(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293244 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.02

(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

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

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-CoV-2

(31) **63/022,392; 63/024,372; 63/027,814; 63/029,338; 63/031,286; 63/033,045; 63/036,683; 63/039,939; 63/046,465; 63/057,767; 63/090,667; 63/113,450; 63/153,784; 63/170,368**

(32) **2020.05.08; 2020.05.13; 2020.05.20; 2020.05.22; 2020.05.28; 2020.06.01; 2020.06.09; 2020.06.16; 2020.06.30; 2020.07.28; 2020.10.12; 2020.11.13; 2021.02.25; 2021.04.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/031442**

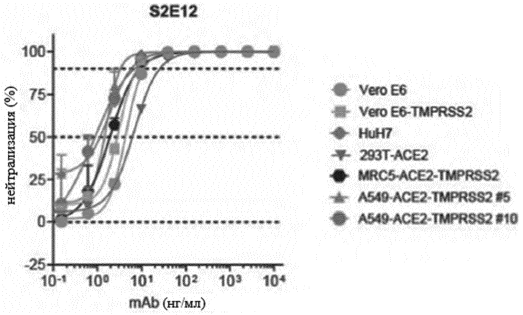
(87) **WO 2021/226560 2021.11.11**

(71) Заявитель:
ВИР БАЙОТЕКНОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Корти Давиде, Пиззуто Маттео Самуэль, Пинто Дора, Бельтрамелло Мартина, Де Марко Анна, Камерони Элизабетта (CH), Снелл Дьёрдь, Чудноховски Надин, Хейвенар-Дотон Колин, Лемпп Флориан А., Теленти Амалио (US), Цатта Фабриция (CH)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.И., Стойко Г.В., Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, которые могут связываться с антигеном SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2), и в некоторых вариантах осуществления способны эффективно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2. Также предложены полинуклеотиды, которые кодируют антитела и антигенсвязывающие фрагменты, векторы, клетки-хозяева и связанные композиции и применения, в том числе для предотвращения, лечения и диагностики инфекции SARS-CoV-2 или другого коронавируса.



202293244 A1

202293244 A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-COV-2

СВЕДЕНИЯ О ПЕРЕЧНЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Перечень последовательностей, связанный с данной заявкой, представлен в текстовом формате вместо бумажной копии и включен в настоящее описание посредством ссылки. Имя текстового файла, содержащего перечень последовательностей: 930585_409WO_SEQUENCE_LISTING.txt. Текстовый файл имеет размер 489 КБ, был создан 7 мая 2021 года и отправляется в электронном виде через EFS-Web.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В конце 2019 года в городе Ухань, Китай, появился новый бетакоронавирус. По состоянию на 2 мая 2021 года во всем мире было подтверждено около 152 миллионов случаев инфицирования этим вирусом (называемым, среди прочего, SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2) и коронавирус Wuhan), что привело к около 3,195 миллиона смертей. Необходимы методы предотвращения или лечения инфекции SARS-CoV-2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигурах 1A-1D показано связывание некоторых антител с RBD (рецептор-связывающий домен) белка-шипа (spike) SARS-CoV-2 и RBD белка-шипа SARS-CoV-1. Моноклональные антитела человека, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, рекомбинантно экспрессировали и протестировали на связывание RBD с помощью ELISA. На фигуре 1A показано связывание пяти антител, на каждой из фигур 1B и фигур 1C показано связывание семи антител, и на фигуре 1D показано связывание четырех антител. Два антитела на верхней панели на фигуре 1B показаны с использованием черных символов. На фигуре 1B связывание S2X28 представлено линией, которая остается на нулевом или близком к нулю значении OD (оптической плотности) для всего диапазона тестируемых концентраций. На фигуре 1B (сверху) связывание S2X41 представлено кривой с EC50 около 20,01 нг/мл. На каждой из фигур 1A-1D верхняя панель показывает связывание с RBD SARS-CoV-2, и нижняя панель показывает связывание с RBD SARS-CoV-1. Поля в правой части каждой фигуры, где они присутствуют, указывают рассчитанное значение EC50 для указанного антитела.

На фигуре 2 показано ингибирование связывания RBD SARS-CoV-2 с ACE2 человека рекомбинантно экспрессируемыми моноклональными антителами, выделенными от пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2. Планшеты для ELISA

покрывали рекомбинантным ACE2 человека (полученным в лаборатории). Покрытие проводили с помощью ACE2 при 2 мкг/мл в PBS (фосфатно-солевой буферный раствор). Планшеты инкубировали в течение ночи при 4 °C и блокировали с помощью блокатора казеина (1% казеин от Thermofisher) в течение 1 часа при комнатной температуре.

На фигурах 3A-3F показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием определенных антител против псевдотипированного вируса SARS-CoV-2. Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса лейкемии мышей (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. На фигуре 3A показаны результаты для трех антител. На каждой из фигур 3B-3F показаны результаты для четырех антител. Антитела тестировали в концентрациях, указанных по оси x. Поля в правой части каждой фигуры, где они присутствуют, указывают рассчитанное значение IC50 для указанного антитела.

На фигурах 4A-4N показано связывание дополнительных антител с белком-шипом SARS-CoV-2, RBD белка-шипа SARS-CoV-2 и RBD белка-шипа SARS-CoV-1. Моноклональные антитела человека, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали на связывание RBD с помощью ELISA. Поля в правой части каждой фигуры показывают рассчитанное значение EC50 для указанного антитела.

На фигурах 5A-5F показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием дополнительных антител против псевдотипированного вируса SARS-CoV-2. Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации (одно антитело на один анализ) в отношении вируса лейкемии мышей (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. На каждой из фигур 5A и 5C показаны результаты для трех антител. На фигуре 5B показаны результаты для двух антител, и на фигуре 5D показаны результаты для четырех антител. Антитела тестировали в концентрациях, указанных по оси x. Поля в правой части каждой фигуры, где они присутствуют, показывают рассчитанное значение EC50 для указанного антитела.

На фигурах 6A и 6B показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием моноклональных антител против аутентичного вируса SARS-CoV-2. Сравнительное антитело «S309-v2» содержит аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 342, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 346 (CDRH1-H3 и L1-L3, представленные в SEQ ID NO:343-345 и 347-349, соответственно), и представляет собой сконструированный вариант

антитела, выделенного от пациента, который выздоровел от инфекции SARS-CoV-1. Клетки Vero E6, культивированные в DMEM (минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) с добавлением 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, VWR) и 1x пенициллина/стрептомицина (Thermo Fisher Scientific), высевали в белые 96-луночные планшеты по 20000 клеток/лунку и прикрепляли в течение ночи. Серийные разведения антител 1:4 инкубировали с 200 pfu (бляшкообразующая единица) SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020, 3 пассаж, пассированный в клетках Vero E6) в течение 30 минут при 37 °C в помещении BSL-3 (уровень биологической безопасности 3). Супернатант клеток удаляли и добавляли смесь вирус-антитело к клеткам. Через 24 часа после инфицирования клетки фиксировали 4% параформальдегидом в течение 30 минут, затем два раза промывали PBS (pH 7,4) и пермеабилизировали 0,25% Triton X-100 в PBS в течение 30 минут. После блокирования в 5% сухом молоке/PBS в течение 30 минут клетки инкубировали с первичным антителом, нацеленным на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 (Sino Biological, кат. 40143-R001) при разведении 1:2000 в течение 1 часа. После промывки и инкубации с вторичным антителом, меченным Alexa647, смешанным с 1 мкг/мл Hoechst33342, в течение 1 часа, планшеты визуализировали на автоматизированном считывателе изображений клеток (Cytation 5, Biotek), и нуклеокапсид-положительные клетки подсчитывали с использованием программного обеспечения, поставляемого производителем. Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad Prism 8.0).

На фигурах 7A-7D показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием дополнительных антител против псевдотипированного вируса SARS-CoV-2. Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса лейкемии мышей (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. На каждой из фигур 7A и 7B показаны результаты для четырех антител, а также для сравнительного антитела S309 (VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 139, VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 143; CDRH1-H3 и L1-L3 такие, как представлено в SEQ ID NO: 140-142 и 144-146, соответственно), выделенных от пациента, который выздоровел от инфекции SARS-CoV-1. На фигуре 7C показаны результаты для трех антител вместе с S309, и на фигуре 7D показаны результаты для двух антител вместе с S309. Антитело «S2H58» на фигуре 7D содержит аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 228, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 238. Антитела тестировали в концентрациях, указанных по оси x.

На фигурах 8A и 8B показано связывание антител с RBD белка-шипа SARS-CoV-2 и RBD белка-шипа SARS-CoV-1. Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, рекомбинантно экспрессировали и тестировали на связывание RBD с помощью ELISA. На фигуре 8A показано связывание пяти антител и одного сравнительного антитела, S309 (VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 139, VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 143; CDRH1-H3 и L1-L3 такие, как представлено в SEQ ID NO: 140-142 и 144-146, соответственно), выделенных от пациента, который выздоровел от инфекции SARS-CoV-1. На фигуре 8B показано связывание четырех антител и S309. На каждой из фигур 8A и 8B левая панель показывает связывание с RBD SARS-CoV-2, и правая панель показывает связывание с RBD SARS-CoV-1. Поля в правой части каждой панели показывают рассчитанное значение EC50 для указанного антитела.

