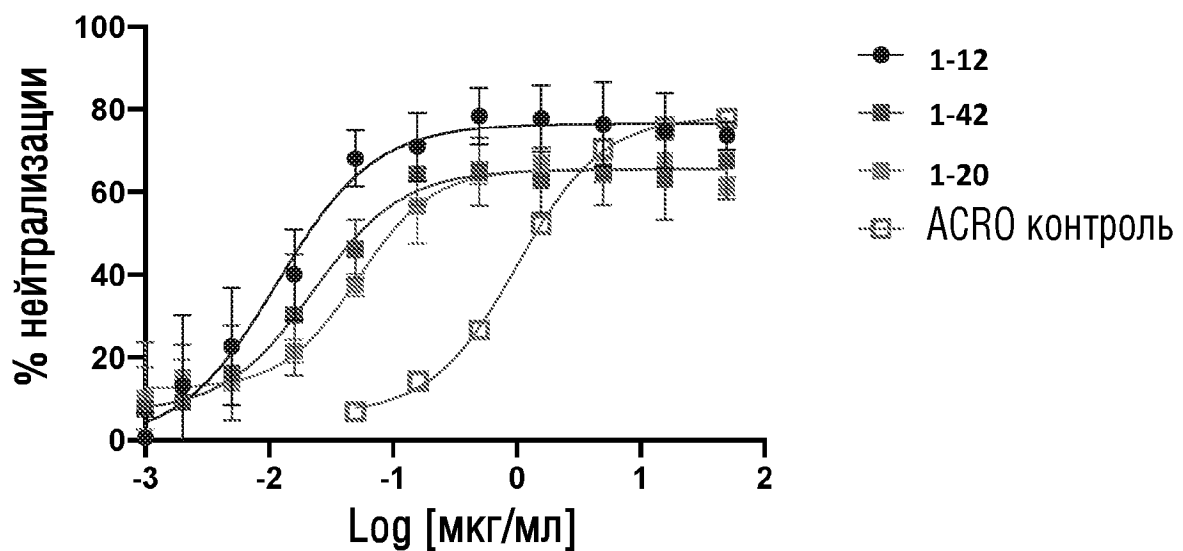
ФИГ.31А



ФИГ.31В

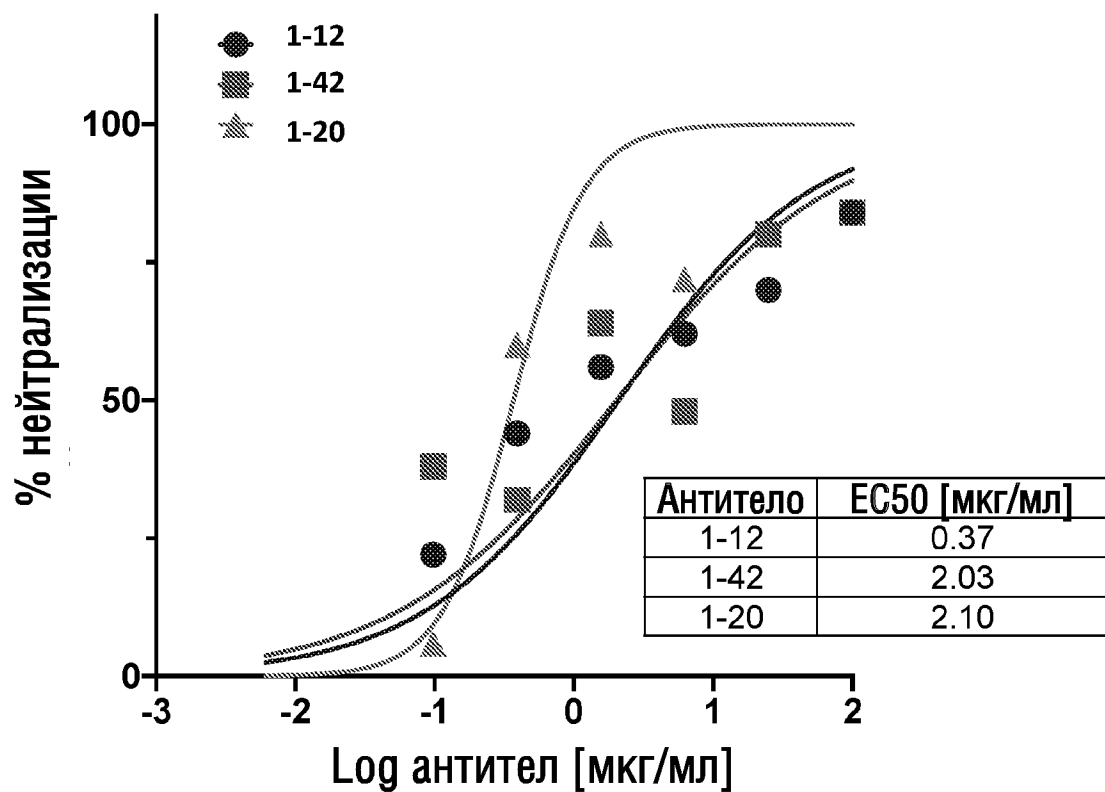


ФИГ.31С



1-12	1-42	1-20	ACRO контроль
0.01170	0.02293	0.05196	1.011

ФИГ.31D

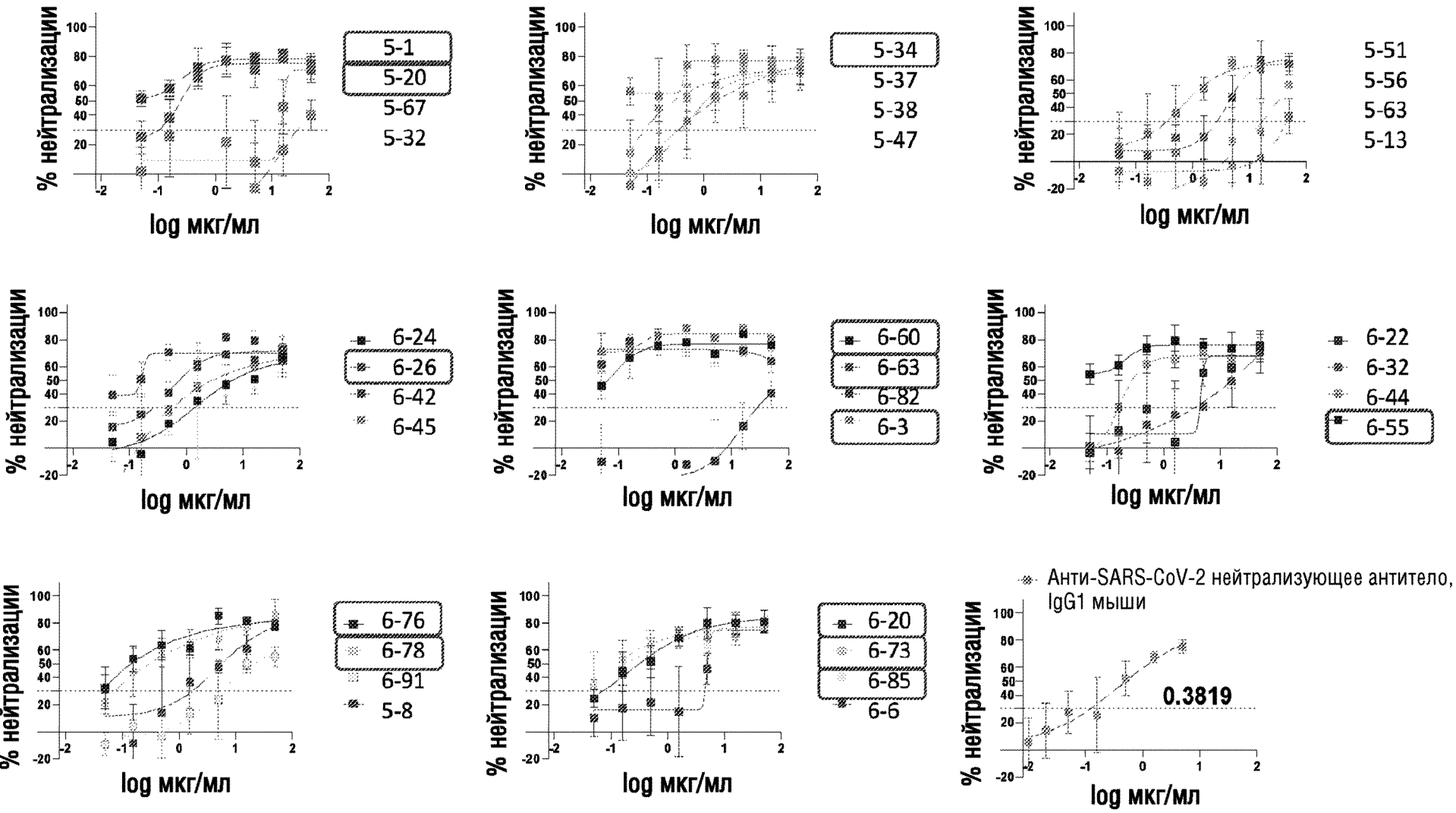


Антитело	EC50 [мкг/мл]
1-12	0.37
1-42	2.03
1-20	2.10

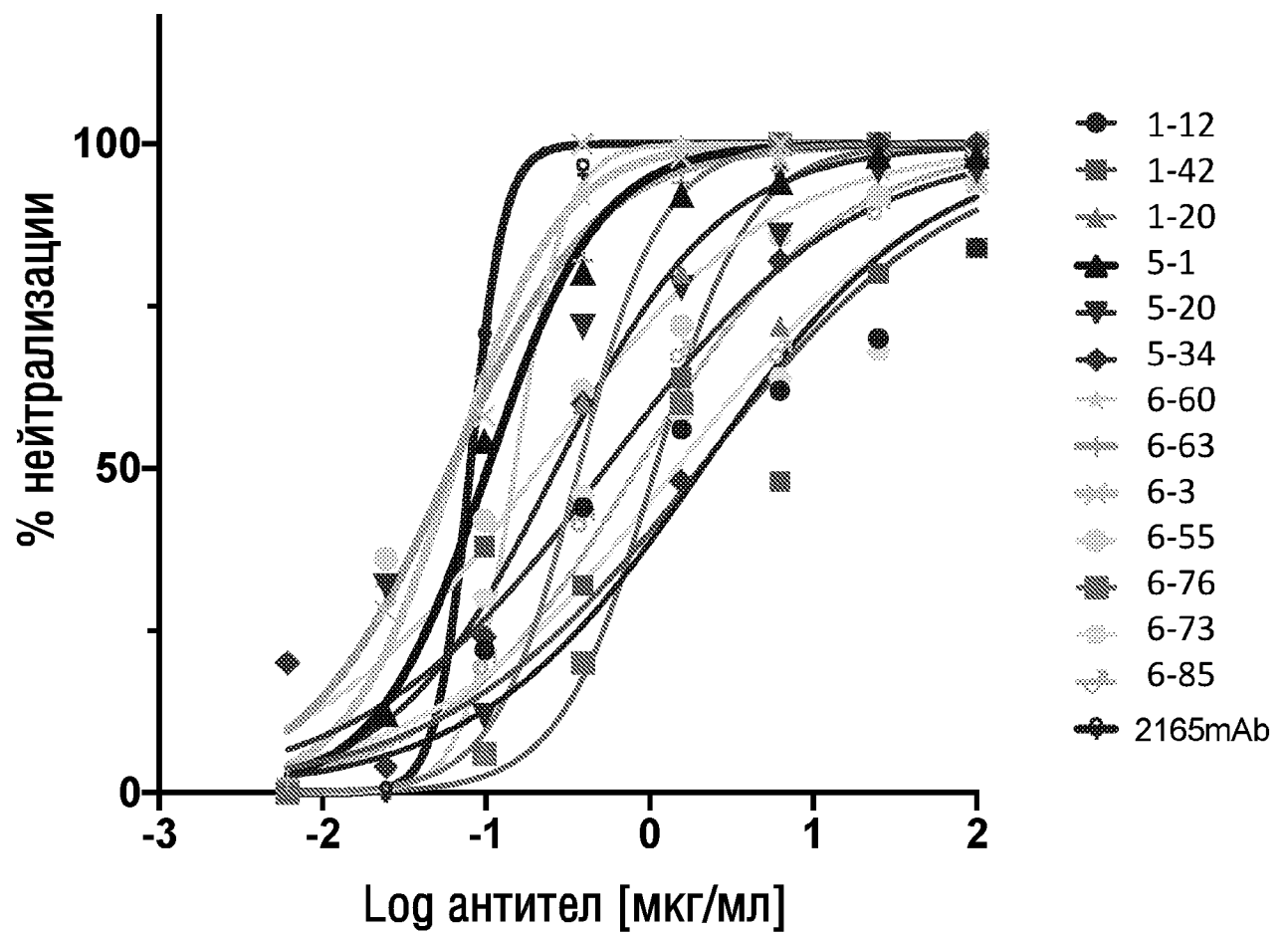
ФИГ.32



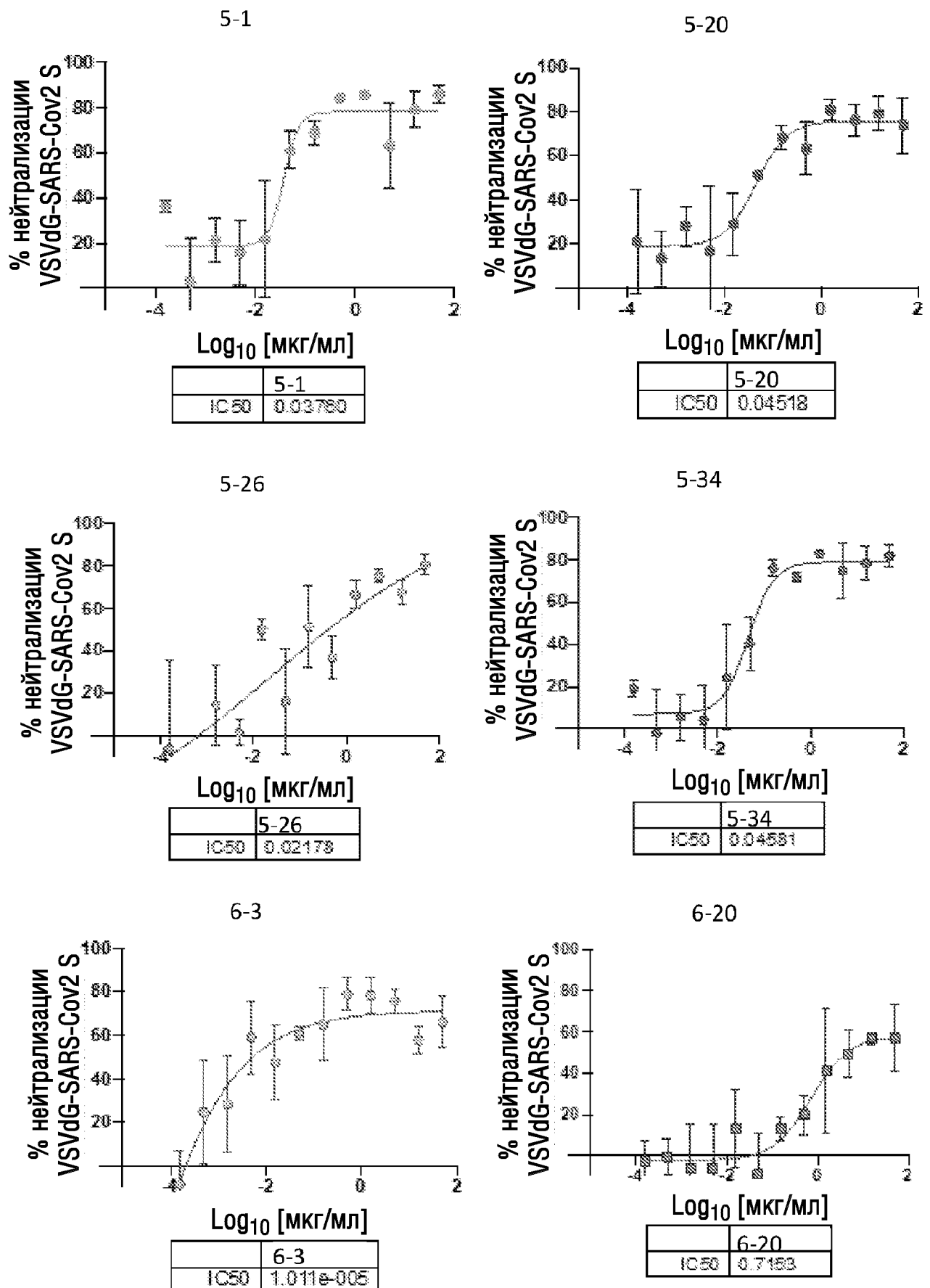
ФИГ.33А



ФИГ.33В

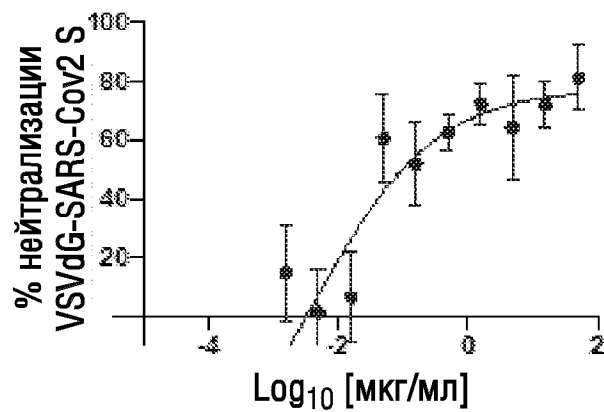


ФИГ.33С

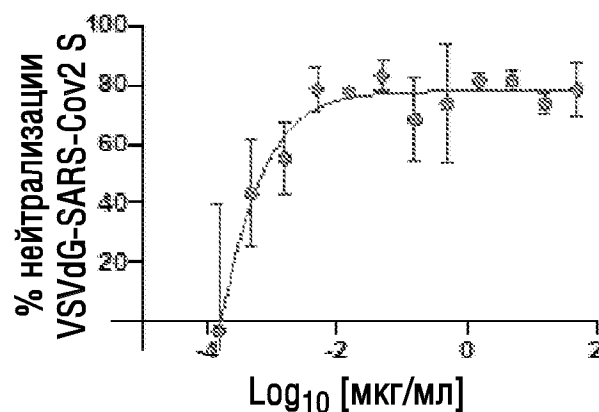


ФИГ.33D

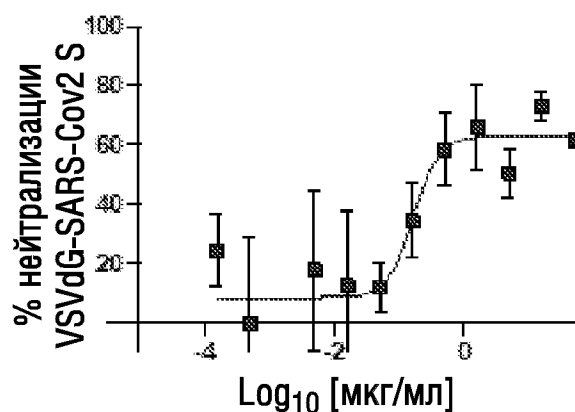
6-55



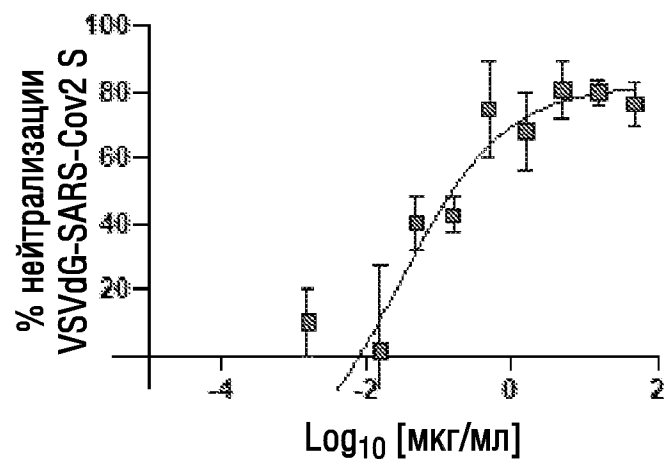
6-63



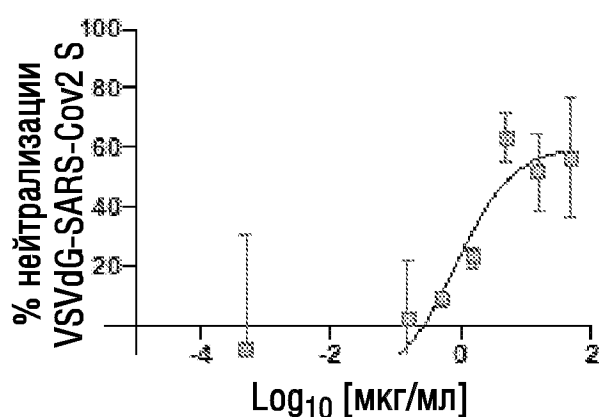
6-73



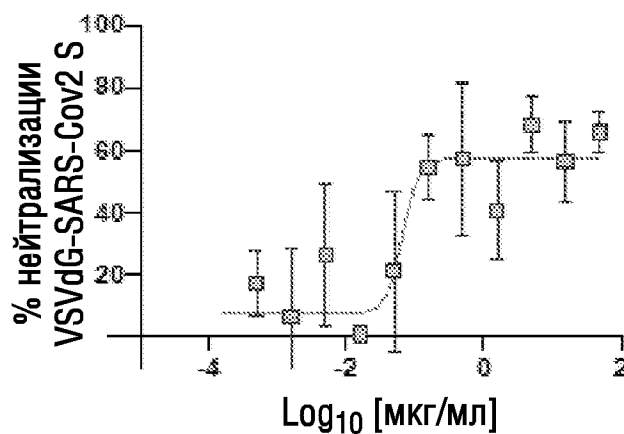
6-76



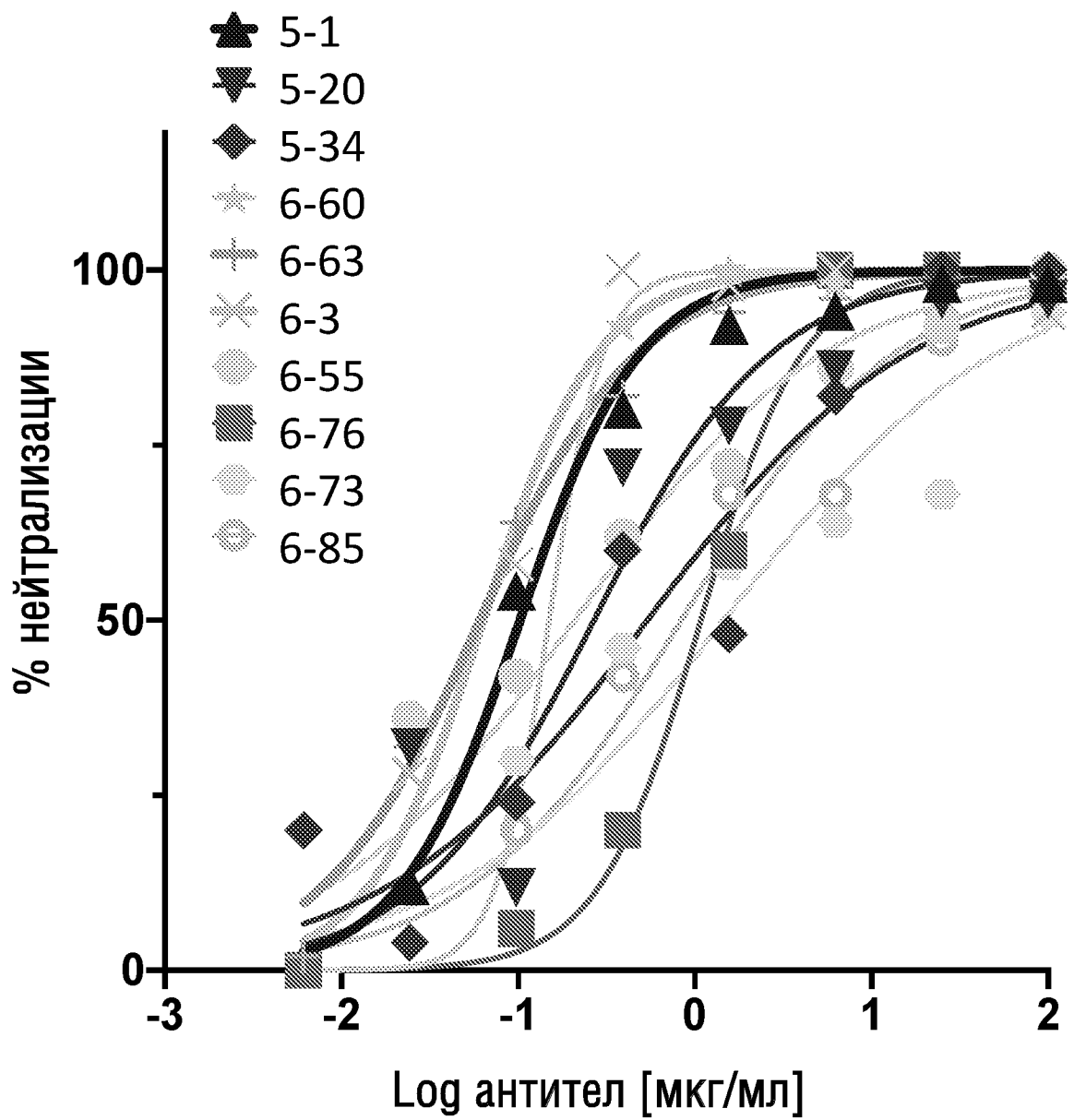
6-78



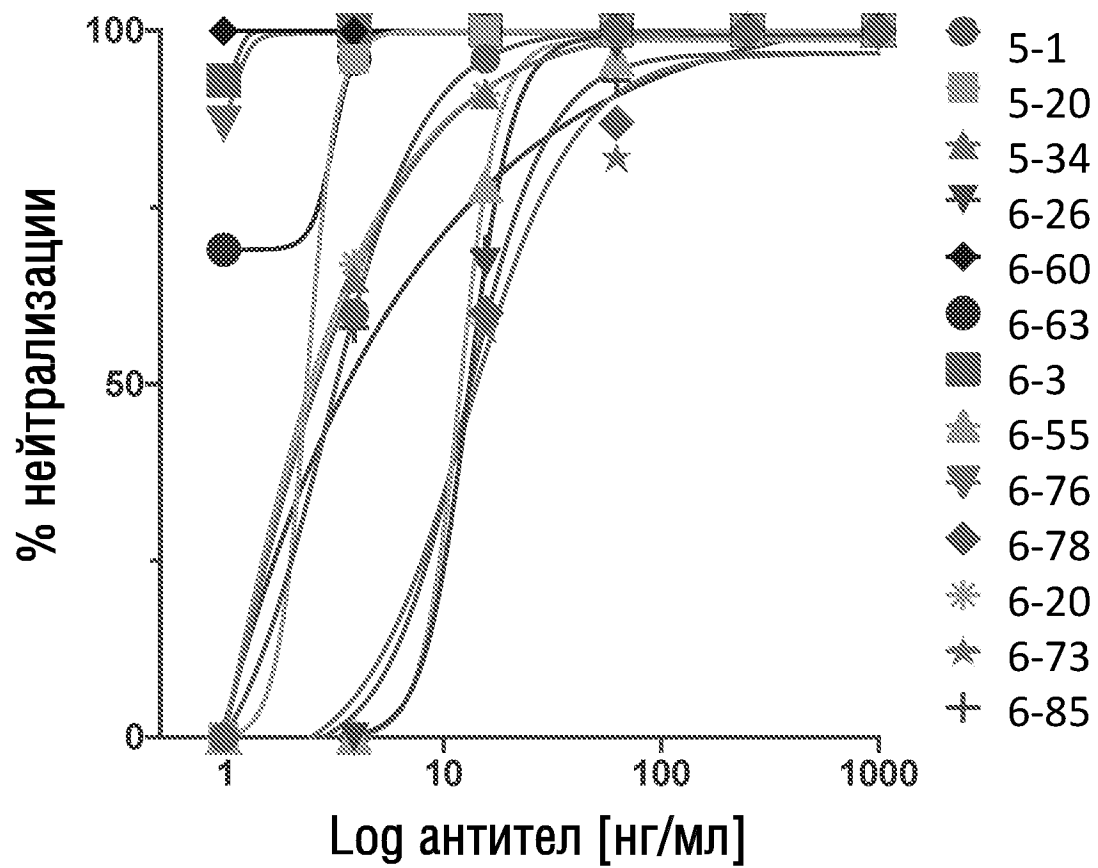
6-85



ФИГ.33Е

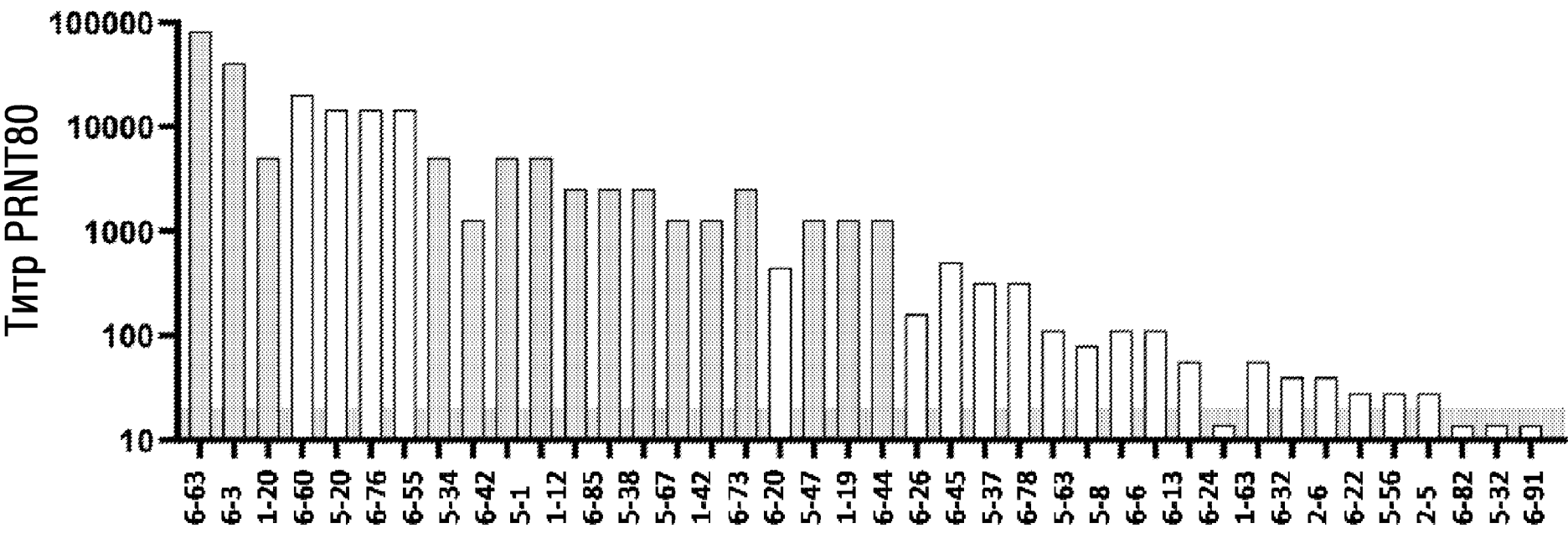


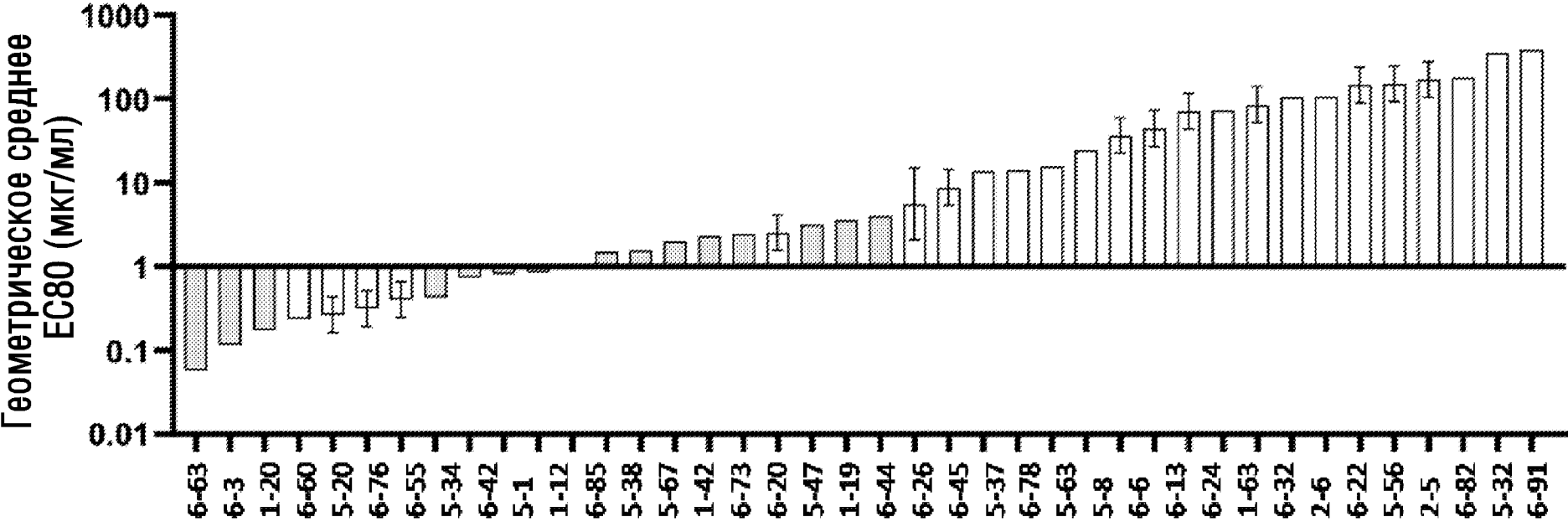
ФИГ.33F



ФИГ.33G