На фигурах 9A-9F показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием антител против псевдотипированного вируса SARS-CoV-2. Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса лейкемии мышей (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. Антитела тестировали в концентрациях, указанных по оси x. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 (выраженные в нг/мл) показаны под графиком на каждой фигуре.

На фигурах 10A-10E показано связывание антител с RBD белка-шипа SARS-CoV-2 и RBD белка-шипа SARS-CoV-1 (RBD белка-шипа SARS-CoV-1 помечен как «SARS RBD» на нижнем графике на каждой фигуре). Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, рекомбинантно экспрессировали и тестировали на связывание RBD с помощью ELISA. На каждой из фигур 10A-10E верхняя панель показывает связывание с RBD SARS-CoV-2, и нижняя панель показывает связывание с RBD SARS-CoV-1. Поля в правой части каждой фигуры, где они присутствуют, показывают рассчитанное значение EC50 для указанного антитела.

На фигурах 11A-11D показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием определенных моноклональных антител. Антитела тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. На фигуре 11A показаны результаты для моноклональных антител S2X193 и S2X195. На фигуре 11B показаны результаты для моноклональных антител S2X219 и S2X244. На фигуре 11C показаны результаты для моноклональных антител S2X246 и S2X256. На фигуре 11D показаны результаты для

моноклонального антитела S2X278. Ось X показывает общую концентрацию антитела. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 (выраженные в нг/мл) показаны в поле в правой части каждой фигуры.

На фигурах 12A-12D показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием определенных моноклональных антител. Антитела экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса везикулярного стоматита (VSV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. На фигуре 12A показаны результаты для моноклональных антител S2X193 и S2X195, а также сравнительного антитела S2X190. На фигуре 12B показаны результаты для моноклонального антитела S2X219. На фигуре 12C показаны результаты для моноклональных антител S2X244, S2X246 и S2X256. На фигуре 12D показаны результаты для моноклональных антител S2X269 и S2X278. Антитела тестировали в концентрациях, указанных по оси x. Рассчитанные значения IC50 и IC90 (выраженные в нг/мл) показаны в нижней части каждой фигуры.

На фигурах 13A и 13B показана способность некоторых моноклональных антител ингибировать связывание RBD SARS-CoV-2 с ACE2 человека. Планшеты для ELISA покрывали рекомбинантным ACE2 человека в концентрации 2 мкг/мл в PBS. Серийные разведения моноклональных антител инкубировали с RBD SARS-CoV-2 при 20 нг/мл (RBD, слитый с Fc мыши, из Sino Biological) в течение 30 минут при 37 °C, и затем переносили на планшеты, покрытые ACE2, для дополнительной 20-минутной инкубации при комнатной температуре. Использовали одиннадцать серийных разведений, начиная с 10 мкг/мл и разбавляя в соотношении 1:3. Связывание RBD с ACE2 детектировали с использованием F(ab')2 вторичного козьего антитела против мышиного IgG(H+L) (Southern Biotech), конъюгированного с щелочной фосфатазой, с последующим добавлением pNPP (п-нитрофенилфосфат, Sigma Aldrich N2765-100TAB) в бикарбонатном буфере и считыванием оптической плотности при 405 нм.

На фигуре 13A показаны результаты для моноклональных антител S2X193 и S2X195, а также четырех сравнительных антител. На фигуре 13B показаны результаты для моноклональных антител S2X219, S2X244, S2X246, S2X256, S2X269 и S2X278. Рассчитанные значения IC50 показаны на графике или справа от графика на каждой фигуре.

На фигурах 14A-14H показана аффинность и авидность связывания некоторых моноклональных антител по настоящему изобретению с RBD SARS-CoV-2, как измерено с помощью Octet. Антитело (как указано в правом нижнем углу каждой фигуры) наносили на штифты с белком A в концентрации 2,7 мкг/мл. RBD SARS-CoV-2 наносили на 5 минут

при 6 мкг/мл, 1,5 мкг/мл или 0,4 мкг/мл. Диссоциацию измеряли в течение 7 минут. Вертикальная пунктирная линия на каждой фигуре указывает на начало фазы диссоциации.

На фигуре 15 показаны аффинность и авидность связывания моноклональных антител S2X219 (первая панель) и S2X193, S2X195, S2X244, S2X246, S2X256, S2X269 и S2X278, наряду с четырьмя сравнительными антителами (вторая панель), с RBD SARS-CoV-1, как измерено с помощью Octet. Антитело наносили на штифты с белком A в концентрации 2,7 мкг/мл. RBD SARS-CoV-1 наносили на 5 минут при 6 мкг/мл. Диссоциацию измеряли в течение 7 минут. Вертикальная пунктирная линия на каждом графике указывает на начало фазы диссоциации. На второй панели порядок кривых (сверху вниз) соответствует антителам, перечисленным справа от графика (сверху вниз). В качестве иллюстрации, верхняя кривая соответствует S2X127, а нижняя кривая соответствует S2X278.

На фигурах 16A-16D показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 определенными моноклональными антителами, как оценено по ингибированию экспрессии нуклеокапсида (NP) через 24 часа после инфицирования. На фигуре 16A показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 моноклональными антителами S2N22, S2N12, S2N28, S2N25, S2H58-v2 вместе со сравнительным антителом S309-v2 (VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 342, VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 346; CDRH1-H3 и L1-L3 такие, как представлено в SEQ ID NO: 343-345 и 347-349, соответственно). На фигуре 16B показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 моноклональными антителами S2E9, S2E6, S2E13, S2K4, S2E14, S2E7 и S2E12 (VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 399, VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 403; CDRH1-H3 и L1-L3 такие, как представлено в SEQ ID NO: 400, 766, 402 и 404-406, соответственно) вместе со сравнительным антителом S309-v2. На фигуре 16C показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 моноклональными антителами S2H37, S2H73, S2H40, S2H70 и S2H71 вместе со сравнительным антителом S309-v2 (с мутациями Fc M428L/N434S). На фигуре 16D показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 моноклональными антителами S2X30, S2H58-v1, S2H66, S2H62 и S2H30 вместе со сравнительным антителом S309-v2. Рассчитанные значения IC50 показаны под каждым графиком.

На фигурах 17A-17C показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием определенных моноклональных антител. На фигуре 17A показаны результаты для моноклональных антител S2M11 и S2M28. На фигуре 17B показаны результаты для моноклонального антитела S2M16. На фигуре 17C показаны результаты

для моноклональных антител S2M7 и S2L49. Антитела тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. Ось X показывает общую концентрацию антитела. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 (выраженные в нг/мл) показаны в поле под каждым графиком.

На фигурах 18A-18E показано связывание некоторых моноклональных антител с белком-шипом SARS-CoV-2, RBD белка-шипа SARS-CoV-2, белком-шипом SARS-CoV-1 и RBD белка-шипа SARS-CoV-1. Антитела, выделенные у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, рекомбинантно экспрессировали и тестировали на связывание шипа и RBD шипа с помощью ELISA. В полях в правой части каждой фигуры показаны рассчитанные значения EC50 (выраженные в нг/мл).

На фигурах 19A-19E показаны результаты анализов нейтрализации инфекции с использованием определенных моноклональных антител. Антитела тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированного белком-шипом SARS-CoV-2. На фигуре 19A показаны результаты для моноклональных антител S2X149 и S2X179. На фигуре 19B показаны результаты для моноклонального антитела S2D65. На фигуре 19C показаны результаты для моноклонального антитела S2D97. На фигуре 19D показаны результаты для моноклонального антитела S2D106. На фигуре 19E показаны результаты для моноклонального антитела S2H101. Ось X показывает общую концентрацию антитела. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 показаны в поле в правой части каждой фигуры, в левой колонке поля.

На фигурах 20A и 20B показано связывание моноклонального антитела человека S2X149 и сравнительного антитела S309-v2 LS (VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 342, VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 346; CDRH1-H3 и L1-L3 такие, как представлено в SEQ ID NO: 343-345 и 347-349, соответственно; представленное как rIgG1 с мутациями Fc M428L и N434S) с белком-шипом SARS-CoV-1, RBD белка-шипа SARS-CoV-1 и RBD белка-шипа SARS-CoV-2. Моноклональные антитела человека экспрессировали рекомбинантно, и связывание тестировали с помощью ELISA. На фигуре 20A показано связывание антител с RBD белка-шипа SARS-CoV-1 (верхняя панель) и белком-шипом SARS-CoV-1 (нижняя панель). На фигуре 20B показано связывание антител с RBD белка-шипа SARS-CoV-2 (верхняя панель) и с контрольным планшетом без покрытия (нижняя панель). В полях справа от графиков показаны рассчитанные значения EC50.

На фигурах 21A и 21B показано связывание моноклонального антитела человека

S2X179 и сравнительного антитела S2X200 с белком-шипом SARS-CoV-1, RBD белка-шипа SARS-CoV-1 и RBD белка-шипа SARS-CoV-2. Моноклональные антитела человека экспрессировали рекомбинантно, и связывание тестировали с помощью ELISA. На фигуре 21A показано связывание антител с RBD белка-шипа SARS-CoV-1 (верхняя панель) и белком-шипом SARS-CoV-1 (нижняя панель). На фигуре 21B показано связывание антител с RBD белка-шипа SARS-CoV-2 (верхняя панель) и с контрольным планшетом без покрытия (нижняя панель). В поле справа от верхнего графика на фигуре 21B показаны рассчитанные значения EC50 для связывания RBD SARS-CoV-2.

На фигурах 22A и 22B показано связывание моноклональных антител человека S2H101, S2D65 (22A), S2D97 и S2D106 (22B) с RBD белка-шипа SARS-CoV-2. Антитела экспрессировали рекомбинантно, а связывание тестировали с помощью ELISA. В полях справа от графиков показаны рассчитанные значения EC50.

На фигурах 23A и 23B показано ингибирование связывания антитела с помощью RBD SARS-CoV-2 с ACE2 человека, как измерено с помощью ELISA. На фигуре 23A показаны результаты для моноклонального антитела S2X149. На фигуре 24B показаны результаты для моноклонального антитела S2X179 и сравнительного антитела S2X200. Рассчитанные значения IC50 показаны справа от каждого графика.

На фигуре 24 суммированы результаты количественных эпитоп-специфических серологических исследований с использованием моноклонального антитела S309 и других антител против шипа, как определено по данным анализа конкуренции связывания, криоЭМ (криогенная электронная микроскопия) и кристаллографии. Подчеркнутые антитела перекрестно реагируют с SARS-CoV-1.

На фигурах 25A и 25B показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 некоторыми моноклональными антителами. На фигуре 25A показаны результаты для четырех антител по настоящему изобретению, а также сравнительных антител S309 N55Q LS и S2X193. S309 N55Q LS содержит аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 342, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 346, и содержит модификацию MLNS в Fc-области. На фигуре 25B показаны результаты для антител S2X129 и S2X132, а также четырех сравнительных антител. Рассчитанные значения IC50 показаны в панелях под каждым графиком. Рассчитанные значения EC50 и EC90 показаны в нижней части каждой фигуры.

На фигуре 26 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 некоторыми моноклональными антителами с использованием псевдовируса VSV. Данные взяты из одного эксперимента, три экземпляра лунок с псевдовирусом VSV-luc(spike D19). «LS» представляет собой Fc-мутации M428L + N434S.

На фигуре 27 показана нейтрализация инфекции живым SARS-CoV-2 некоторыми моноклональными антителами. Данные взяты из трех экземпляров лунок с SARS-CoV-2-luc, MOI 0,1, 6ч инфекция.

На фигурах 28A и 28B показана активация FcγRIIIa (аллель V158) (фигура 28A) и FcγRIIa (аллель H131) (фигура 28B) некоторыми моноклональными антителами. Данные показывают эксперименты с использованием клеток-мишеней CHO (клетки яичника китайского хомячка), экспрессирующих белок SARS CoV2.

На фигурах 29A и 29B показано связывание (ELISA) некоторых антител с RBD и белком-шипом SARS-CoV-2.

На фигурах 30A и 30B показано связывание некоторых антител в отношении RBD SARS-CoV-2, S-белка SARS-CoV-2 и RBD SARS-CoV-1.

На фигурах 31A и 31B показано связывание антитела S2D106 с RBD SARS-CoV-2 в присутствии различных концентраций AAPH (2,2'-азобис(2-амидинопропан)дигидрохлорид) или после УФ-облучения. Как AAPH, так и УФ-облучение используют для индуцирования стресса окисления в антителе. На фигуре 31A показано связывание S2D106 с RBD, измеренное с помощью непрямого ELISA. На фигуре 31B показано связывание S2D106, измеренное с помощью сэндвич-ELISA; ось x показывает концентрацию RBD.

На фигурах 32A-32C показана нейтрализация инфекции (псевдовирусных частиц) S2E12 и его сконструированных вариантов (см. Таблицу 22 в Примере 9 для последовательностей VH и VL антител S2E12). На фигурах 32A и 32B показаны результаты двух повторностей одного и того же эксперимента. На фигуре 32C показаны результаты третьего эксперимента с использованием S2E12 и других его вариантов.

На фигурах 33A и 33B показано связывание некоторых антител с RBD SARS-CoV-2, измеренное с помощью непрямого ELISA. На фигуре 33A показаны результаты для восьми антител. На фигуре 33B показано среднее значение результатов повторностей экспериментов для шести антител.

На фигурах 34A и 34B показано связывание некоторых антител с RBD SARS-CoV-2, измеренное с помощью сэндвич-ELISA. На фигуре 34A показаны результаты для восьми антител. На фигуре 34B показано среднее значение результатов повторностей экспериментов для шести антител.

На фигуре 35 показана нейтрализация инфекции с использованием живого вируса SARS-CoV-2 пятью антителами. Кривую, помеченную «S2E12-11», получали с использованием антитела, присутствующего в супернатанте клеток CHO, трансформированных для экспрессии антитела S2E12. Кривую, обозначенную «S2E12

wt», получали с использованием очищенного антитела, полученного в трансформированных клетках HEK (эмбриональная клетка почки человека).

На фигуре 36 показано связывание определенных антител с белком-шипом SARS-CoV-2, экспрессируемым на поверхности клеток CHO, как измерено с помощью проточной цитометрии. Рассчитанные значения EC50 для каждого антитела показаны в условных обозначениях справа от названия каждого антитела. Кривую, помеченную «S2E12-11», получали с использованием антитела, присутствующего в супернатанте клеток CHO, трансформированных для экспрессии антитела S2E12. Кривую, обозначенную «S2E12», получали с использованием очищенного антитела, полученного в трансформированных клетках HEK.

На фигурах 37A и 37B показана нейтрализация инфекции с использованием псевдовирусных частиц определенными моноклональными антителами. На фигурах 37A и 37B показаны результаты двух повторностей одного и того же эксперимента.

На фигурах 38A и 38B показано связывание некоторых антител с RBD SARS-CoV-2. Также показано связывание сравнительного антитела S309-14 (S309 с мутацией VH W105F, имеющего такую же аффинность в отношении RBD, как и S309). На фигуре 38A показано связывание, измеренное с помощью непрямого ELISA. На фигуре 38B показано связывание, измеренное с помощью сэндвич-ELISA. На каждой из фигур 38A и 38B показано среднее значение результатов повторностей экспериментов.

На фигурах 39A и 39B показаны характеристики некоторых сконструированных антител S2E12 по сравнению с исходным моноклональным антителом S2E12 (значения для S2E12, обозначенные как «WT» на оси y). Сравнительные данные получали с использованием анализов, перечисленных в условных обозначениях справа от каждой фигуры.

На фигуре 40 показаны характеристики некоторых сконструированных антител S2D106 по сравнению с исходным моноклональным антителом S2D106 (значения для S2D106, обозначенные как «WT» на оси y). Сравнительные данные получали с использованием анализов, перечисленных в условных обозначениях справа от каждой фигуры.

На фигуре 41 показана экспрессия (иммунофлуоресценция) трансгенов DC-SIGN (молекулы межклеточной адгезии дендритных клеток 3-захватывающего неинтегрина)/L-SIGN (молекула межклеточной адгезии клеток печени/лимфатического узла 3-захватывающего неинтегрина), DC-SIGN и ACE2 в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии указанного(-ых) белка(-ов). См. пример 14.

На фигуре 42 показаны уровни инфекции псевдовирусом VSV в клетках HEK293T

дикого типа и в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. Псевдовирус экспрессировал рекомбинантный белок-шип SARS-CoV-2 с репортером люциферазой. См. пример 14.

На фигуре 43 показана нейтрализация моноклональным антителом S309 (VH с SEQ ID NO: 139, VL с SEQ ID NO: 143) инфекции псевдовирусом VSV в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. В этом примере антитело S309 содержит мутации Fc M428L и N434S. См. пример 14.

На фигуре 44 показаны уровни инфекции живым SARS-CoV-2 в клетках HEK293T дикого типа и в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. Инфекцию определяли с использованием рекомбинантного S-белка с репортером люциферазой. См. пример 14.

На фигуре 45 показана нейтрализация моноклональным антителом S309 (VH с SEQ ID NO: 139, VL с SEQ ID NO: 143) инфекции живым SARS-CoV-2 в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN или ACE2. В этом примере антитело S309 содержит мутации Fc M428L и N434S. См. пример 14.

На фигуре 46 показана экспрессия (иммунофлуоресценция) трансгенов DC-SIGN/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC1 и ACE2 в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии указанного(-ых) белка(-ов). См. пример 14.

На фигуре 47 показаны уровни инфекции живым SARS-CoV-2 в клетках HEK293T дикого типа и в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Инфекцию определяли с использованием рекомбинантного S-белка с репортером люциферазой. См. пример 14.

На фигуре 48 показана нейтрализация моноклональным антителом S309 (VH с SEQ ID NO: 139, VL с SEQ ID NO: 143) инфекции живым вирусом SARS-CoV-2 в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. В этом примере антитело S309 содержит мутации Fc M428L и N434S. См. пример 14.

На фигуре 49 показана нейтрализация моноклональным антителом S2E12-LS (VH с SEQ ID NO: 399, VL с SEQ ID NO: 403n M428L/N434S Fc мутации) живой инфекции SARS-CoV-2 в клетках HEK293T, сконструированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. В этом примере антитело S2E12 содержит мутации Fc M428L и N434S. См. пример 14.

На фигурах 50A и 50 показан анализ экспрессии рецепторных белков, включая белки CD209 (DC-SIGN) и SIGLEC, в нескольких типах клеток. Размер точки коррелирует с процентом клеток указанного типа, которые экспрессируют белок, а интенсивность

затенения точки коррелирует с уровнем экспрессии белка. См. пример 14.