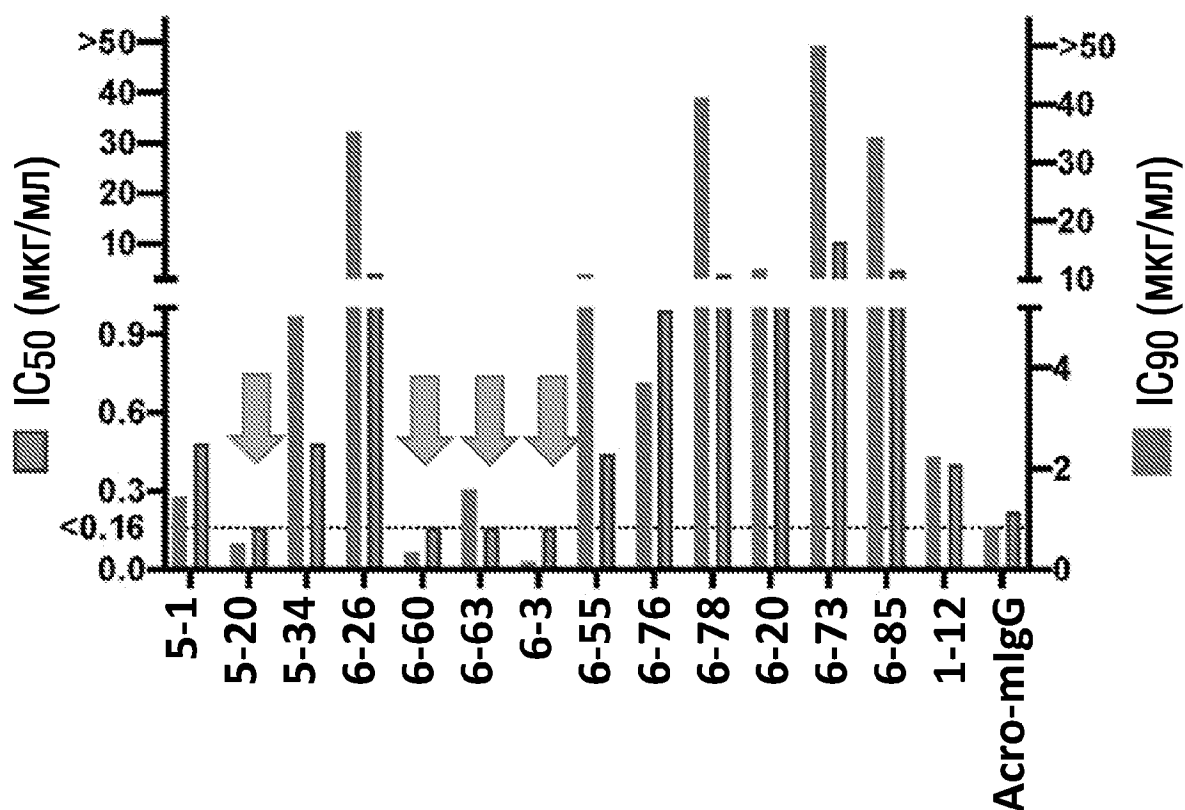
Нейтрализующее антитело





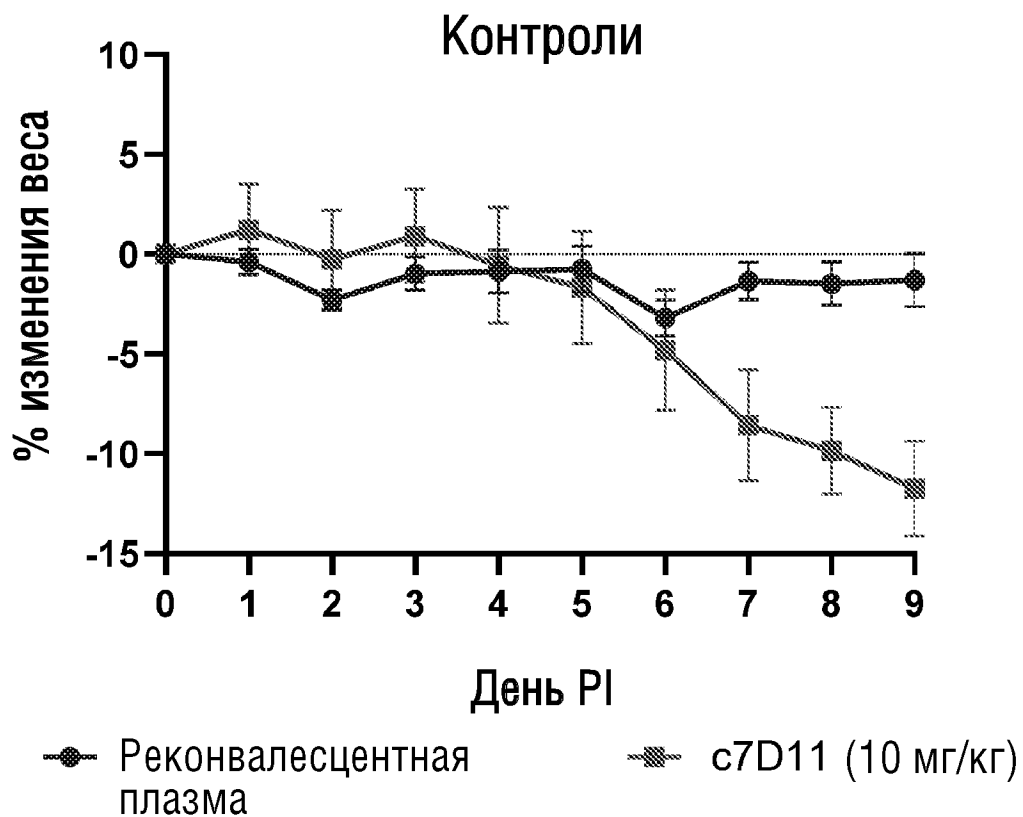
ФИГ.33I

SARS-CoV-2 PRNT

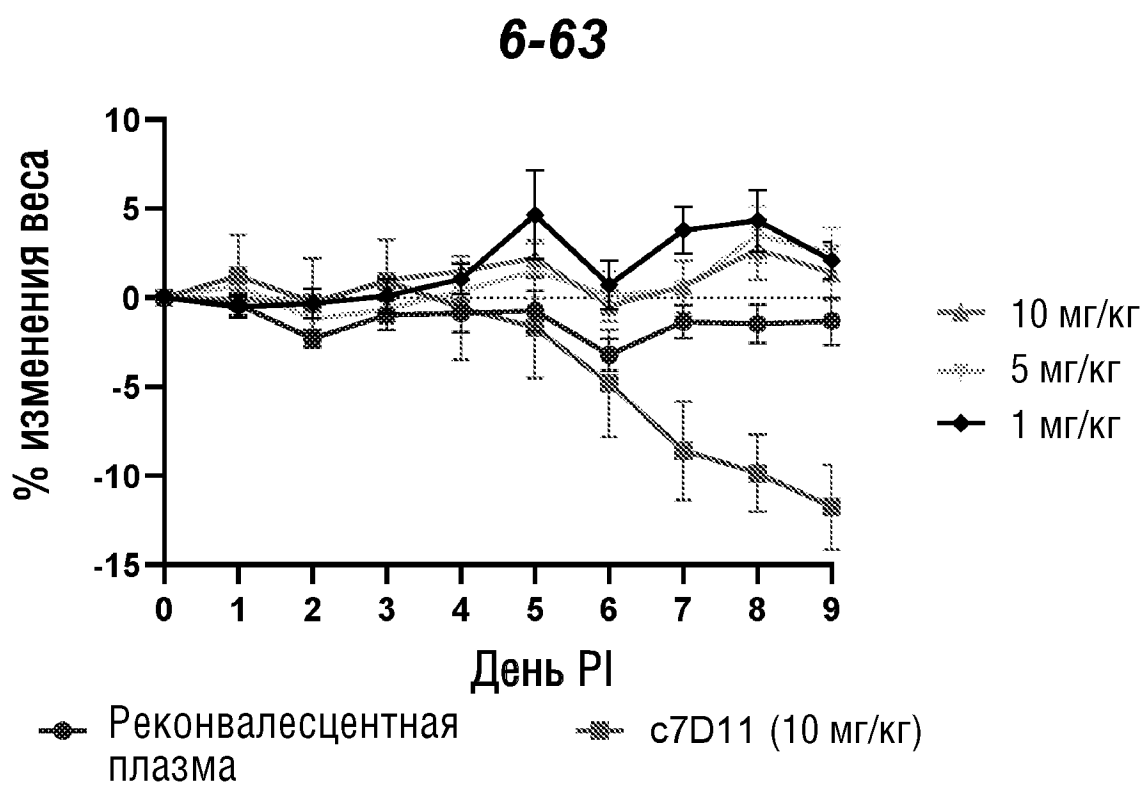


mAB	Реакция нейтрализации вируса		SARS-CoV-2 PRNT	
	NT50 (мкг/мл)	% нейтр., зарегистрированный при самой высокой испытанной концентрации (то есть 50 мкг/мл)	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл)
5-1	0.0376	85.92% ±4.25	0.48	1.44
5-20	0.04518	73.88% ±12.82	<0.16	0.50
5-34	0.04581	82.02% ±5.43	0.48	5.01
6-26	0.02178	80.53% ±4.64	4.15	35.19
6-60	0.01467	77.58% ±7.25	<0.16	0.34
6-63	0.00104	78.71% ±9.23	<0.16	1.58
6-3	0.007	66.14% ±11.79	<0.16	0.16
6-55	0.158	81.38% ±11.04	0.44	10.85
6-76	0.02864	76.21% ±6.94	0.99	3.70
6-78	0.8497	56.6% ±19.95	3.79	41.11
6-20	0.7153	56.83% ±16.48	1.49	11.68
6-73	0.1636	61.89% ±1.03	10.42	>50
6-85	0.06625	65.8% ±6.9	4.72	34.28
1-12	0.01941	73.6% ±3.4	0.40	2.23