На фигуре 51 показана инфекция живым SARS-CoV-2, экспрессирующим N-люциферазу, в клетках HEK293T («исходные») или клетках HEK293T, стабильно экспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Данные представляют собой эксперименты по тестированию SARS-CoV-2 при трех множественностях заражений (MOI). См. пример 14.

На фигуре 52 показана инфекция VSV, псевдотипированным SARS-CoV-2, в клетках HEK293T, клетках HeLa и клетках MRC5, временно трансдуцированных лентивирусом для экспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Неинфицированные клетки показаны как отрицательный контроль. См. пример 14.

На фигуре 53 показана нейтрализация инфекции с помощью S2E12. Панель из 7 клеточных линий (HeLa, 293T (wt), Vero E6, Huh7, 293T ACE2, MRC 5-ACE2-TMPRSS2, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10) инфицировали SARS-CoV-2-Nluc в присутствии S2E12. Сигнал люциферазы определяли количественно через 24 часа после инфицирования.

На фигуре 54 показана нейтрализация инфекции с помощью S2E12. Панель из 7 клеточных линий (HeLa, 293T (wt), Vero E6, Huh7, 293T ACE2, MRC 5-ACE2-TMPRSS2, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10) инфицировали VSV, псевдотипированным белком-шипом SARS-CoV-2, в присутствии S2E12-LS. Сигнал люциферазы определяли количественно через 24 часа после инфицирования.

На фигуре 55 показано связывание очищенного, флуоресцентно-меченного белка-шипа SARS-CoV-2 с каждой из 7 клеточных линий, как количественно определено с помощью проточной цитометрии. Клетки HeLa и 239T WT имели самые низкие значения MFI (средняя интенсивность флуоресценции), за которыми следовали клетки Huh7 и VeroE6. Клетки 293T ACE2 (самые высокие), MRC 5-ACE2-TMPRSS2 (третьи самые высокие), A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5 (четвертые самые высокие) и A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10 (вторые самые высокие) имели более высокие значения MFI.

На фигурах 56A и 56B показано, что как S309 (VH с SEQ ID NO: 139; VL с SEQ ID NO: 143), так и комбинация S309 и S2E12-LS обеспечивают надежную защиту in vivo от заражения SARS-CoV-2. Сирийским хомякам вводили указанное количество mAb за 48 часов до интраназального заражения SARS-CoV-2. На фигуре 56A, верхний ряд, показано количественное определение вирусной РНК в легких через 4 дня после инфицирования. На фигуре 56A, средний ряд, показано количественное определение реплицирующегося вируса в гомогенатах легких, собранных через 4 дня после заражения, с использованием анализа TCID50. На фигуре 56A, нижний ряд, показана гистологическая оценка легочной

ткани, оцененная через 4 дня после инфицирования. На фигуре 56B показано, что концентрация mAb, измеренная в сыворотке до инфицирования (день 0), обратно коррелирует с нагрузкой вирусной РНК в легком через 4 дня после инфицирования. См. пример 14.

На фигуре 57 показано инфицирование клеток HEK293T, трансфицированных для сверхэкспрессии ACE2 или одного из панели выбранных лектинов и кандидатов в рецепторы, псевдовирусом VSV-SARS-CoV-2.

На фигуре 58 показаны микрофотографии стабильных линий клеток HEK293T, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, инфицированных аутентичным SARS-CoV-2 (MOI 0,1), затем фиксированных и иммуноокрашенных в течение 24 часов для нуклеопротеина SARS-CoV-2 (красный)

На фигуре 59 показано количественное определение уровней люциферазы в стабильных линиях клеток HEK293T, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, как измерено через 24 часа после инфицирования SARS-CoV-2-Nluc.

На фигуре 60 показано количественное определение уровней люциферазы в стабильных линиях клеток HEK293T, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2 после инкубации с различными концентрациями моноклонального антитела против SIGLEC1 (клон 7-239) и инфицирования SARS-CoV-2-Nluc.

На фигуре 61 показано инфицирование клеток, временно трансдуцированных для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, псевдовирусом VSV-SARS-CoV-2. Показаны результаты для клеток HEK293T (левая панель), клеток HeLa (центральная панель) и клеток MRC5 (правая панель).

На фигуре 62 показано инфицирование стабильных линий клеток HEK293T, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, после обработки ACE2 миРНК (siRNA) с последующим инфицированием псевдовирусом VSV-SARS-CoV-2.

На фигуре 63 показано инфицирование стабильных линий клеток HEK293T, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, после обработки различными концентрациями антитела против ACE2 (поликлональная сыворотка) с последующим инфицированием псевдовирусом VSV-SARS-CoV-2.

На фигуре 64 показано распределение и экспрессия ACE2, DC-SIGN (CD209), L-SIGN (CLEC4M) и SIGLEC1 в клеточном атласе легких человека.

На фигуре 65 показан анализ основных типов клеток с обнаруживаемым геномом SARS-CoV-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или мокроте тяжелых пациентов с COVID-19. Профили экспрессии генов одной клетки показаны как график t-SNE (t-распределенное стохастическое соседнее вложение), окрашенный по типу клеток и

распределенный по размеру относительно вирусной нагрузки.

На фигуре 66 показан анализ основных типов клеток с обнаруживаемым геномом SARS-CoV-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или мокроте тяжелых пациентов с COVID-19. Кумулятивная доля клеток (ось y) с обнаруженной вирусной РНК на клетку до соответствующего logCPM (log(количество на миллион); ось x) показана для каждого из указанных типов клеток.

На фигуре 67 показана матрица тепловой карты для подсчетов для клеток с обнаруженными транскриптами для генов рецепторов, показанных на оси x, и типов клеток SARS-CoV-2+ на оси y. Всего n=3085 клеток от восьми субъектов. См. Ren, X. et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single cell transcriptome atlas. Cell, doi:10.1016/j.cell.2021.01.053 (2021).

На фигуре 68 показана корреляция подсчета рецепторных транскриптов (ось y каждого графика) с подсчетом РНК (RNA) SARS-CoV-2 (ось x каждого графика) в макрофагах и секреторных клетках. Корреляция была основана на подсчетах до логарифмического преобразования от Ren et al.

На фигуре 69 справа показаны результаты транс-инфекции VSV-SARS-CoV-2. Схема процесса транс-инфекции показана на левой панели. Клетки HeLa, трансдуцированные DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC1, инкубировали с VSV-SARS-CoV-2, интенсивно промывали и совместно культивировали с чувствительными к Vero-E6-TMPRSS2 клетками-мишенями. Результаты в присутствии или отсутствие клеток-мишеней показаны на правой панели.

На фигуре 70 показаны результаты транс-инфекции, где вирусную адсорбцию VSV-SARS-CoV-2 проводили в присутствии или в отсутствие блокирующего антитела против SIGLEC1.

На фигуре 71 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 клеток Vero-E6 антителами S309, S2E12-LS и S2X33. S2E12-LS содержит последовательность VH SEQ ID NO: 399 и последовательность VL SEQ ID NO: 403 и M428L/N434S в Fc.

На фигуре 72 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 клеток Vero-E6-TMPRSS2 антителами S309, S2E12-LS и S2X33.

На фигуре 73 показано количественное определение связывания очищенного, флуоресцентно-меченного белка-шипа или RBD SARS-CoV-2 с указанными линиями клеток, как измерено с помощью проточной цитометрии. «A» указывает на линию клеток, сверхэкспрессирующую ACE2; «T» указывает на линию клеток, сверхэкспрессирующую TMPRSS2.

На фигуре 74 показано количественное определение клеточных транскриптов

ACE2 и TMPRSS2 в указанных линиях клеток, измеренное с помощью RT-qPCR. «A» указывает на линию клеток, сверхэкспрессирующую ACE2; «T» указывает на линию клеток, сверхэкспрессирующую TMPRSS2.

На фигуре 75 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2-Nluc антителами S309, S2E12-LS или S2X333. Каждая из семи указанных линий клеток была протестирована. Сигнал люциферазы количественно определяли через 24 часа после инфицирования.

На фигуре 76 показана нейтрализация инфекции псевдовирусом VSV-SARS-CoV-2 антителами S309, S2E12-LS или S2X333. Каждая из семи указанных линий клеток была протестирована. Сигнал люциферазы количественно определяли через 24 часа после инфицирования.

На фигуре 77 показано слияние клеток CHO, экспрессирующих S-белок SARS-CoV-2 (CHO-S), на плазматической мембране в отсутствие (верхние панели) или в присутствии (нижние панели) 5 мкг/мл антитела S2E12-LS, как измерено с помощью иммунофлуоресценции. Ядра окрашивали красителем Hoechst; цитоплазму окрашивали CellTracker Green.

На фигуре 78 показано слияние клеток CHO-S, опосредованное различными шип-специфическими антителами. Слияние количественно оценивали с использованием Cytation 5 Imager (BioTek) и протокола обнаружения объектов, который обнаруживал ядра как объекты и измерял их размер. Площадь объектов в слитых клетках, деленная на общую площадь всех объектов, умноженная на 100, обеспечивает получение процента слитых клеток.

На фигуре 79 показано ингибирование S2E12-LS-индуцированного слияния клеток CHO-S с помощью 15 мкг/мл указанных антител.

На фигуре 80 показано S2E12-LS-индуцированное однонаправленное слияние (также называемое транс-слияние) S-положительных клеток CHO-S с флуоресцентно меченными S-отрицательными клетками CHO в отсутствие ACE2. Ядра окрашивали красителем Hoechst; цитоплазму окрашивали CellTracker Green.

На фигуре 81 показана нейтрализация инфекции стабильной линии клеток HEK293T, сверхэкспрессирующей ACE2, аутентичным SARS-CoV-2, предварительно инкубированным с указанными антителами. Инфекцию измеряли путем иммуноокрашивания через 24 часа для нуклеопротеина SARS-CoV-2.

На фигуре 82 показана нейтрализация инфекции стабильной линии клеток HEK293T, сверхэкспрессирующей SIGLEC1, аутентичным SARS-CoV-2, предварительно инкубированным с указанными антителами. Инфекцию измеряли путем

иммуноокрашивания через 24 часа для нуклеопротеина SARS-CoV-2.

На фигуре 83 показана нейтрализация инфекции стабильной линии клеток HEK293T, сверхэкспрессирующей DC-SIGN, аутентичным SARS-CoV-2, предварительно инкубированным с указанными моноклональными антителами. Инфекцию измеряли путем иммуноокрашивания через 24 часа для нуклеопротеина SARS-CoV-2.

На фигуре 84 показана нейтрализация инфекции стабильной линии клеток HEK293T, сверхэкспрессирующей L-SIGN, аутентичным SARS-CoV-2, предварительно инкубированным с указанными моноклональными антителами. Инфекцию измеряли путем иммуноокрашивания через 24 часа для нуклеопротеина SARS-CoV-2.

На фигуре 85 показано обобщение механизмов действия различных классов шип-специфических антител. «Ингибирование слияния» относится к опосредованному антителом ингибированию слияния между клетками CHO-S и клетками ACE2+ Vero-E6. Оценка эффекторных функций основана на антителозависимой активации FcγRs человека, измеренной с использованием биолюминесцентного репортерного анализа. Антитела RBM Ia-IIa включают S2E12, S2X259, S2X58, S2D106, Ly-CoV016, CT-P59 и REGN10933. Антитела RBM Ib включают Ly-CoV555, REGN10987 и S2M11. Антитела NTD включают S2X333. Антитела против стеблевой спирали (Stem helix) включают S2P6.

На фигурае 86 показан анализ связывания антител, нацеленных на DC/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, на клетках HEK293T, стабильно сверхэкспрессирующих соответствующий рецептор связывания, как измерено с помощью проточной цитометрии.

На фигуре 87 показан анализ связывания антител, нацеленных на DC/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, на клетках HEK293T, стабильно сверхэкспрессирующих соответствующий рецептор связывания, как измерено с помощью иммунофлуоресценции.

На фигуре 88 показано инфицирование клеток HEK293T, стабильно сверхэкспрессирующих указанный рецептор связывания, с помощью VSV-SARS-CoV-2, псевдотипированным белком-шипом дикого типа (серые полосы), или VSV-SARS-CoV-2, псевдотипированным белком-шипом, несущим мутации линии B1.1.7 (красные полосы). Люминесценцию анализировали на следующий день после инфицирования.

На фигуре 89 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 клеток Vero-E6 или Vero-E6-TMPRSS2 с помощью 10 мкг/мл S309, S2E12-v2 и S2X333. Клетки инфицировали SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020) при MOI 0,01 в присутствии указанных антител. Клетки фиксировали через 24 часа после инфицирования, и вирусный нуклеокапсидный белок подвергали иммуноокрашиванию.

На фигуре 90 показано количественное определение связывания очищенного, флуоресцентно-меченного белка-шипа (левые панели) или RBD (правые панели) SARS-

CoV-2 с указанными линиями клеток, как измерено с помощью проточной цитометрии.

На фигуре 91 показана количественная оценка связывания очищенного, флуоресцентно-меченного белка-шипа (левые панели) или RBD (правые панели) SARS-CoV-2 с указанными линиями клеток, как измерено с помощью проточной цитометрии.

На фигуре 92 показан анализ защитного эффекта антитела S309 (левые панели) или комбинации антител S309 и S2E12-v2 (правые панели) против заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков. Верхние панели показывают количественное определение вирусной РНК в легких через четыре дня после заражения. На нижних панелях показано количественное определение реплицирующегося вируса в гомогенатах легких, собранных через четыре дня после заражения, с использованием анализа TCID50.

На фигуре 93 показан анализ защитного эффекта антитела S309 (левые панели) или комбинации антител S309 и S2E12-LS (правые панели) против заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков. Верхние панели показывают гистопатологический балл легочной ткани, оцененный через четыре дня после заражения. На нижних панелях показаны графики эффективности, основанные на корреляции между уровнем сывороточного антитела, измеренным во время инфекции (ось x), и уровнем вирусной РНК SARS-CoV-2, измеренным в легких (ось y) на четвертый день после инфекции. Пунктирные линии представляют собой EC50 и EC90 для вирусного снижения. EC90 только S309 составляет 9 мкг/мл; EC90 S309+S2E12-v2 составляет 11 мкг/мл.

На фигуре 94 показано связывание иммунокомплексов со спленоцитами хомяка. Флуоресцентные иммунокомплексы Alexa-488 (IC) титровали (диапазон 0-200 нМ) и инкубировали с общими наивными спленоцитами хомяка. Связывание выявляли с помощью цитометра при исключении мертвых/апоптотических клеток и физическом гейтировании на популяции полноценных моноцитов. На левой панели показана интенсивность флуоресценции, связанная с клетками хомяка IC, полученым либо с антителами хомяка, либо с антителами Fc человека (человеческий S309 показан зеленым цветом; GH-S309 показан темно-серым цветом; GH-S309-N297A показан синим цветом). Показана одна повторность из двух. На правой панели показана относительная средняя интенсивность флуоресценции Alexa-488 поторностей, измеренная на всей популяции моноцитов.

На фигуре 95 показан анализ роли эффекторной функции хозяина в заражении SARS-CoV-2. Сирийским хомякам вводили указанное количество (мг/кг) IgG2a S309 хомяка, wt или с выключенным Fc (S309-N297A). На верхней панели показано количественное определение вирусной РНК в легких через 4 дня после инфицирования. На центральной панели показано количественное определение реплицирующегося вируса

в легких через 4 дня после инфицирования. Нижняя панель показывает гистопатологический балл в легком через 4 дня после заражения. Контрольным животным (белые символы) вводили 4 мг/кг неродственного контрольного изотипического антитела. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ по сравнению с контрольными животными с использованием теста Манна-Уитни.

На фигуре 96 показано ингибирование инфекции SARS-CoV-2-Nluc в клетках HeLa, стабильно экспрессирующих DC-SIGN, в присутствии указанных антител. Клетки инфицировали при MOI 0,04. Инфекцию анализировали путем количественного определения люминесцентного сигнала через 24 часа после инфицирования.

На фигуре 97 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 клеток HEK293T, стабильно экспрессирующих ACE2 (верхняя панель) или DC-SIGN (нижняя панель), в присутствии указанных антител. Клетки инфицировали при MOI 0,02. Клетки фиксировали через 24 часа после инфицирования, вирусный нуклеокапсидный белок подвергали иммуноокрашиванию и количествено определяли положительные клетки.

На фигуре 98 показана нейтрализация инфекции SARS-CoV-2 клеток HEK293T, стабильно экспрессирующих SIGLEC1 (верхняя панель) или L-SIGN (нижняя панель), в присутствии указанных антител. Клетки инфицировали при MOI 0,02. Клетки фиксировали через 24 часа после инфицирования, вирусный нуклеокапсидный белок подвергали иммуноокрашиванию и количествено определяли положительные клетки.

На фигуре 99 представлена кривая концентрации для сконструированного варианта 409_11_4_v2 S2E12, содержащего мутации LS в Fc, у самок примата, не являющегося человеком, в течение 64 дней.

На фигуре 100 показаны фармакокинетические значения для 409_11_4_v2-LS из исследования примата, не являющегося человеком.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с SARS-CoV-2 (например, с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и/или RBD, как описано в настоящем документе, в вирионе SARS-CoV-2 и/или экспрессируемым на поверхности клетки-хозяина, такой как клетка, инфицированная SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro, и/или животной модели инфекции, и/или у субъекта-человека. Также предложены полинуклеотиды, кодирующие антитела и антигенсвязывающие фрагменты, векторы, клетки-хозяева и связанные композиции, а

также способы применения антител, нуклеиновых кислот, векторов, клеток-хозяев и связанных композиций для лечения (например, уменьшения, задержки, устранения или предотвращения) инфекции SARS-CoV-2 у субъекта и/или в получении лекарственного препарата для лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

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

Как используется в настоящем документе, «SARS-CoV-2», также упоминаемый в настоящем документе как «вирус пневмонии рынка морепродуктов в Ухане», или «коронавирус Wuhan», или «Wuhan CoV», или «новый CoV», или «nCoV», или «2019 nCoV», или «Wuhann nCoV» представляет собой бетакоронавирус, предположительно, линии B (сарбековирус). SARS-CoV-2 был впервые выявлен в Ухане, провинция Хубэй, Китай, в конце 2019 года и распространился в Китае и других частях мира к началу 2020 года. Симптомы SARS-CoV-2 включают лихорадку, сухой кашель и одышку.

Геномная последовательность изолята SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO: 1 (см. также GenBank MN908947.3, 23 Января, 2020), а аминокислотная трансляция генома представлена в SEQ ID NO: 2 (см. также GenBank QHD43416.1, 23 Января, 2020). Как и другие коронавирусы (например, SARS-CoV-1), SARS-CoV-2 содержит трансмембранный гликопротеин I типа «шип» («spike») или поверхностный («S»), содержащий рецептор-связывающий домен (RBD). Считается, что RBD опосредует проникновение коронавируса SARS линии B в клетки эпителия дыхательных путей путем связывания с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2). В частности, считается, что мотив связывания рецептора (RBM) в RBD вируса взаимодействует с ACE2.