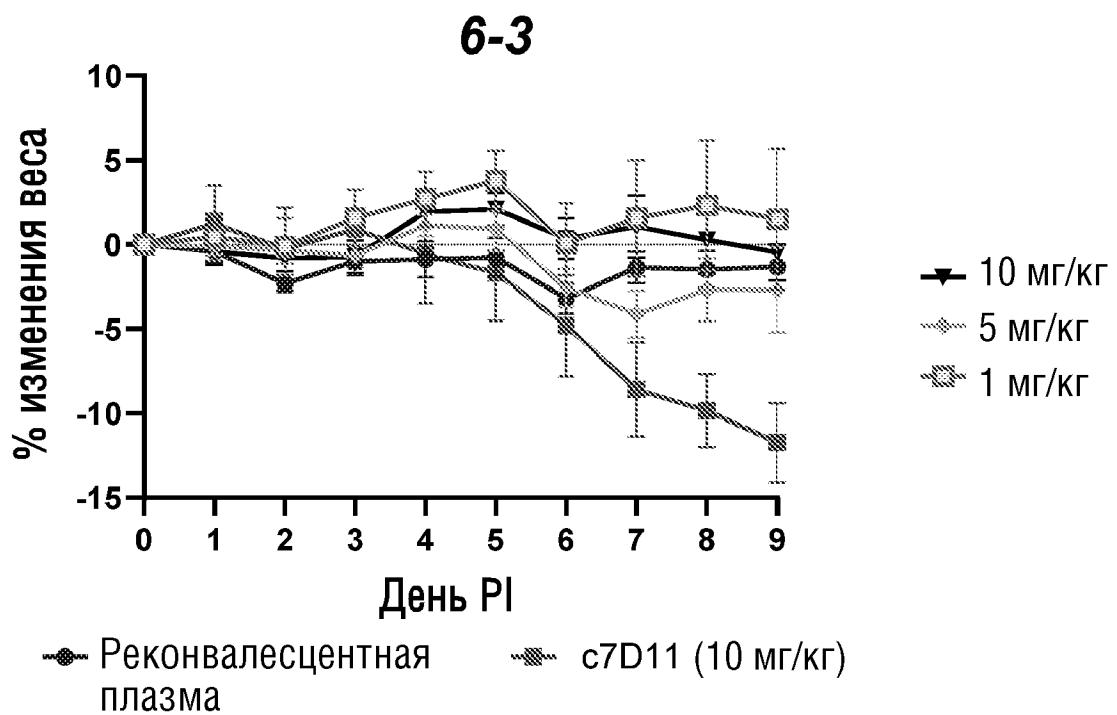
ФИГ.34А



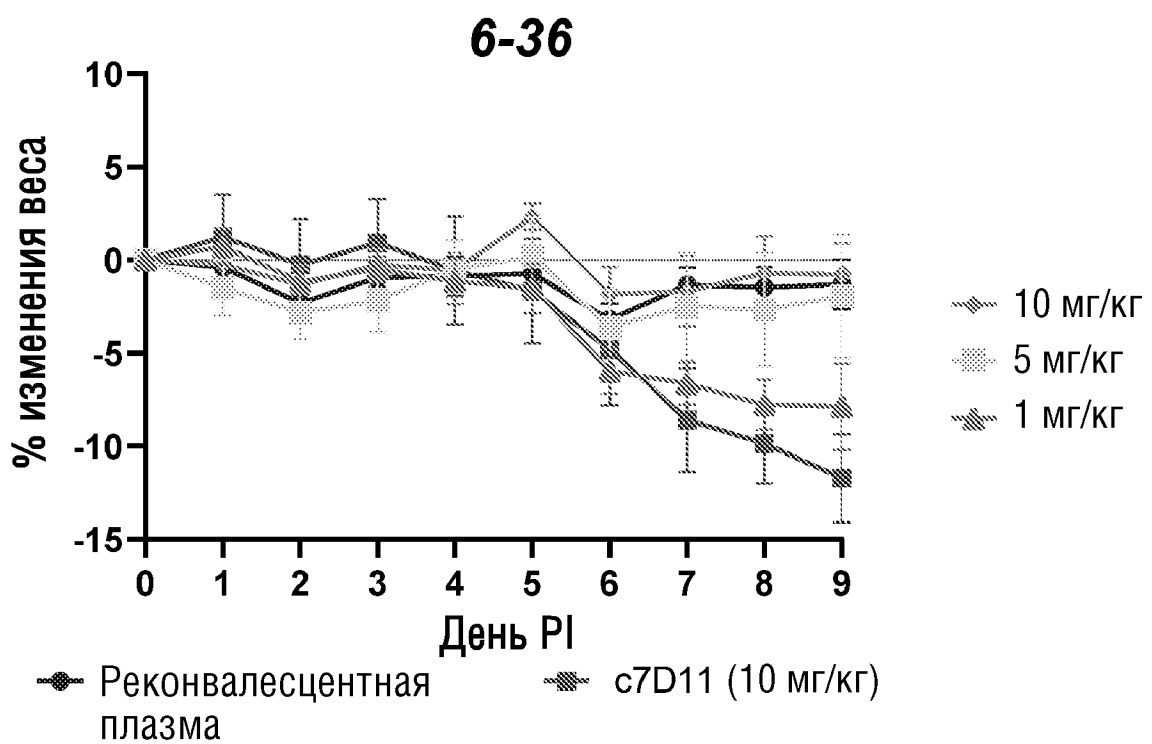
ФИГ.34В



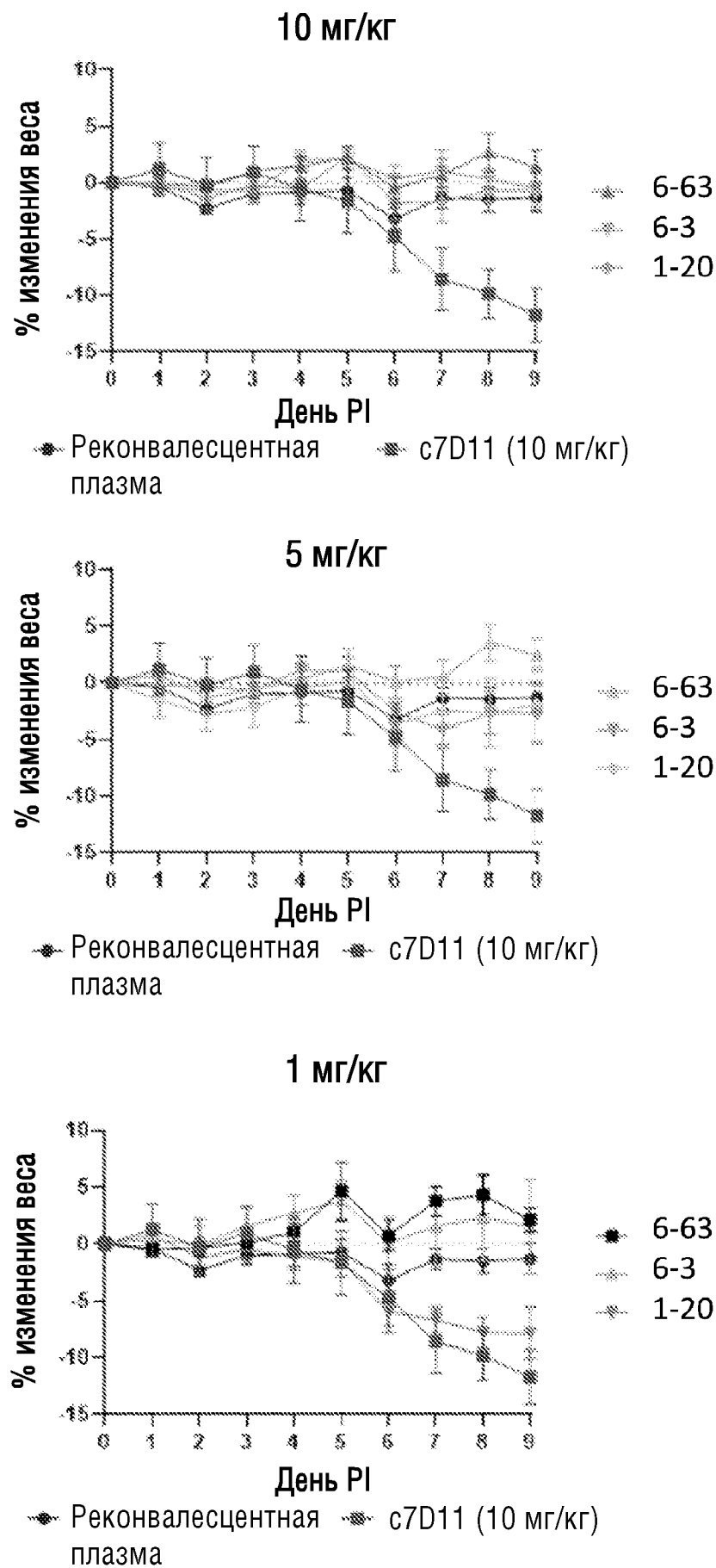
ФИГ.34С



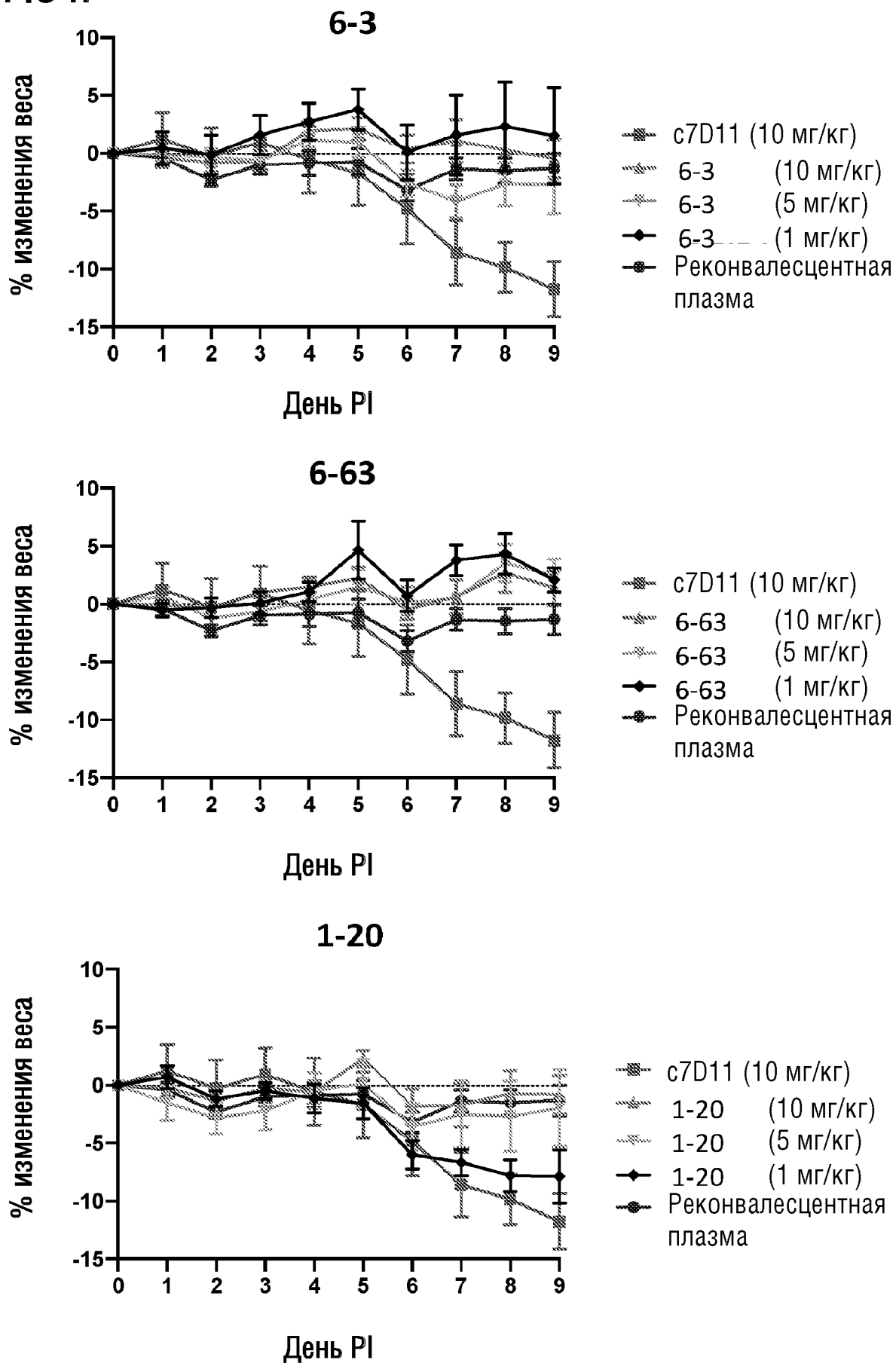
ФИГ.34D



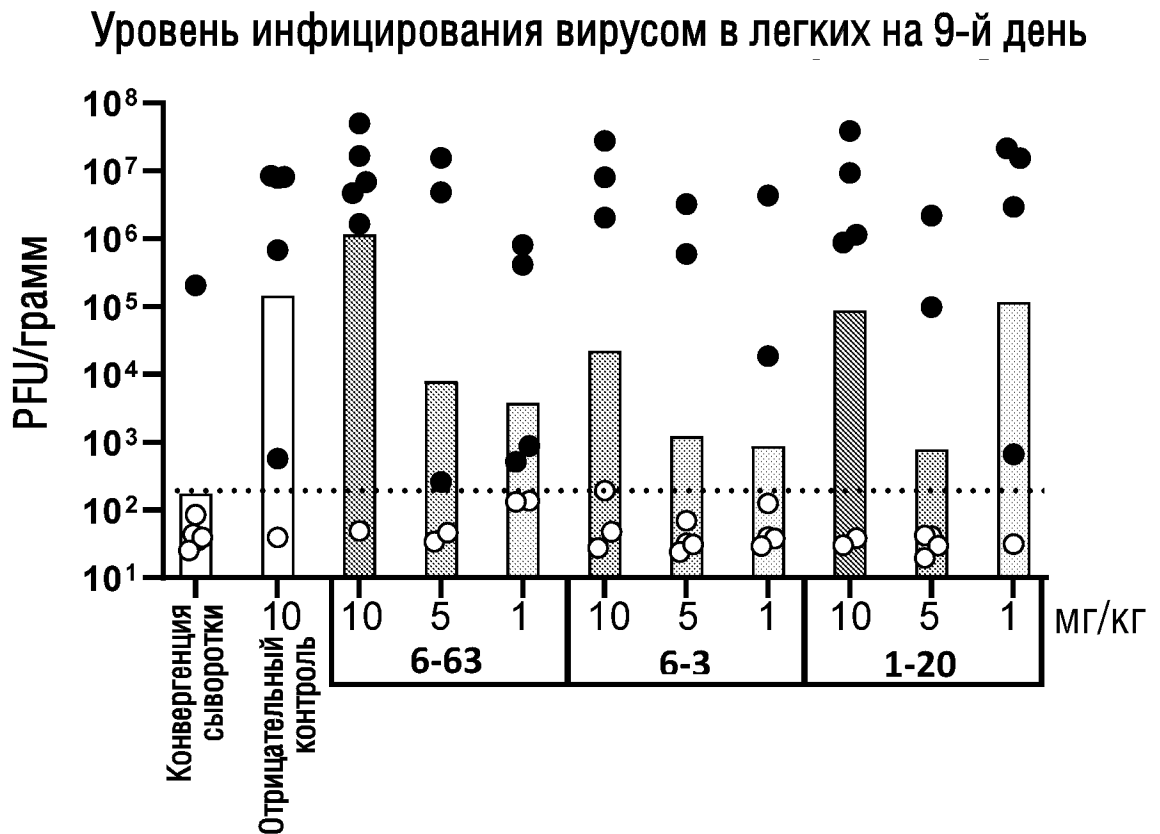
ФИГ.34Е



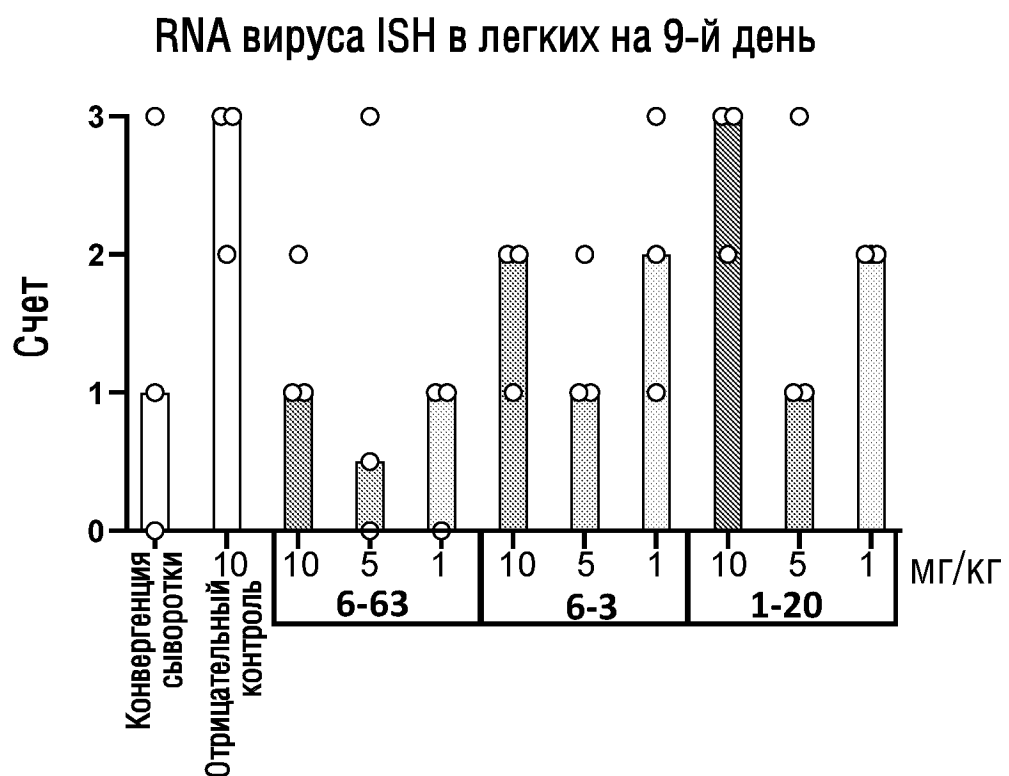
ФИГ.34F



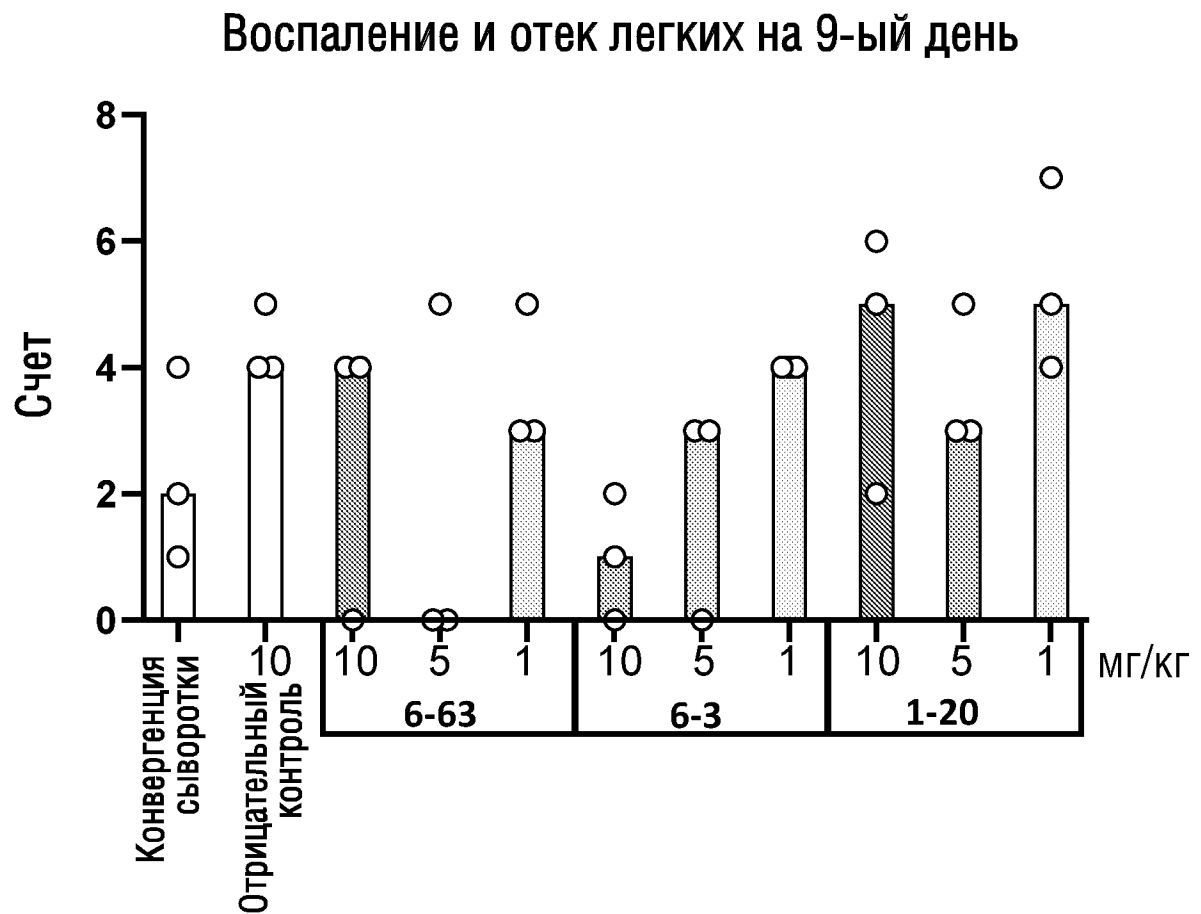
ФИГ.34Г



ФИГ.34Н



ФИГ.34I



ФИГ.35

Последовательность конструкции мембранного гликопротеина SARS-CoV-2

MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFTWICLLQFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWITGGI
AIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGR
CDIKDLPKEITVATSRTLSTYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTHSSSSDNIALLVQGLNDIFEAQKIEW
HEGSLEVLFGSGGTSVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTL
VTTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVOERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGN
ILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSKLSKDP
NEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKHHHHHHHHHHH

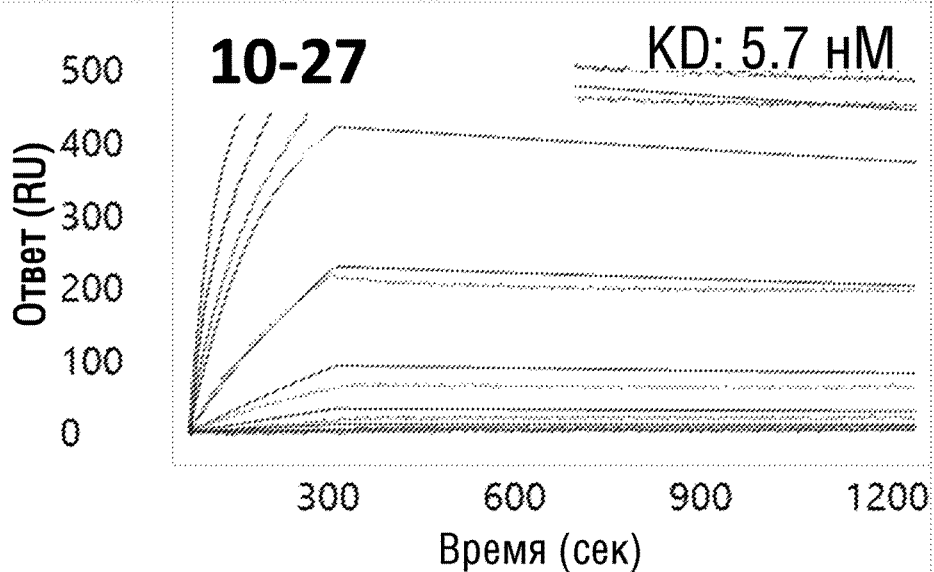
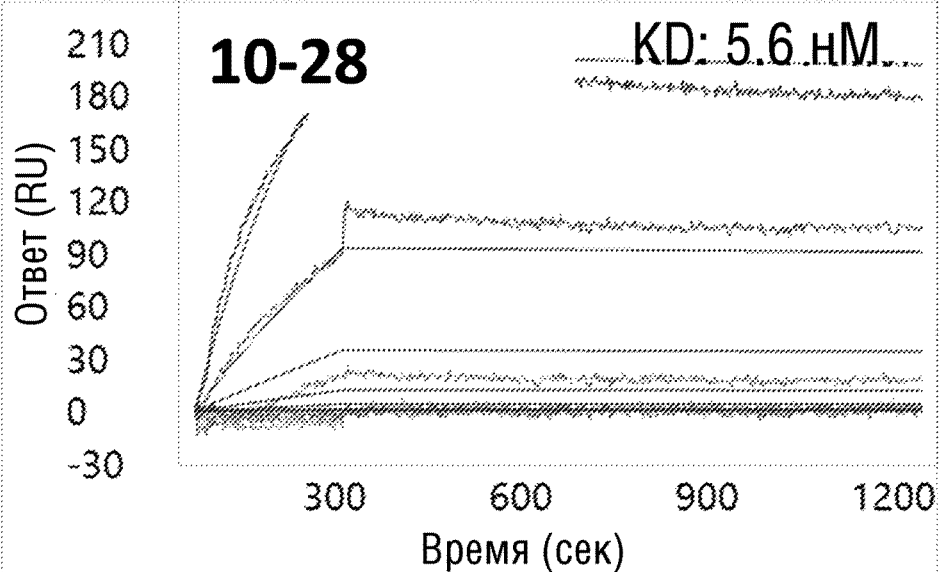
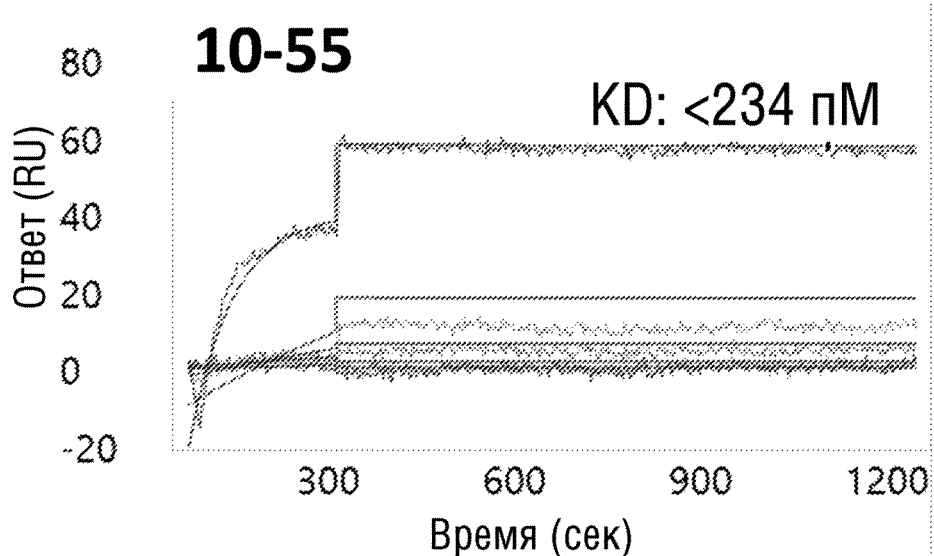
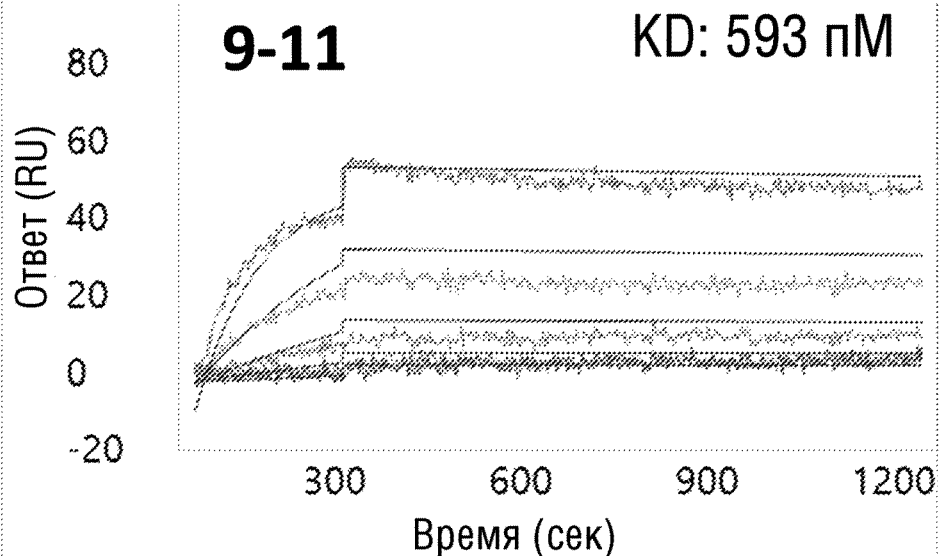
маркер Avi

Сайт расщепления 3C

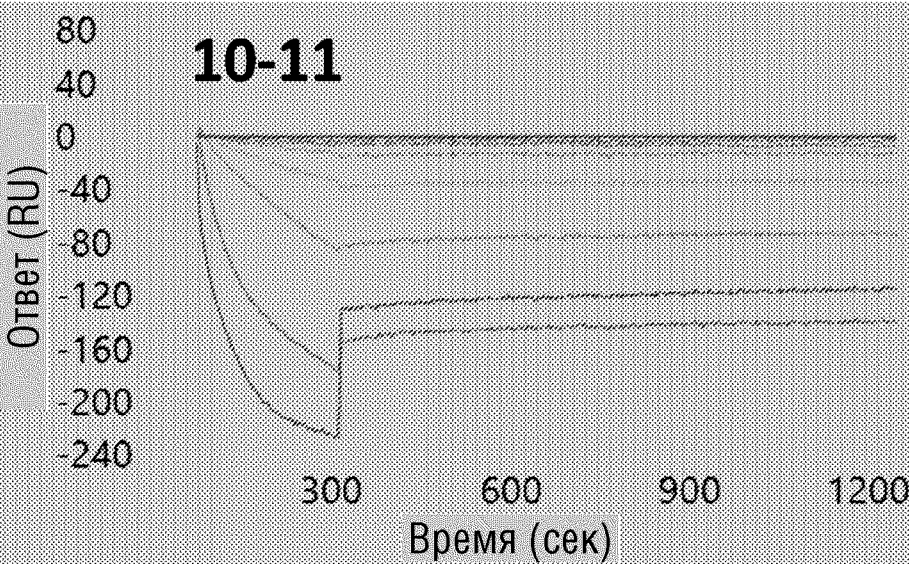
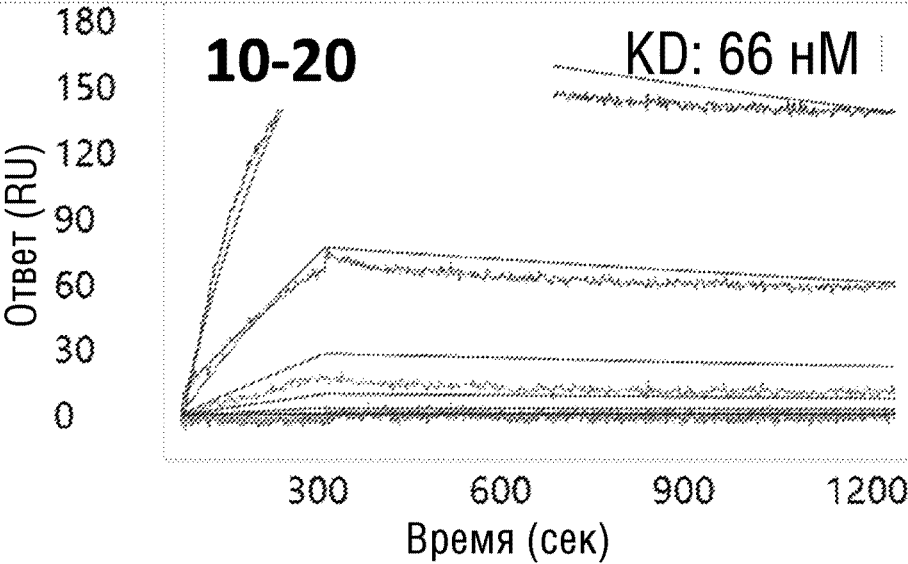
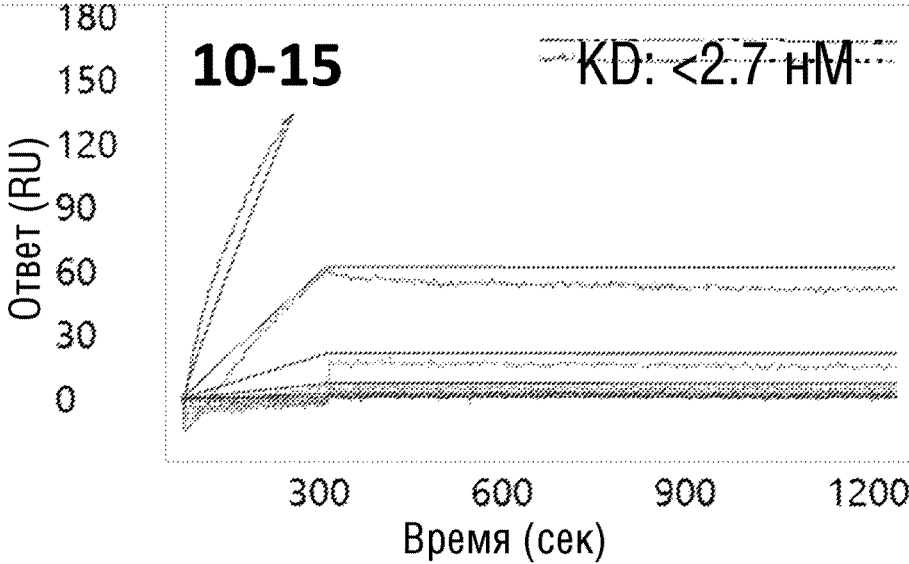
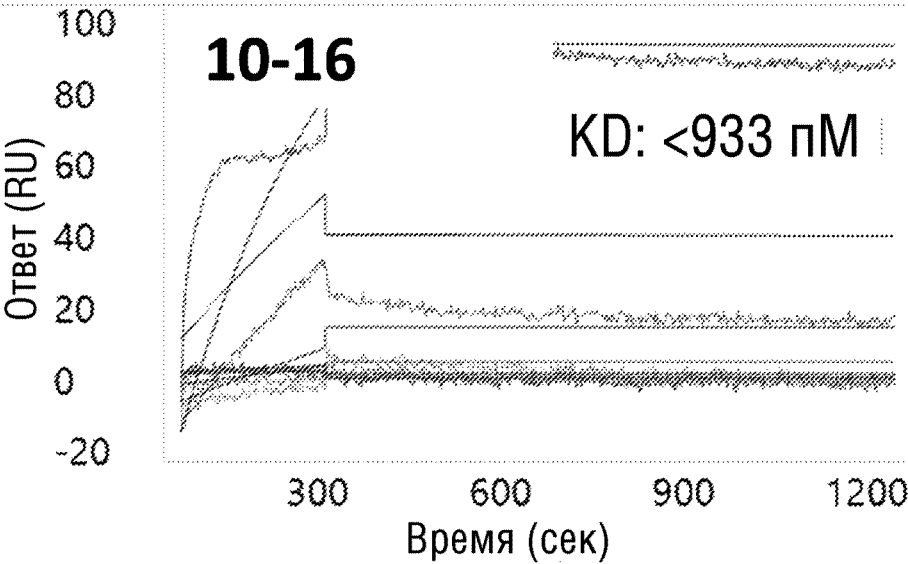
GFP

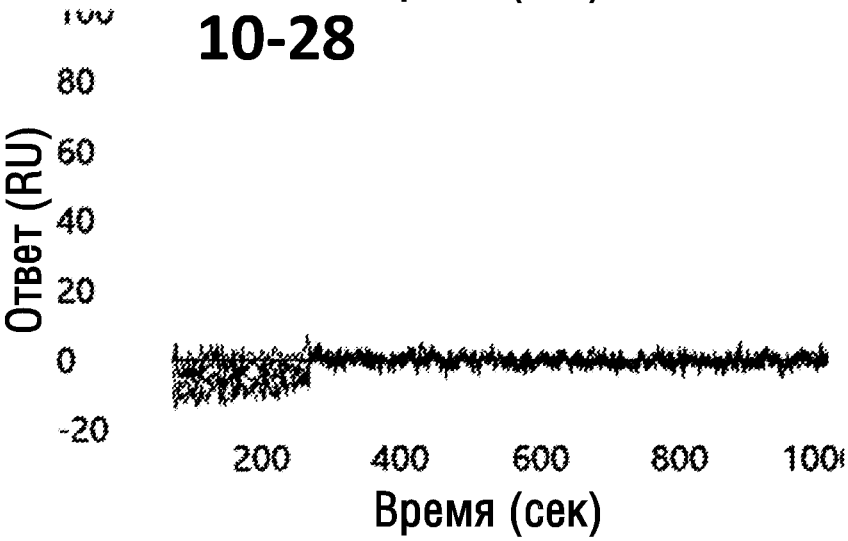
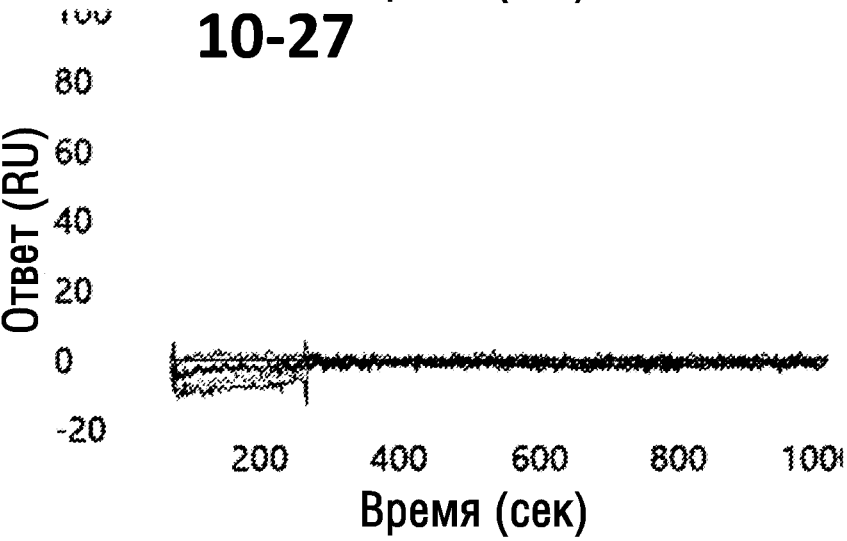
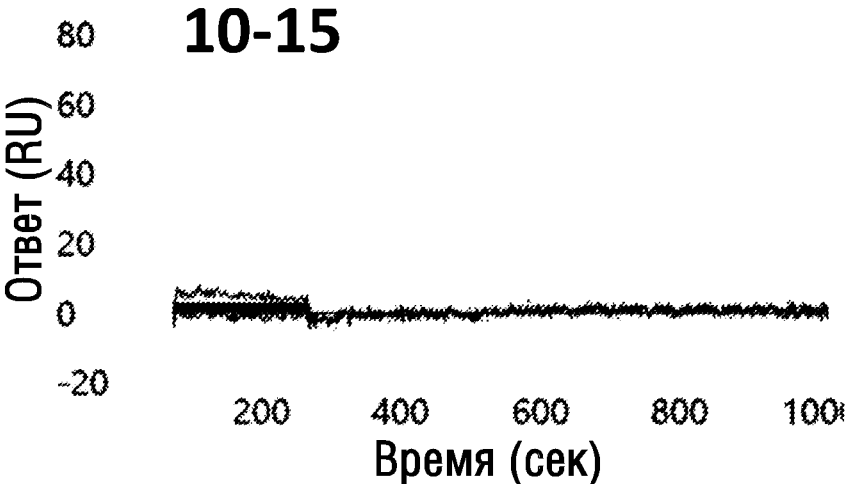
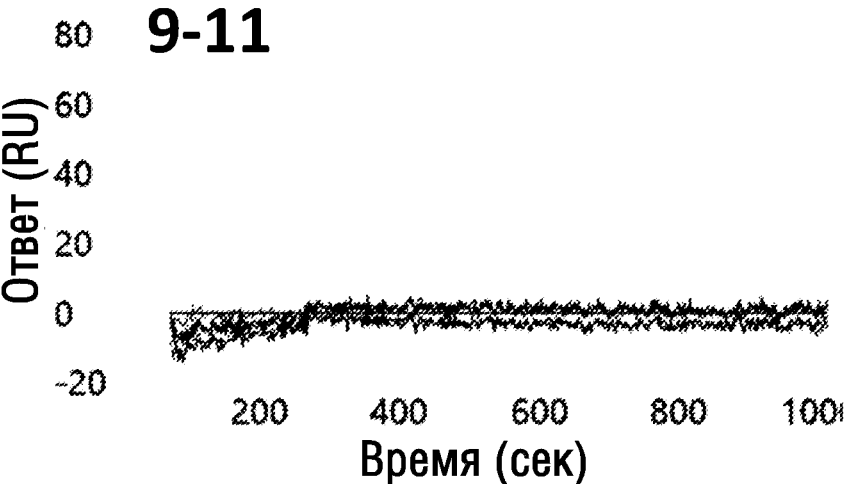
маркер His

ФИГ.36А

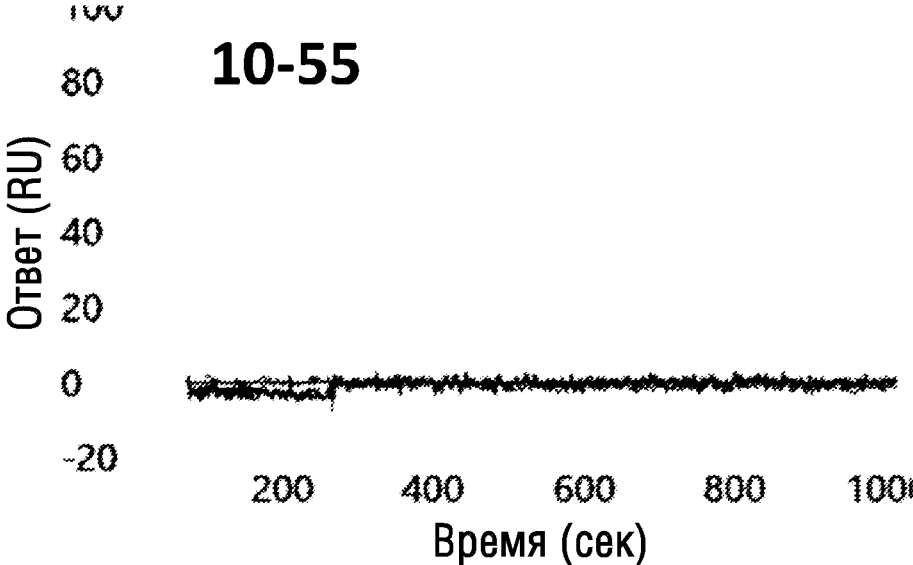
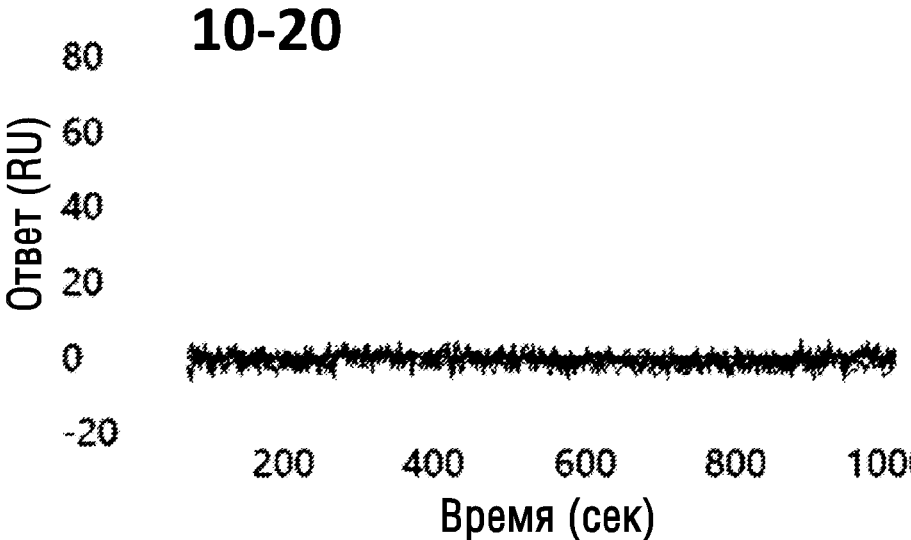
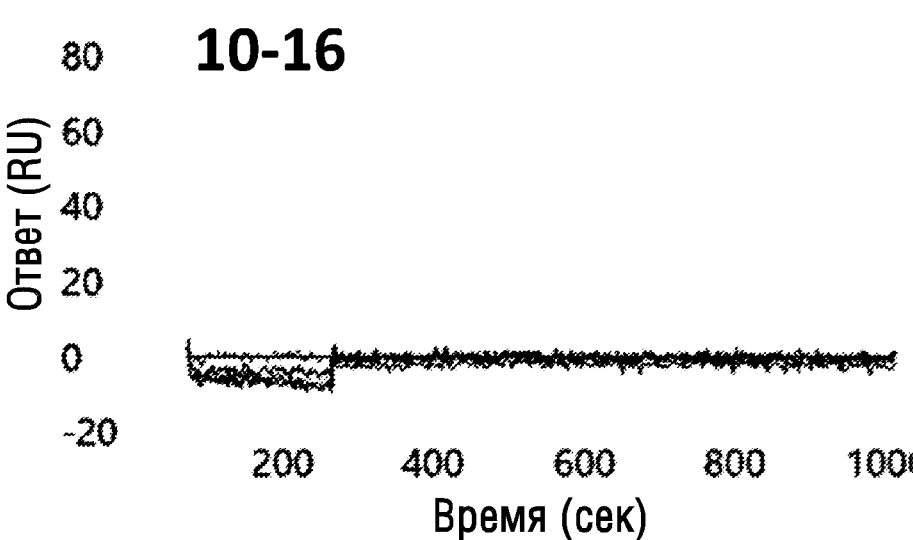