Аминокислотная последовательность поверхностного гликопротеина Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO: 3. Аминокислотная последовательность RBD Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO: 4. S-белок SARS-CoV-2 имеет около 73 % идентичности аминокислотной последовательности с SARS-CoV-1. Аминокислотная последовательность RBM Wuhan-Hu-1 представлена в SEQ ID NO: 5. RBD Wuhan-Hu-1 имеет около 75-77 % сходства аминокислотной последовательности с RBD SARS–CoV-1, а RBM Wuhan-Hu-1 имеет около 50 % сходства аминокислотной последовательности с RBM SARS-CoV-1.

Если в настоящем документе не указано иное, SARS-CoV-2 Wuhan Hu-1 относится к вирусу, содержащему аминокислотную последовательность, представленную в любой одной или более из SEQ ID NO: 2, 3 и 4, необязательно с геномной последовательностью,

представленной в SEQ ID NO: 1.

Существует ряд новых вариантов SARS-CoV-2. Некоторые варианты SARS-CoV-2 содержат мутацию N439K, которая обладает повышенной аффинностью связывания с рецептором ACE2 человека (Thomson, E.C., et al., The circulating SARS-CoV-2 spike variant N439K maintains fitness while evading antibody-mediated immunity. bioRxiv, 2020). Некоторые варианты SARS-CoV-2 содержат мутацию N501Y, которая связана с повышенной трансмиссивностью, включая линии B.1.1.7 (также известные как 20I/501Y.V1 и VOC 202012/01; (мутации del69-70, del144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, и D1118H)) и B.1.351 (также известные как 20H/501Y.V2; мутации L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G и A701V), которые были обнаружены в Великобритании и Южной Африке, соответственно (Tegally, H., et al., Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv, 2020: p. 2020.12.21.20248640; Leung, K., et al., Early empirical assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. medRxiv, 2020: p. 2020.12.20.20248581). B.1.351 также содержит две другие мутации в домене RBD белка-шипа SARS-CoV2, K417N и E484K (Tegally, H., et al., Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv, 2020: p. 2020.12.21.20248640). Другие варианты SARS-CoV-2 включают линию B.1.1.28, которая была впервые зарегистрирована в Бразилии; вариант P.1, линию B.1.1.28 (также известная как 20J/501Y.V3), которая была впервые зарегистрирована в Японии; вариант L452R, который был впервые зарегистрирован в Калифорнии в Соединенных Штатах (Pan American Health Organization, Epidemiological update: Occurrence of variants of SARS-CoV-2 in the Americas, January 20, 2021, доступно на reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-jan-20-phe-epi-update-SARS-CoV-2.pdf). Другие варианты SARS-CoV-2 включают SARS CoV-2 из клада 19A; SARS CoV-2 из клада 19B; SARS CoV-2 из клада 20A; SARS CoV-2 из клада 20B; SARS CoV-2 из клада 20C; SARS CoV-2 из клада 20D; SARS CoV-2 из клада 20E (EU1); SARS CoV-2 из клада 20F; SARS CoV-2 из клада 20G; и SARS CoV-2 B1.1.207; и другие линии SARS CoV-2, описанные в Rambaut, A., et al., A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 5, 1403–1407 (2020). Вышеуказанные варианты SARS-CoV-2 и их аминокислотные и нуклеотидные последовательности включены в настоящий документ посредством ссылки. Соответственно, следует понимать, что SARS-CoV-2 включает Wuhan Hu-1 и его варианты, включая раскрытые в настоящее время варианты.

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

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанный далее элемент, компонент, событие или обстоятельство может иметь или не иметь места, и что описание включает случаи, в которых элемент, компонент, событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оин не происходят.

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

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

влияют (т.е., не снижают активность более чем на 50 %, например, не более чем на 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % или 1 %) на активность домена(-ов), области(-ей), модуля(-ей) или белка (например, на аффинность связывания с мишенью связывающего белка).

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

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

«Консервативная замена» относится к аминокислотным заменам, которые существенно не влияют или не изменяют характеристики связывания конкретного белка. Как правило, консервативные замены представляют собой замены, в которых замещенный аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим схожую боковую цепь. Консервативные замены включают замену, основанную на одной из следующих групп: группа 1: аланин (Ala или A), глицин (Gly или G), серин (Ser или S), треонин (Thr или T); группа 2: аспарагиновая кислота (Asp или D), глутаминовая кислота (Glu или Z); группа 3: аспарагин (Asn или N), глутамин (Gln или Q); группа 4: аргинин (Arg или R), лизин (Lys или K), гистидин (His или H); группа 5: изолейцин (Ile или I), лейцин (Leu или

L), метионин (Met или M), валин (Val или V); и группа 6: фенилаланин (Phe или F), тирозин (Tyr или Y), триптофан (Trp или W). Дополнительно или альтернативно, аминокислоты могут быть сгруппированы в группы консервативных замен по аналогичной функции, химической структуре или составу (например, кислотные, основные, алифатические, ароматические или серосодержащие). Например, алифатическая группа может включать, для целей замены, Gly, Ala, Val, Leu и Ile. Другие группы консервативных замен включают: серосодержащие: Met и цистеин (Cys или C); кислые: Asp, Glu, Asn и Gln; небольшие алифатические, неполярные или слегка полярные остатки: Ala, Ser, Thr, Pro и Gly; полярные, отрицательно заряженные остатки и их амиды: Asp, Asn, Glu и Gln; полярные, положительно заряженные остатки: His, Arg и Lys; большие алифатические, неполярные остатки: Met, Leu, Ile, Val и Cys; и большие ароматические остатки: Phe, Tyr и Trp. Дополнительную информацию можно найти в Creighton (1984) Proteins, W.H. Freeman and Company.

В контексте настоящего документа «белок» или «полипептид» относится к полимеру аминокислотных остатков. Белки применяются к полимерам встречающихся в природе аминокислот, а также к полимерам аминокислот, в которых один или более аминокислотных остатков является искусственным химическим миметиком соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, и полимерам не встречающихся в природе аминокислот. Также рассматриваются варианты белков, пептидов и полипептидов согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления варианты белков, пептидов и полипептидов содержат или состоят из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 99,9 % идентична аминокислотной последовательности определенной или эталонной аминокислотной последовательности, как описано в настоящем документе.

«Молекула нуклеиновой кислоты», или «полинуклеотид», или «полинуклеиновая кислота» относится к полимерному соединению, включающему ковалентно связанные нуклеотиды, которые могут состоять из природных субъединиц (например, пуриновые или пиримидиновые основания) или неприродных субъединиц (например, морфолиновое кольцо). Пуриновые основания включают аденин, гуанин, гипоксантин и ксантин, а пиримидиновые основания включают урацил, тимин и цитозин. Молекулы нуклеиновой кислоты включают полирибонуклеиновую кислоту (РНК), которая включает мРНК (матричная РНК), микроРНК, миРНК (малая интерферирующая РНК), вирусную геномную РНК и синтетическую РНК, и полидезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), которая включает кДНК (комплементарная ДНК), геномную ДНК и синтетическую ДНК,

каждая из которых может быть одноцепочечной или двухцепочечной. В случае одноцепочечной цепи молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая аминокислотную последовательность, включает все нуклеотидные последовательности, кодирующие одну и ту же аминокислотную последовательность. Некоторые варианты нуклеотидных последовательностей могут также включать интрон(-ы) в той степени, в которой интрон(-ы) будет удален с помощью ко- или посттранскрипционных механизмов. Другими словами, различные нуклеотидные последовательности могут кодировать одну и ту же аминокислотную последовательность в результате избыточности или вырожденности генетического кода или путем сплайсинга.

Также рассматриваются варианты молекул нуклеиновых кислот по данному описанию. Варианты молекул нуклеиновой кислоты имеют по меньшей мере 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % и предпочтительно на 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 99,9 % идентичны молекуле нуклеиновой кислоты определенного или эталонного полинуклеотида, как описано в настоящем документе, или которые гибридизуются с полинуклеотидом в жестких условиях гибридизации, составляющих 0,015 М хлорида натрия, 0,0015 М цитрата натрия при около 65-68 °С или 0,015 М хлорида натрия, 0,0015 М цитрата натрия и 50% формамида при около 42 °С. Варианты молекул нуклеиновых кислот сохраняют способность кодировать их связывающий домен, следовательно, иметь функциональность, описанную в настоящем документе, такую как связывание молекулы-мишени.

«Процент идентичности последовательностей» относится к взаимосвязи между двумя или более последовательностями, как определено путем сравнения последовательностей. Предпочтительные способы определения идентичности последовательностей предназначены для обеспечения наилучшего соответствия между сравниваемыми последовательностями. Например, последовательности выровнены для целей оптимального сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из первой и второй аминокислотной или нуклеотидной последовательности для оптимального выравнивания). Кроме того, негомологичные последовательности могут быть проигнорированы для целей сравнения. Процент идентичности последовательности, указанный в настоящем документе, рассчитывают по длине эталонной последовательности, если не указано иное. Способы определения идентичности и сходства последовательностей можно найти в общедоступных компьютерных программах. Выравнивание последовательностей и расчеты процента идентичности могут быть выполнены с использованием программы BLAST (например, BLAST 2.0, BLASTP,

BLASTN или BLASTX). Математический алгоритм, используемый в программах BLAST, можно найти в Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997. В контексте настоящего документа следует понимать, что для анализа при применении аналитического программного обеспечения для последовательностей результаты анализа основаны на «установленных по умолчанию значениях» упоминаемой программы. «Установленные по умолчанию значения» означают любой набор значений или показателей, загружаемых исходно с программным обеспечением при первом запуске.