ФИГ.36В



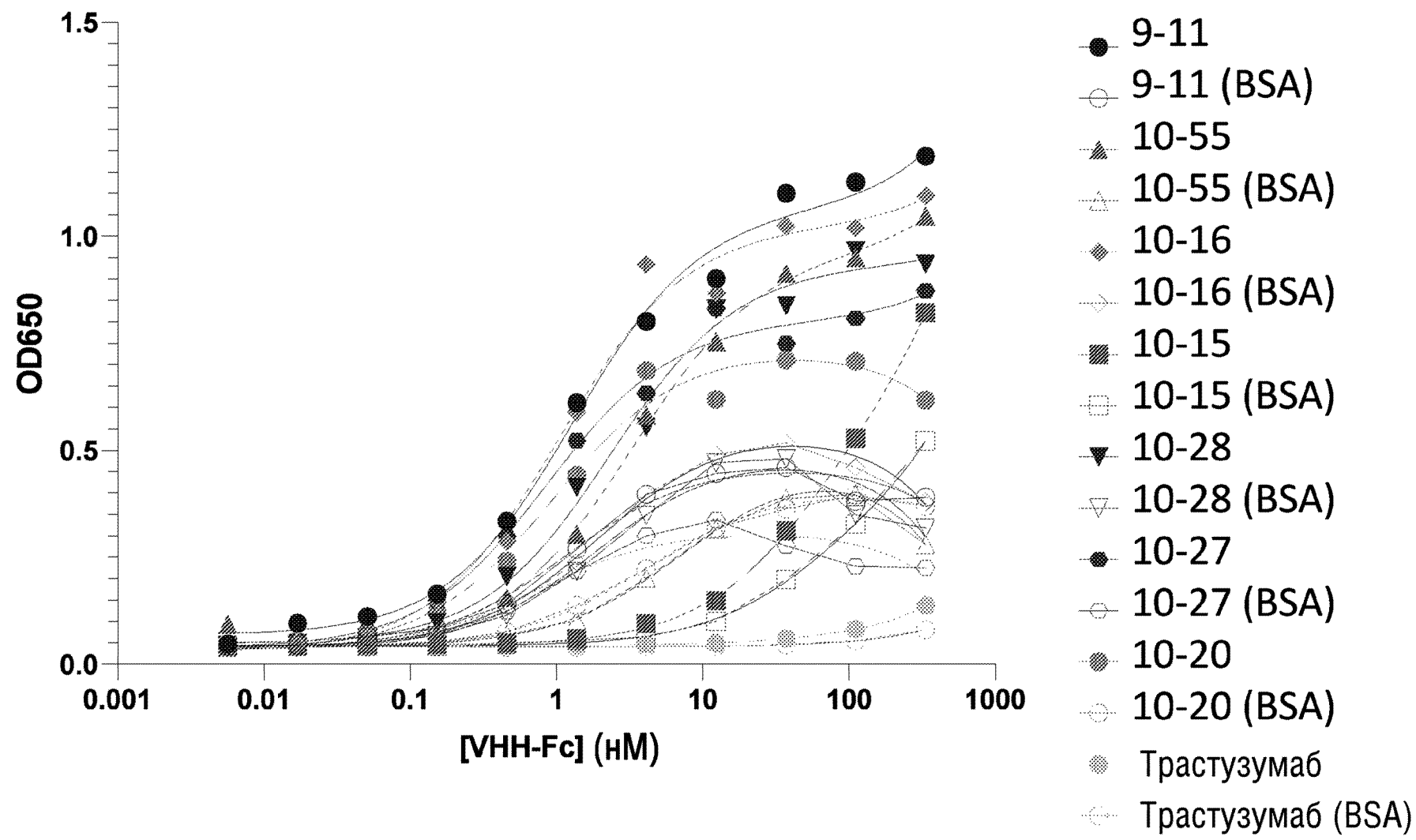


ФИГ.36D

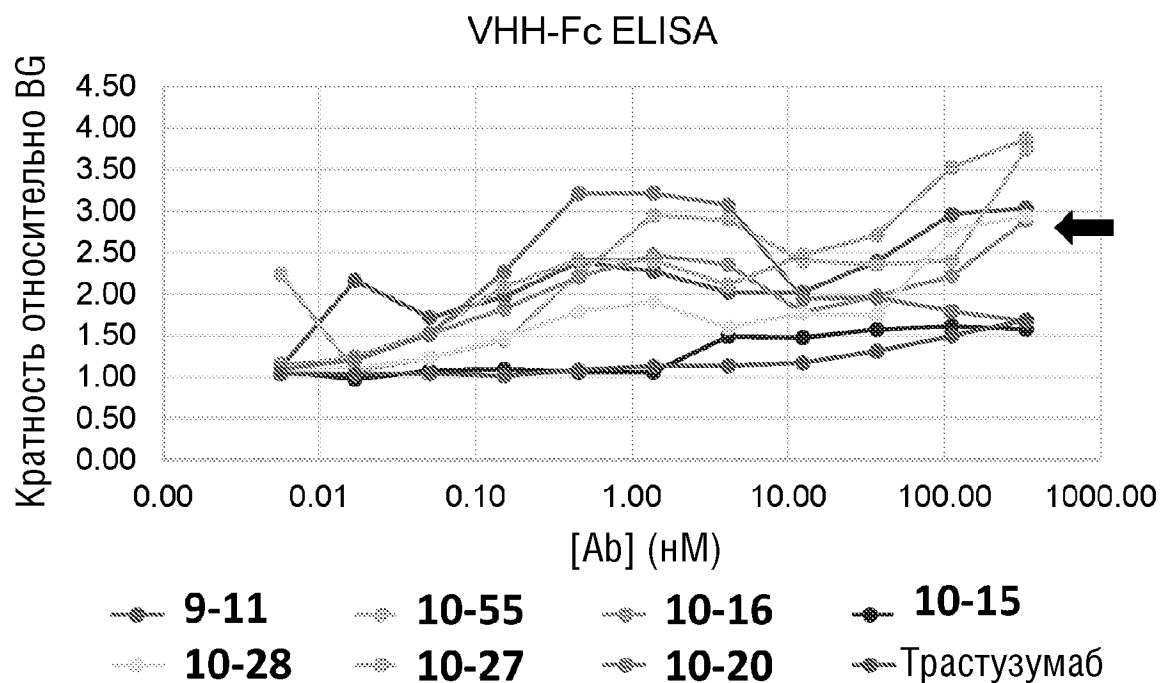


ФИГ.37А

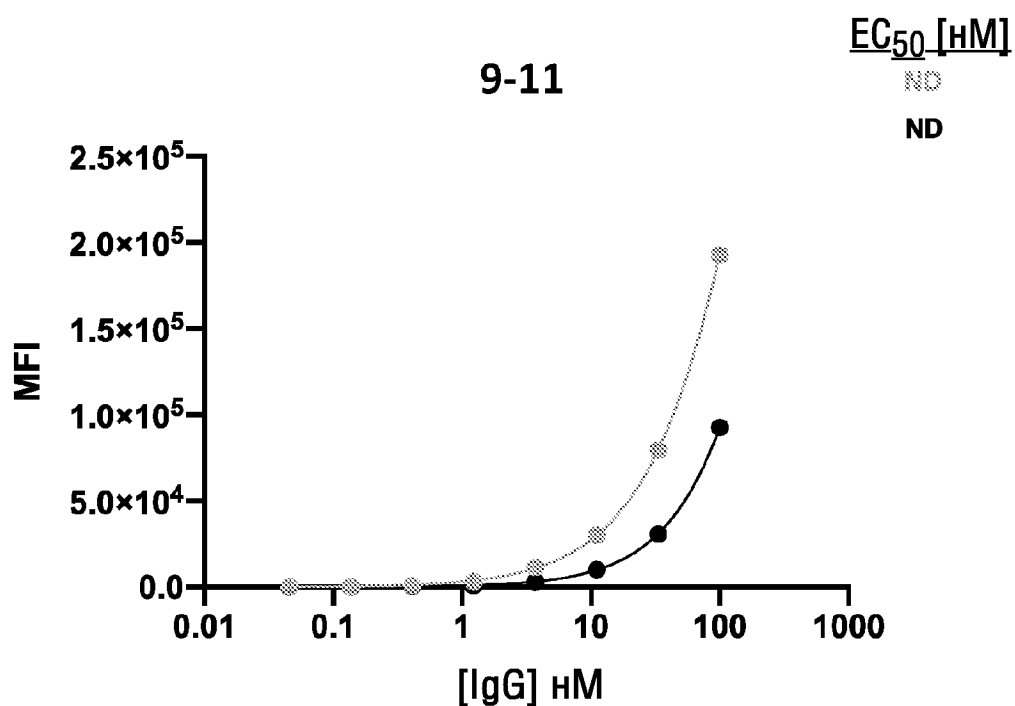
VHH-Fc ELISA, слияние SARS-CoV-2 M-GFP



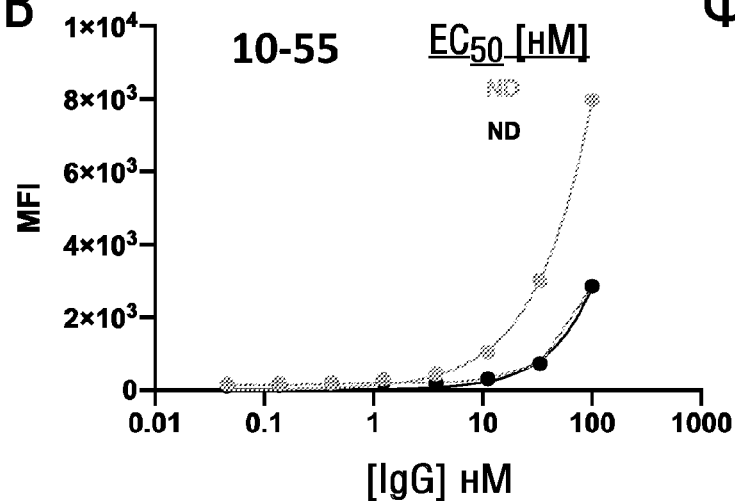
ФИГ.37В



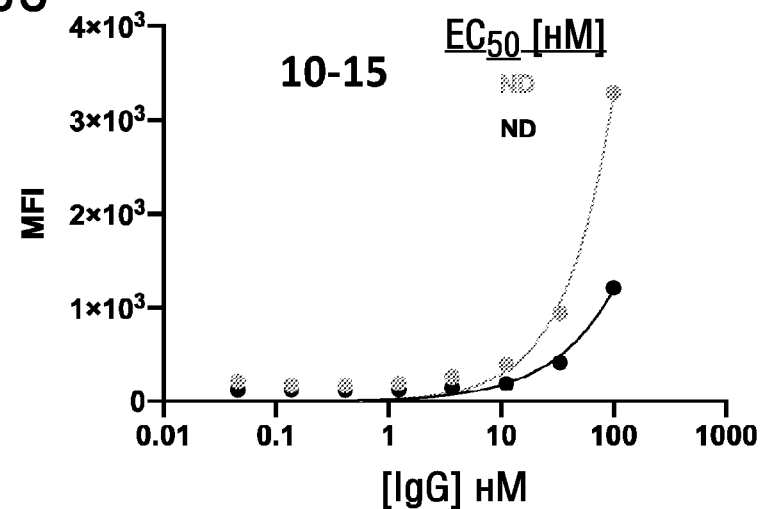
ФИГ.38А



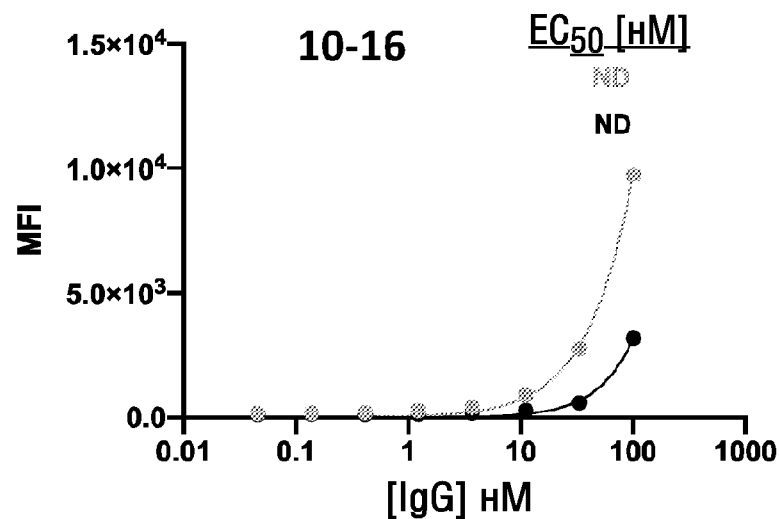
ФИГ.38В



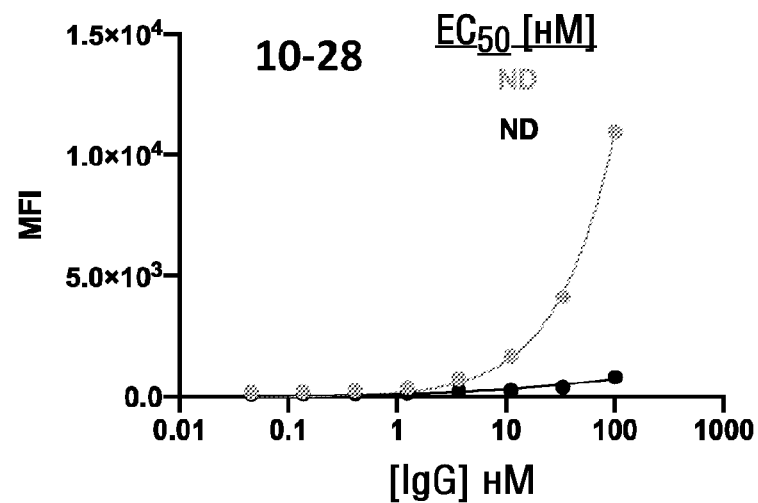
ФИГ.38С



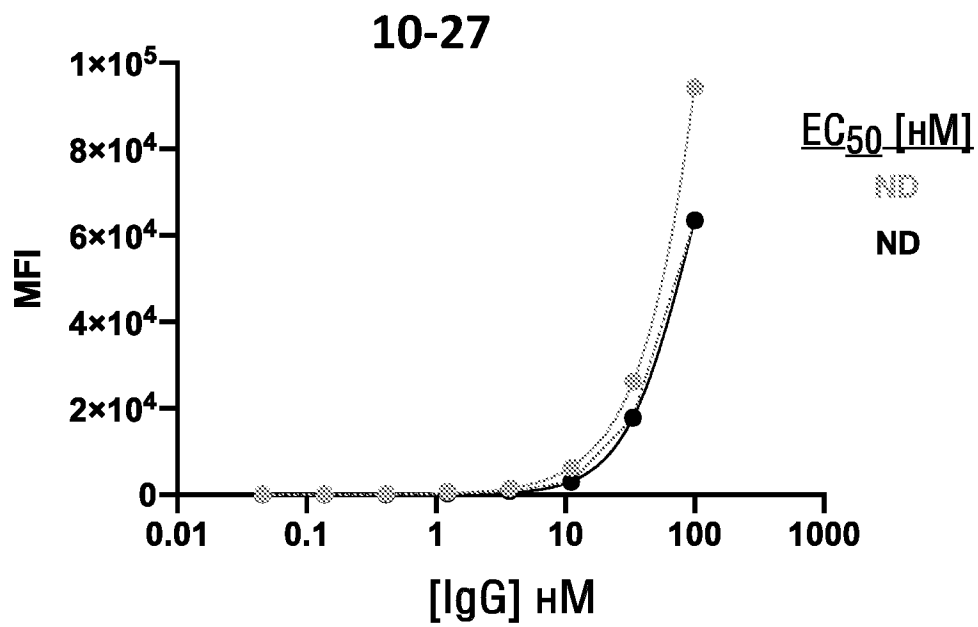
ФИГ.38D