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

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

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

аффинности связывания (например, окрашивание Biacore® или тетрамером, измеряющее константу ассоциации (Ka) или диссоциации (K_D)).

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

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

В контексте настоящего документа термин «гетерологичный», или «неэндогенный», или «экзогенный» относится к любому гену, белку, соединению, молекуле нуклеиновой кислоты или активности, которая не является нативной для клетки-хозяина или субъекта, или любому гену, белку, соединению, молекуле нуклеиновой кислоты или активности, которая является нативной для клетки-хозяина или субъекта, который был изменен. Гетерологичные, неэндогенные или экзогенные включают гены,

белки, соединения или молекулы нуклеиновых кислот, которые были мутированы или иным образом изменены таким образом, что структура, активность или и то и другое различаются между нативными и измененными генами, белками, соединениями или молекулами нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления гетерологичные, неэндогенные или экзогенные гены, белки или молекулы нуклеиновых кислот (например, рецепторы, лиганды и т.д.) могут быть неэндогенными для клетки-хозяина или субъекта, но вместо этого нуклеиновые кислоты, кодирующие такие гены, белки или молекулы нуклеиновых кислот, могут быть добавлены в клетку-хозяина путем конъюгации, трансформации, трансфекции, электропорации или тому подобного, где добавленная молекула нуклеиновой кислоты может интегрироваться в геном клетки-хозяина или может существовать в виде внехромосомного генетического материала (например, в виде плазмиды или другого самовоспроизводящегося вектора). Термин «гомологичный» или «гомолог» относится к гену, белку, соединению, молекуле нуклеиновой кислоты или активности, обнаруженной в или полученной из клетки-хозяина, вида или штамма. Например, гетерологичный или экзогенный полинуклеотид или ген, кодирующий полипептид, может быть гомологичным нативному полинуклеотиду или гену и кодировать гомологичный полипептид или активность, но полинуклеотид или полипептид может иметь измененную структуру, последовательность, уровень экспрессии или любую их комбинацию. Неэндогенный полинуклеотид или ген, а также кодируемый полипептид или активность могут быть из одного и того же вида, другого вида или их комбинации.

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

В контексте настоящего документа термин «эндогенный» или «нативный»

относится к полинуклеотиду, гену, белку, соединению, молекуле или активности, которые обычно присутствуют в клетке-хозяине или субъекте.

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

Термин «функционально связанный» относится к ассоциации двух или более молекул нуклеиновой кислоты на одном фрагменте нуклеиновой кислоты, так что функция одной из них зависит от другой. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он способен регулировать экспрессию указанной кодирующей последовательности (т.е. кодирующая последовательность находится под транскрипционным контролем указанного промотора). «Несвязанный» означает, что ассоциированные генетические элементы не тесно связаны друг с другом, и функция одного не влияет на другого.

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

Термин «конструкция» относится к любому полинуклеотиду, который содержит рекомбинантную молекулу нуклеиновой кислоты (или, когда контекст явно указывает, слитый белок по настоящему изобретению). Конструкция (полинуклеотид) может присутствовать в векторе (например, бактериальном векторе, вирусном векторе) или

может быть интегрирована в геном. «Вектор» представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая способна транспортировать другую молекулу нуклеиновой кислоты. Векторы могут представлять собой, например, плазмиды, космиды, вирусы, вектор РНК или линейную или круговую молекулу ДНК или РНК, которые могут включать хромосомные, нехромосомные, полусинтетические или синтетические молекулы нуклеиновых кислот. Векторы согласно настоящему изобретению также включают транспозонные системы (например, транспозон «Спящая красавица», см., например, Geurts et al., Mol. Ther. 8:108, 2003: Mátés et al., Nat. Genet. 41:753, 2009). Примеры векторов представляют собой векторы, способные к автономной репликации (эписомальный вектор), способные доставлять полинуклеотид в геном клетки (например, вирусный вектор) или способные экспрессировать молекулы нуклеиновых кислот, с которыми они связаны (векторы экспрессии).

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

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

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему

изобретению могут быть функционально связаны с определенными элементами вектора. Например, полинуклеотидные последовательности, которые необходимы для осуществления экспрессии и процессинга кодирующих последовательностей, с которыми они лигированы, могут быть функционально связаны. Последовательности контроля экспрессии могут включать соответствующие последовательности инициации, терминации, промотора и энхансера транскрипции; эффективные сигналы процессинга РНК, такие как сигналы сплайсинга и полиаденилирования; последовательности, которые стабилизируют цитоплазматическую мРНК; последовательности, которые повышают эффективность трансляции (т.е. консенсусные последовательности Козака); последовательности, которые повышают стабильность белка; и, возможно, последовательности, которые повышают секрецию белка. Последовательности контроля экспрессии могут быть функционально связаны, если они смежны с представляющим интерес геном и последовательностями контроля экспрессии, которые действуют в транс или на расстоянии для контроля представляющего интерес гена.

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

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

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

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

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

векторы (такие как «спящая красавица» или другие транспозонные векторы).

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

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

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

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

В контексте инфекции SARS-CoV-2 «хозяин» относится к клетке или субъекту, инфицированному SARS-CoV-2.

«Антиген» или «Ag» в данном контексте относится к иммуногенной молекуле, которая вызывает иммунный ответ. Этот иммунный ответ может включать продукцию антител, активацию специфических иммунологически-компетентных клеток, активацию комплемента, антителозависимую цитотоксичность или любую их комбинацию. Антиген (иммуногенная молекула) может представлять собой, например, пептид, гликопептид, полипептид, гликополипептид, полинуклеотид, полисахарид, липид или т. п. Очевидно, что антиген может быть синтезирован, получен рекомбинантным способом или получен

из биологического образца. Примеры биологических образцов, которые могут содержать один или более антигенов, включают образцы тканей, образцы кала, клетки, биологические жидкости или их комбинации. Антигены могут продуцироваться клетками, которые были модифицированы или генетически сконструированы для экспрессии антигена. Антигены также могут присутствовать в SARS-CoV-2 (например, поверхностном гликопротеине или его части), например, присутствовать в вирионе, или экспрессироваться или презентироваться на поверхности клетки, инфицированной SARS-CoV-2.

Термин «эпитоп» или «антигенный эпитоп» включает любую молекулу, структуру, аминокислотную последовательность или детерминанту белка, которая распознается и специфически связывается родственной связывающей молекулой, такой как иммуноглобулин, или другой связывающей молекулой, доменом или белком. Эпитопные детерминанты обычно содержат химически активные поверхностные группы молекул, такие как боковые цепи аминокислот или сахаров, и могут иметь специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Если антиген представляет собой или содержит пептид или белок, эпитоп может состоять из последовательных аминокислот (например, линейный эпитоп) или может состоять из аминокислот из различных частей или областей белка, которые сближены за счет сворачивания белка (например, прерывистый или конформационный эпитоп), или несмежных аминокислот, которые находятся в непосредственной близости независимо от сворачивания белка.

Антитела, антигенсвязывающие фрагменты и композиции

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

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

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению ассоциируется или объединяется (например, связывается) с эпитопом поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2, а также может ассоциироваться или объединяться с эпитопом из другого коронавируса (например, SARS-CoV-1), присутствующего в образце, но существенно не ассоциируясь или объединяясь с любыми другими молекулами или компонентами в образце. Другими словами, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению является перекрестно реактивным по отношению к SARS-CoV-2 и одному или более дополнительным коронавирусам.

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

Известно множество анализов для идентификации антител по настоящему изобретению, которые связывают конкретную мишень, а также для определения аффинности связывающего домена или связывающего белка, таких как вестерн-блоттинг, ELISA (например, прямой, непрямой или сэндвич), аналитическое ультрацентрифугирование, спектроскопия и анализ поверхностного плазмонного резонанса (Biacore®) (см., например, Scatchard et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660, 1949;

Wilson, Science 295:2103, 2002; Wolff et al., Cancer Res. 53:2560, 1993; и патенты США № 5283173, 5468614 или их эквивалент). Также известны анализы для оценки аффинности, или кажущейся аффинности, или относительной аффинности.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2, как измерено с помощью биослойной интерферометрии.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению связывается с S-белком SARS-CoV-2 с K_D менее около $4,5\times10^{-9}$ М, менее около 5×10^{-9} М, менее около 1×10^{-10} М, менее около 5×10^{-10} М, менее около 1×10^{-11} М, менее около 5×10^{-11} М, менее около 1×10^{-12} М или менее около 5×10^{-12} М. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению связывается с RBD S-белка SARS-CoV-2 с K_D менее около $4,5\times10^{-9}$ М, менее около 5×10^{-9} М, менее около 1×10^{-10} М, менее около 5×10^{-10} М, менее около 1×10^{-11} М, менее около 5×10^{-11} М, менее около 1×10^{-12} М или менее около 5×10^{-12} М.