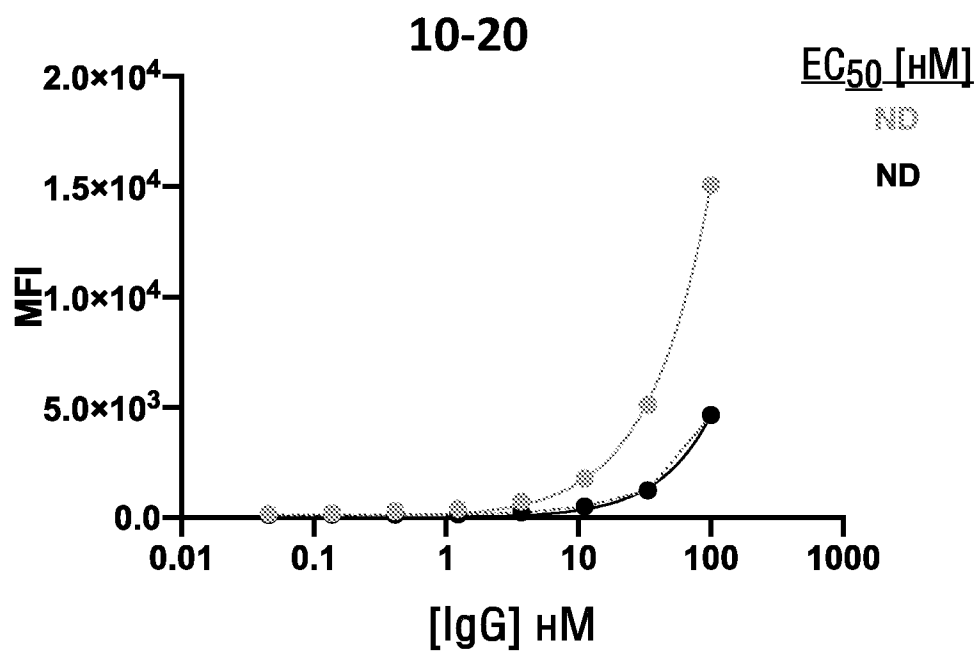
ФИГ.38Е



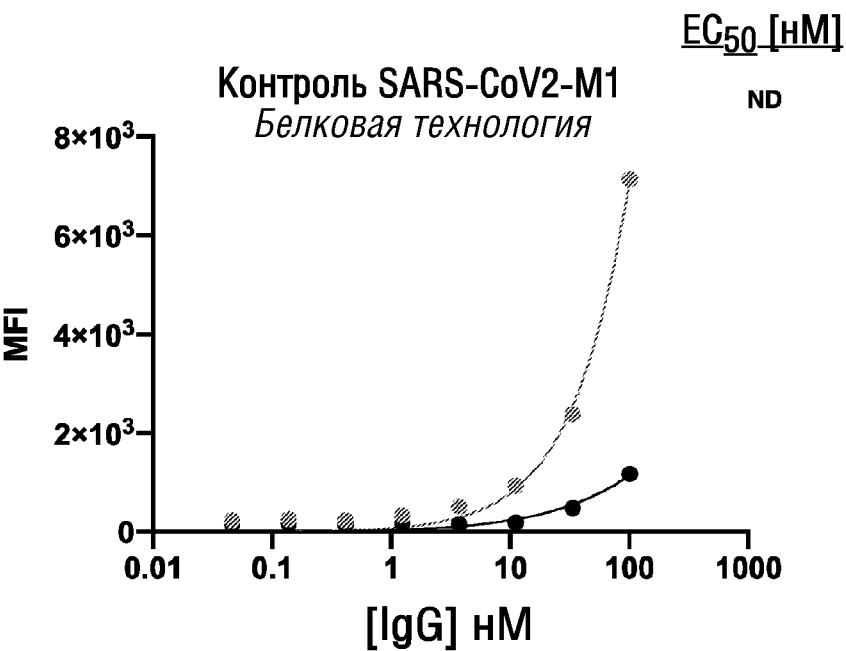
ФИГ.38F



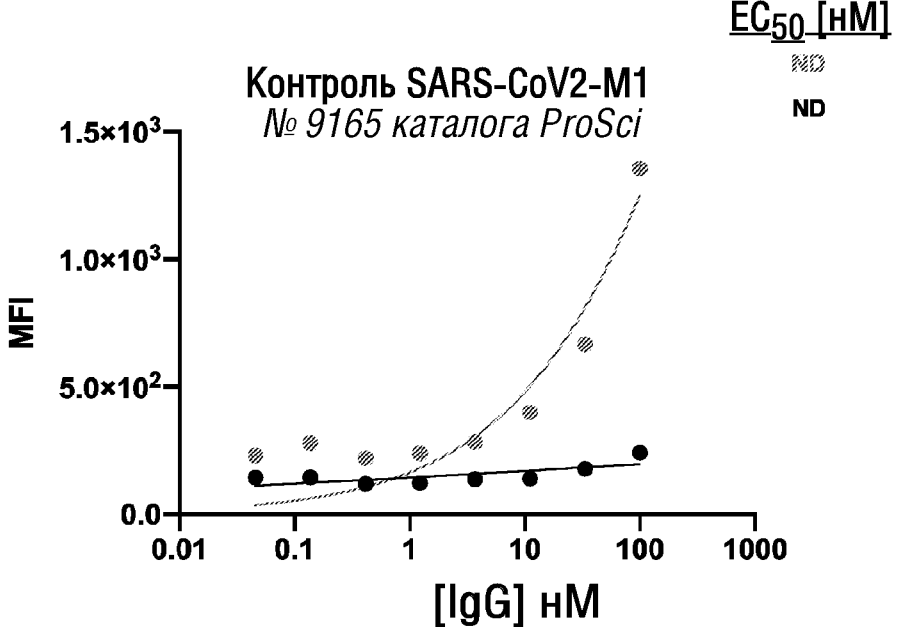
ФИГ.38G



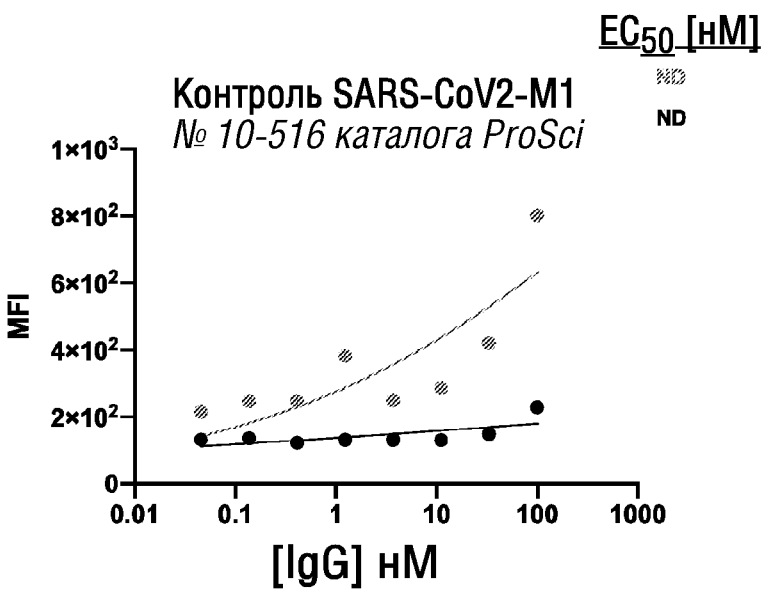
ФИГ.38Н



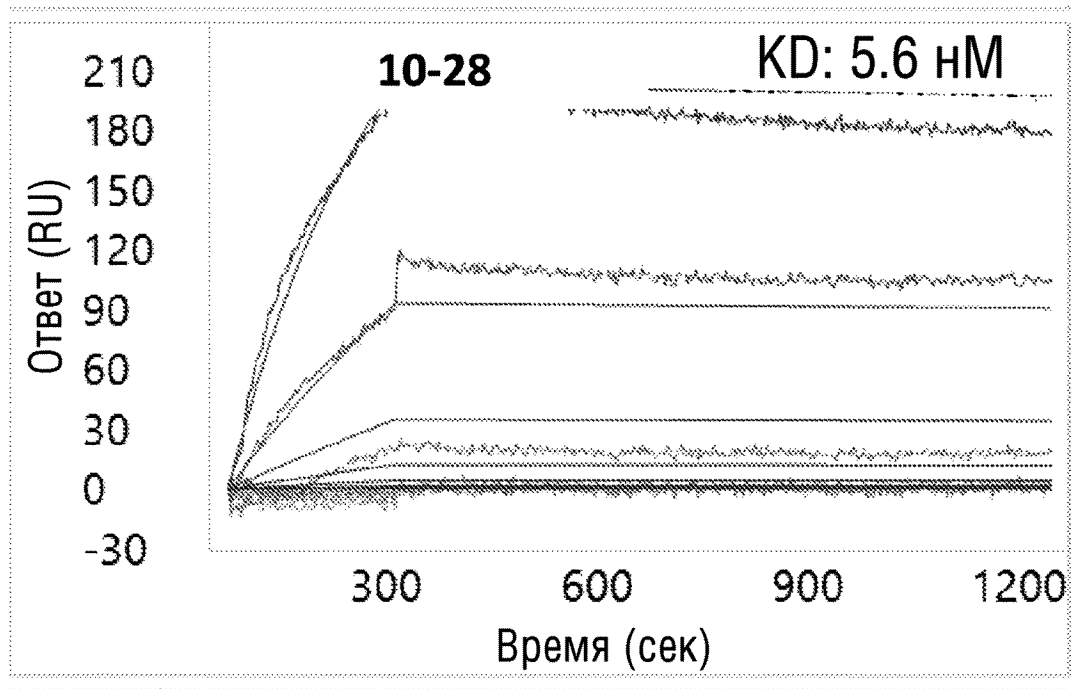
ФИГ.38И



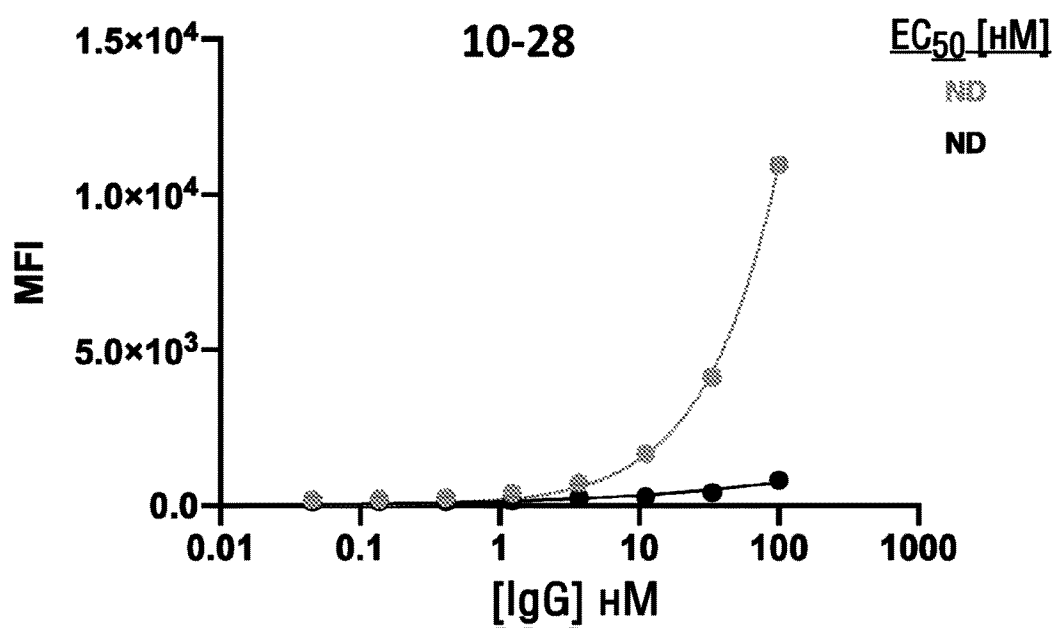
ФИГ.38J



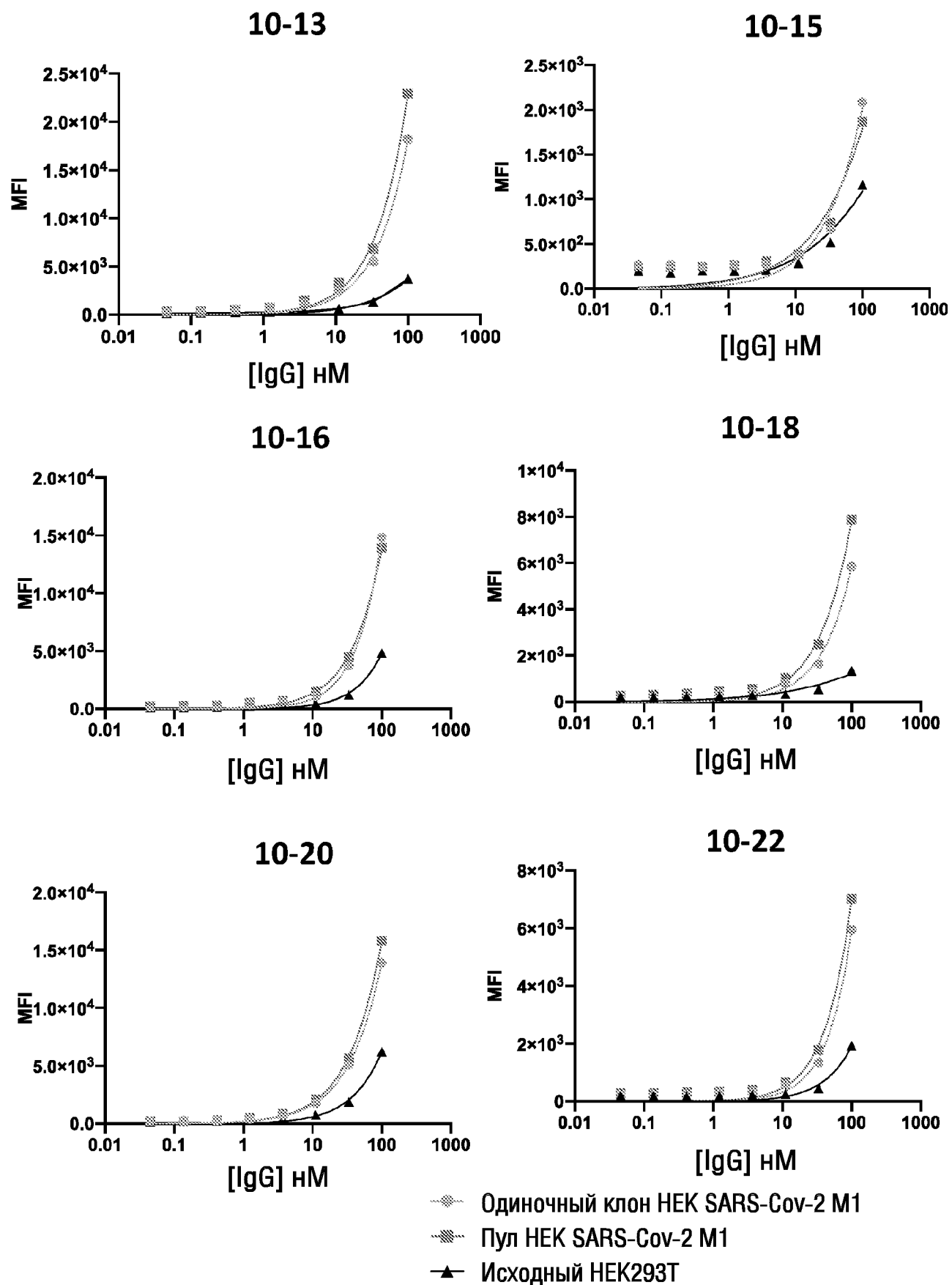
ФИГ.39А



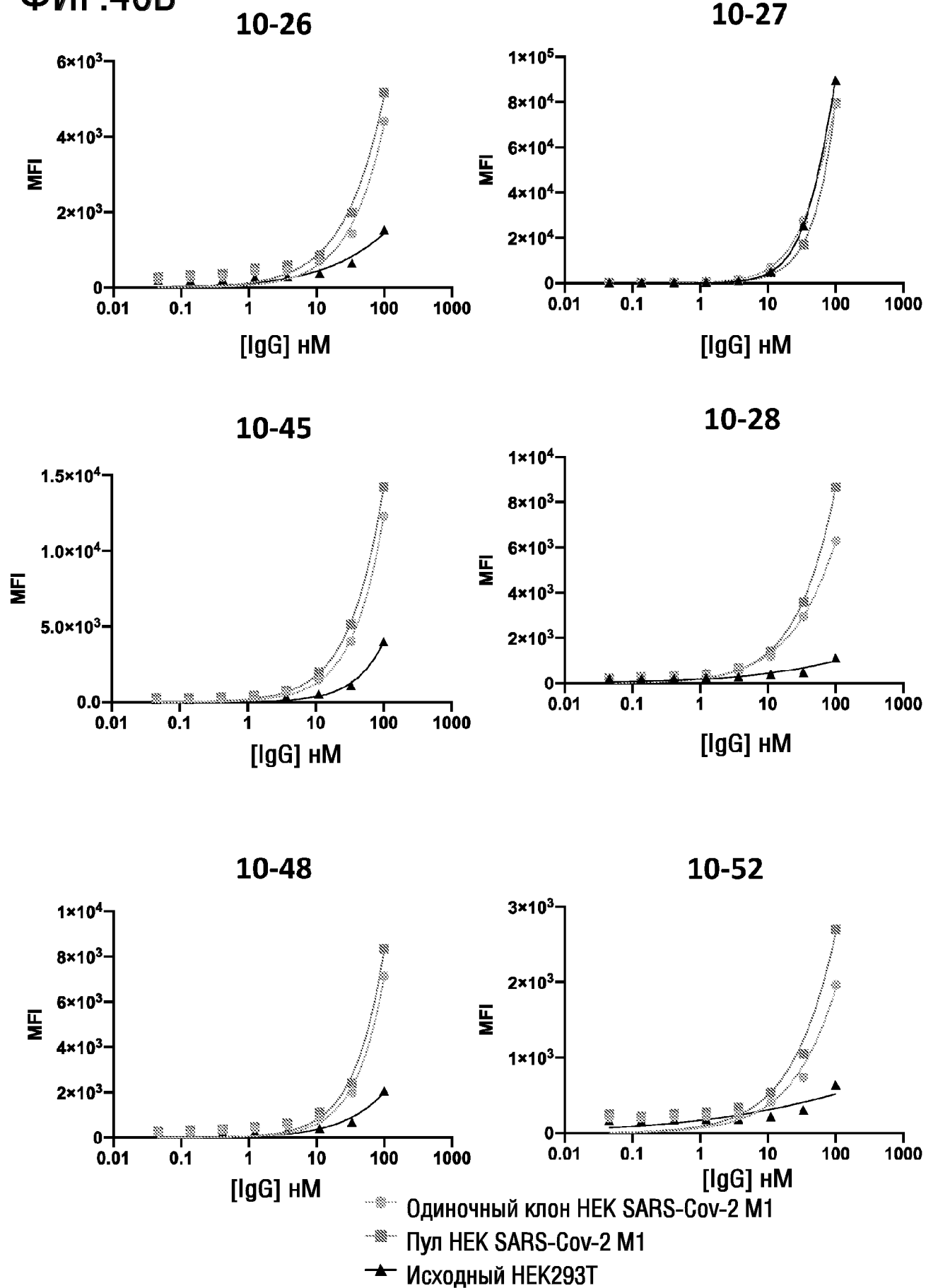
ФИГ.39В



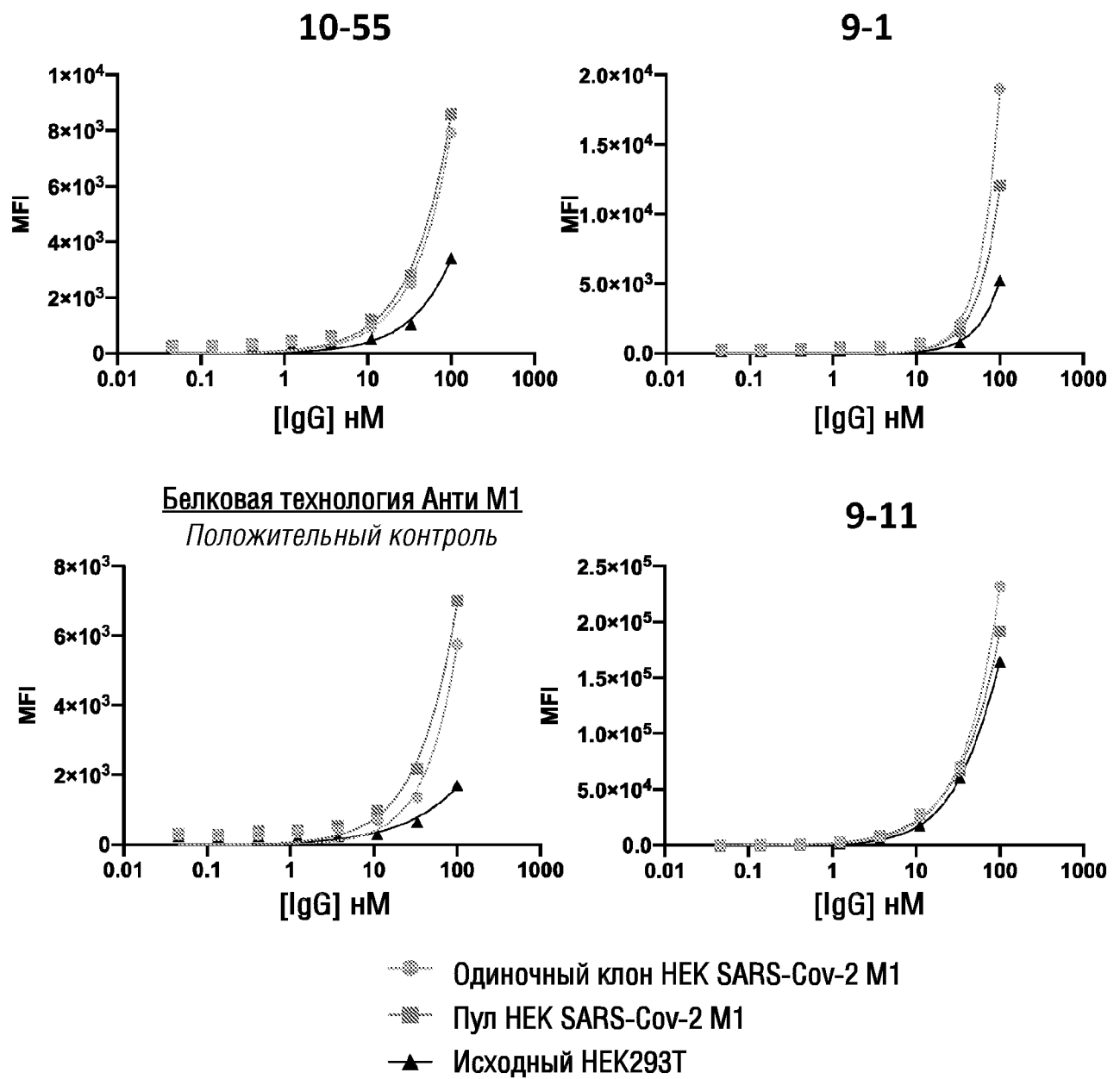
ФИГ.40А



ФИГ.40В

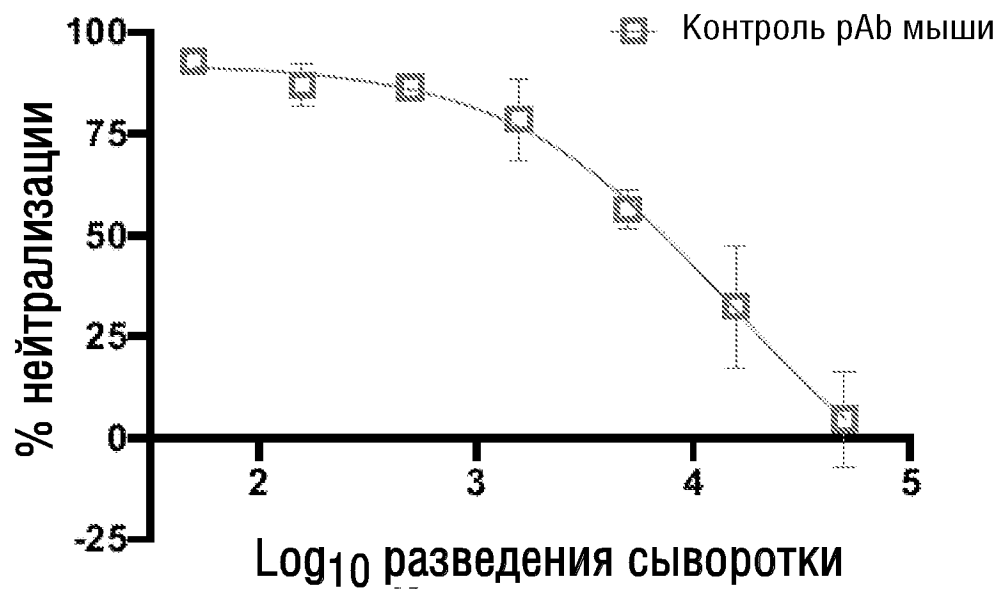


ФИГ.40С

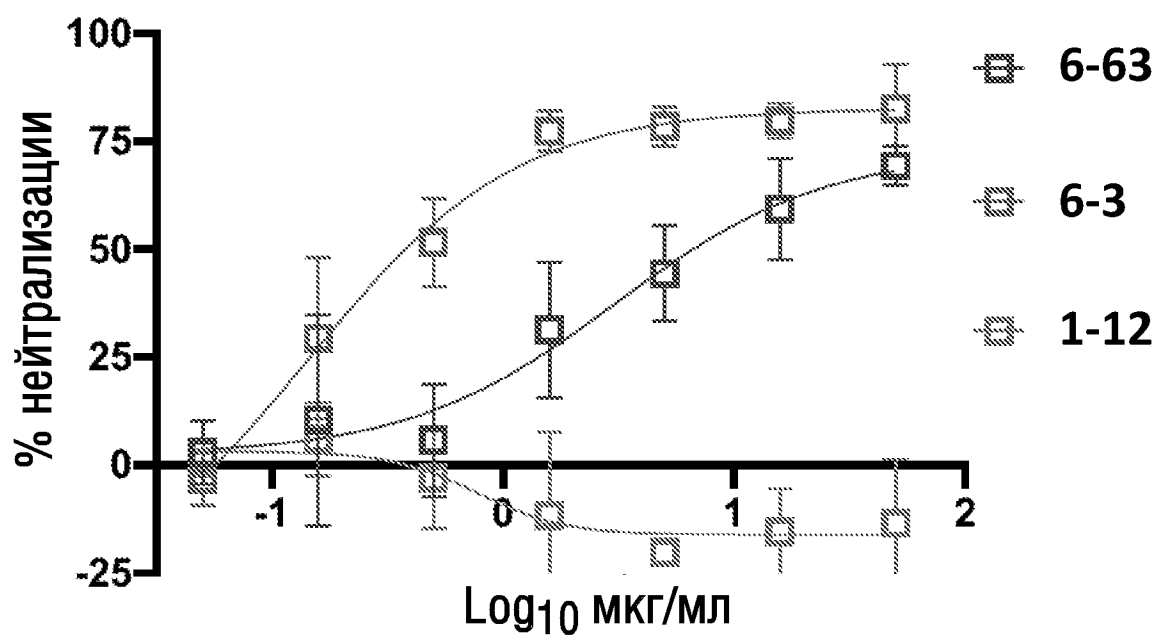




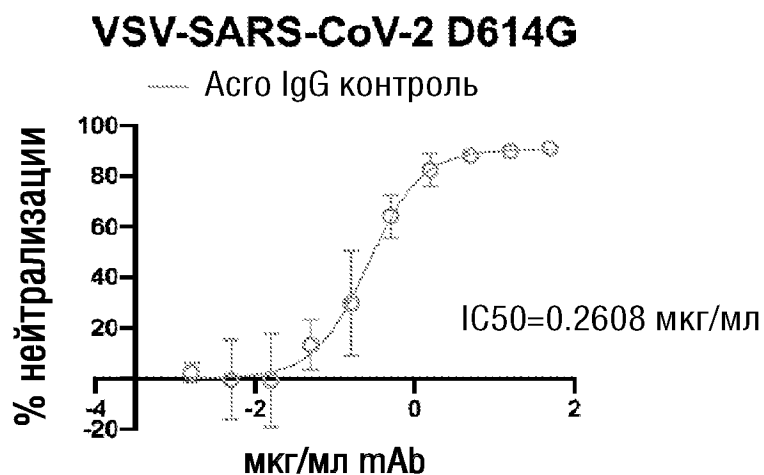
ФИГ.41А



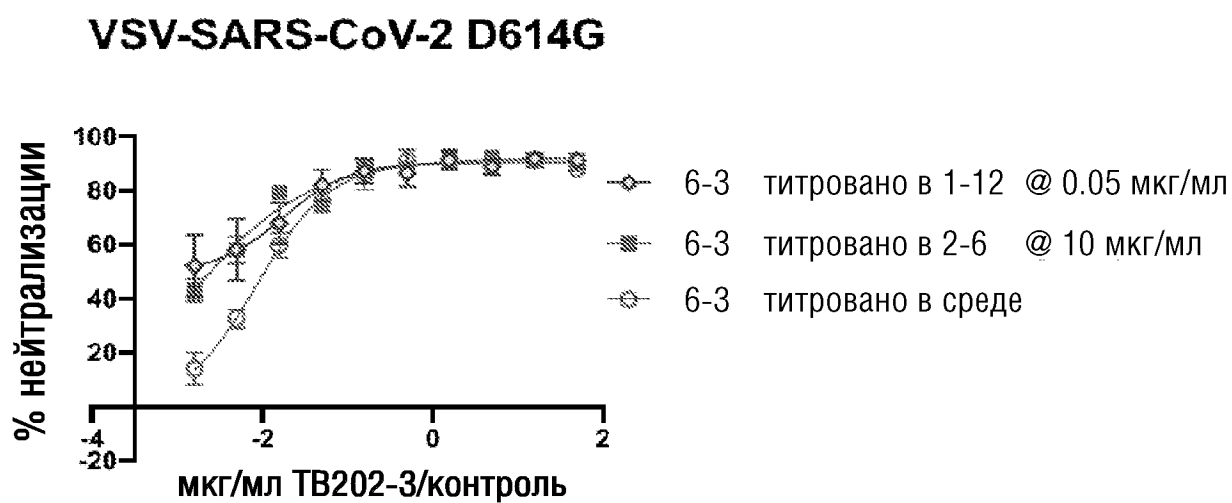
ФИГ.41В



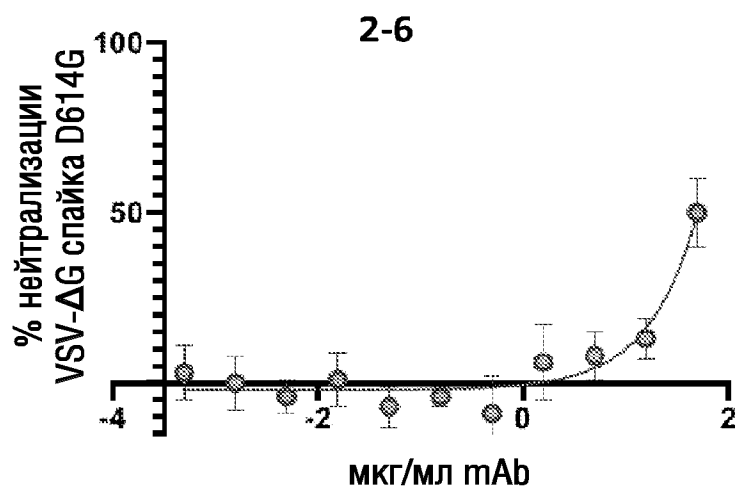
ФИГ.42А



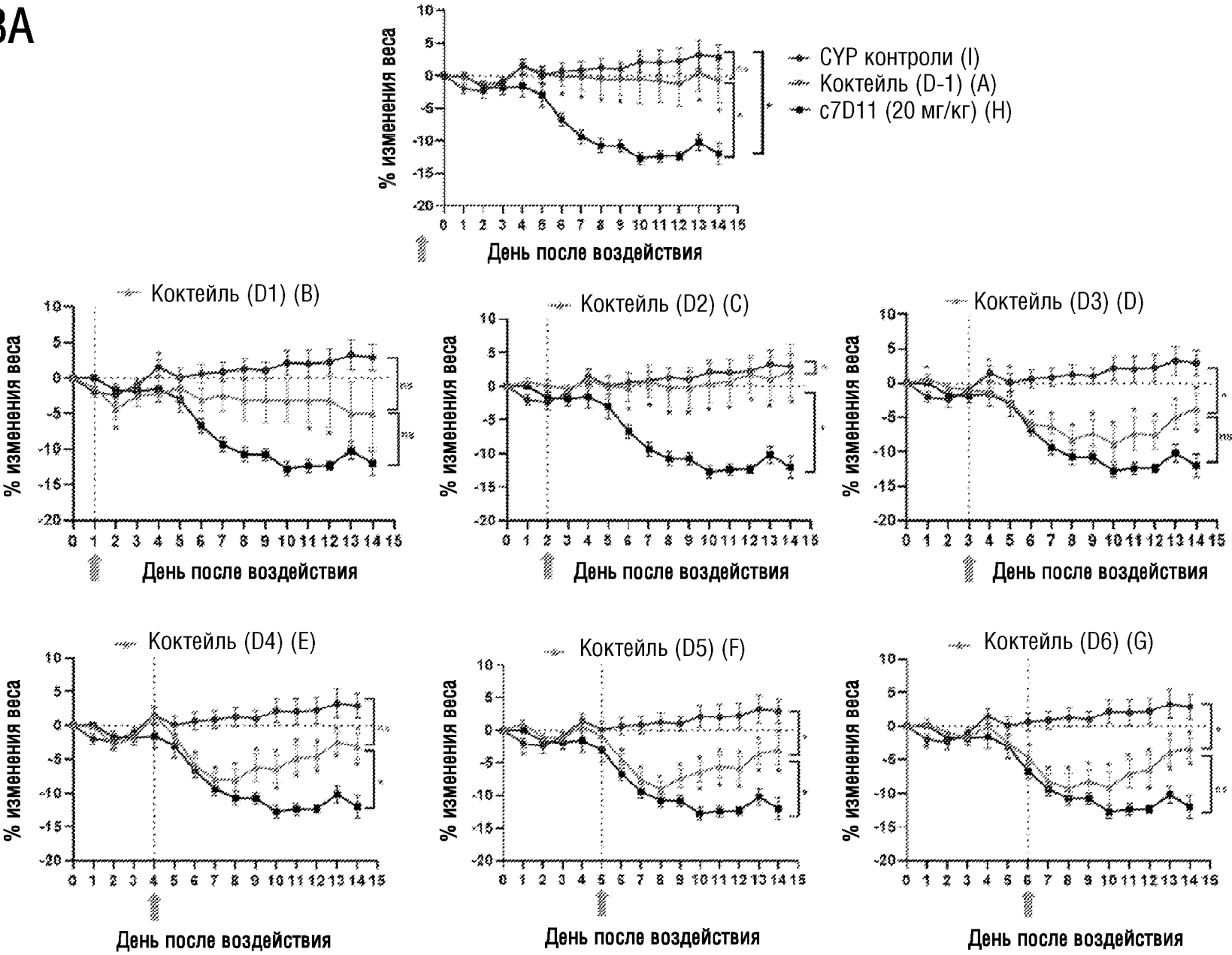
ФИГ.42В



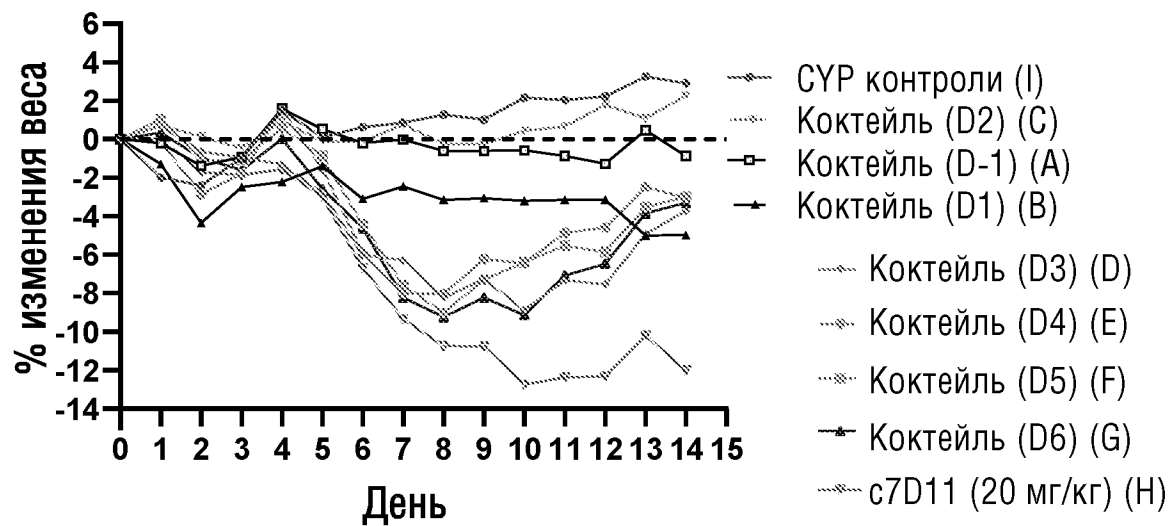
ФИГ.42С



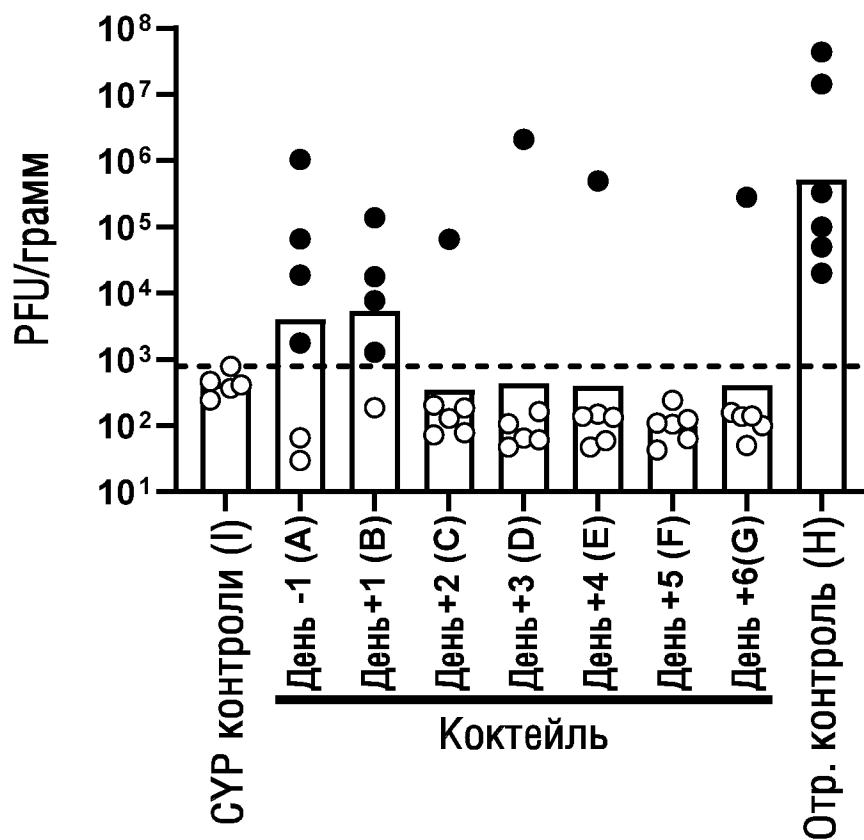
ФИГ.43А



ФИГ.43В



ФИГ.43С



ФИГ.43D