Некоторые характеристики описанных в настоящем документе антител или антигенсвязывающих фрагментов могут быть описаны с использованием значений IC50 или EC50. В некоторых вариантах осуществления IC50 представляет собой концентрацию композиции (например, антитела), которая приводит к полумаксимальному ингибированию указанной биологической или биохимической функции, активности или ответа. В некоторых вариантах осуществления EC50 представляет собой концентрацию композиции, которая обеспечивает полумаксимальный ответ в анализе. В некоторых вариантах осуществления, например, для описания способности описанного в настоящем документе антитела или антигенсвязывающего фрагмента нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2, IC50 и EC50 используются взаимозаменяемо.

В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению

способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2. В данном контексте «нейтрализующее антитело» представляет собой антитело, которое может нейтрализовать, т.е. предотвращать, ингибировать, уменьшать, задерживать или препятствовать способности патогена инициировать и/или усугублять инфекцию в организме хозяина. Термины «нейтрализующее антитело» и «антитело, которое нейтрализует» или «антитела, которые нейтрализуют» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. В любом из раскрытых в данном документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно предотвращать и/или нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro, и/или на животной модели инфекции in vivo (например, с использованием модели сирийского хомячка с интраназальным заражением SARS-CoV-2), и/или у человека.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или инфекцию вирусом, псевдотипированным SARS-CoV-2, с IC50 от около 16 до около 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный S-белком SARS-CoV-2, с IC50 от около 3 до около 4 мкг/мл. В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный S-белком SARS-CoV-2, с IC50, IC80 и/или IC90, как показано в Таблице 4.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент или композиция, содержащая два или более антител или антигенсвязывающих фрагментов, по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный S-белком SARS-CoV-2, со IC50 от около 0,8 до около 0,9 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент или композиция, содержащая два или более антител или антигенсвязывающих фрагментов, по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный S-белком SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,5 до около 0,6 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент или композиция, содержащая два или более антител или антигенсвязывающих фрагментов, по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 или вирус, псевдотипированный SARS-CoV-2, с IC50 от около 0,1 до около 0,2 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий

фрагмент (i) распознает эпитоп в мотиве связывания рецептора ACE2 (RBM, SEQ ID NO:5) SARS-CoV-2; (ii) способно блокировать взаимодействие между SARS-CoV-2 и ACE2 человека (т.е. частично или полностью блокирует взаимодействие посредством связывания с SARS-CoV-2); (ii) способно связываться с S-белком SARS-CoV-2; (iv) распознает эпитоп, который сохраняется в ACE2 RBM SARS-CoV-2 и в ACE2 RBM SARS-CoV-1; (v) является перекрестно реактивным в отношении SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1; (vi) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который не находится в ACE2 RBM, или (vii) любая комбинация (i)-(vii).

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

Термины «V_L» или «VL» и «V_H» или «VH» относятся к вариабельной связывающей области из легкой цепи антитела и тяжелой цепи антитела, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VL представляет собой класс каппа (κ) (также «VK» в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления VL представляет собой

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

В контексте настоящего документа «вариант» CDR относится к функциональному варианту последовательности CDR, имеющему от 1 до 3 аминокислотных замен (например, консервативных или неконсервативных замен), делеций или их комбинаций.

Нумерация CDR и каркасных областей может быть в соответствии с любым известным способом или схемой, такой как схемы нумерации Kabat, Chothia, EU, IMGT и AHo (см., например, Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.; Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)); Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003; Honegger and Plückthun, J. Mol. Bio. 309:657-670 (2001)) Положения эквивалентных остатков можно аннотировать и сравнивать для разных молекул с помощью программного инструмента для нумерации и классификации рецепторов антигена (ANARCI) (2016, Bioinformatics 15:298-300). Соответственно, идентификация CDR примерной последовательности вариабельного домена (VH или VL), предложенной в настоящем документе, в соответствии с одной схемой нумерации не исключает антитело, содержащее CDR того же вариабельного домена, как определено с использованием другой схемы нумерации. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который содержит CDR последовательности VH в соответствии с любой из SEQ ID NO: 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 254, 264, 274, 284, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361, 363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624,

626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 764, и последовательности VL в соответствии с любой из SEQ ID NO: 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696, 738, 744 и 746, как определено с использованием любого известного способа нумерации CDR, включая способы нумерации Kabat, Chothia, EU, IMGT, Martin (Enhanced Chothia), Contact и AHo. В некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют способу нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют способу нумерации антител, разработанному Chemical Computing Group (CCG); например, с использованием программного обеспечения Molecular Operating Environment (MOE) (www.chemcomp.com).

В некоторых вариантах осуществления предложено антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (i) CDRH1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 23, 33, 43, 53, 63, 75, 85, 97, 107, 120, 130, 140, 147, 160, 170, 174, 183, 190, 199, 209, 219, 229, 241, 255, 265, 275, 285, 299, 313, 323, 333, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 631, 693, 740, 741, 742 и 743, или её варианта последовательности, содержащего одну, две или три кислотные замены, одна или более из которых необязательно является консервативной заменой и/или заменой на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; (ii) CDRH2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 24, 34, 44, 54, 64, 76, 86, 98, 108, 121, 131, 141, 148, 151, 161, 171, 184, 200, 210, 220, 230, 242, 256, 266, 276, 286, 300, 314, 324, 334, 352, 360, 362, 364, 366, 371, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 625, 632, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685 и 694, или её варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно является консервативной заменой и/или заменой на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; (iii) CDRH3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 25, 35, 45, 55, 65, 77, 87, 99, 109, 122, 132, 142, 149, 162, 164, 165, 172, 176, 177, 179, 180, 185, 187, 188, 201, 211, 221, 231, 243, 257, 267, 277, 287,

301, 315, 325, 335, 354, 372, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 633, 695, 751, 753, 755, 757, 760, 763, 765 и 766, или её варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно является консервативной заменой и/или заменой на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; (iv) CDRL1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 27, 37, 47, 57, 67, 79, 89, 101, 111, 124, 134, 144, 152, 155, 156, 158, 159, 166, 181, 192, 203, 213, 223, 233, 245, 259, 269, 279, 289, 303, 317, 327, 337, 356, 374, 384, 394, 404, 414, 424, 439, 449, 459, 469, 479, 489, 499, 509, 519, 529, 539, 549, 559, 569, 579, 589, 599, 609, 619, 687 и 697, или её варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно является консервативной заменой и/или заменой на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; (v) CDRL2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 28, 38, 48, 58, 68, 80, 90, 102, 112, 125, 135, 145, 153, 167, 182, 193, 204, 214, 224, 234, 246, 260, 270, 280, 290, 304, 318, 328, 338, 375, 385, 395, 405, 415, 425, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 688 и 698, или её варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно является консервативной заменой и/или заменой на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; и/или (vi) CDRL3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 29, 39, 49, 59, 69, 81, 91, 103, 113, 126, 136, 146, 169, 195, 197, 205, 215, 225, 235, 247, 261, 271, 281, 291, 305, 319, 329, 339, 358, 376, 386, 396, 406, 416, 426, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 689, 699, 745 и 747, или её варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно является консервативной заменой и/или заменой на кодируемую зародышевой линией аминокислоту, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способны связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина.

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

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности

CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: (i) 23-25 и 27-29, соответственно; (ii) 33-35 и 37-39, соответственно; (iii) 43-45 и 47-49, соответственно; (iv) 53-55 и 57-59, соответственно; (v) 63-65 и 67-69, соответственно; (vi) 75-77 и 79-81, соответственно; (vii) 85-87 и 89-91, соответственно; (viii) 97-99 и 101-103, соответственно; (ix) 107-109 и 111-113, соответственно; (x) 120-122 и 124-126, соответственно; (xi) 130-132 и 134-136, соответственно; (xii) 23 или 147, любой из 24, 148 или 151, 25 или 149, любой из 27, 152, 155, 156, 158, или 159, 28 или 153, и 29, соответственно; (xiii) 43 или 160, 44 или 161, любой из 45, 162, 164, или 165, 47 или 166, 48 или 167, и 49 или 169, соответственно; (xiv) любой из 130, 170, или 174, 130, 131, 132, 134 или 181, 135 или 182, и 136, соответственно; (xv) любой из 53, 183, или 190, 54 или 184, любой из 55, 185, 187, или 188, 57 или 192, 58 или 193, и любой из 59, 195, или 197, соответственно; (xvi) 199-201 и 203-205, соответственно; (xvii) 209-211 и 213-215, соответственно; (xviii) 219-221 и 223-225, соответственно; (xix) 229-231 и 233-235, соответственно; (xx) 241-243 и 245-247, соответственно; (xxi) 255-257 и 259-261, соответственно; (xxii) 265-267 и 269-271, соответственно; (xxiii) 275-277 и 279-281, соответственно; (xxiv) 285-287 и 289-291, соответственно, (xxv) 299-301 и 303-305, соответственно; (xxvi) 313-315 и 317-319, соответственно; (xxvii) 323-325 и 327-329, соответственно; (xxviii) 333-335 и 337-339, соответственно; (xxix) 229, 230 или 352, 231 или 354, и 233 или 356, 234, и 235 или 358, соответственно; (xxx) 313, любой из 314, 360, 362, 364, или 366, 315, и 317-319, соответственно; (xxxi) 370-372 и 374-376, соответственно; (xxxii) 380-382 и 384-386, соответственно; (xxxiii) 390-392 и 394-396, соответственно; (xxxiv) 400-402 и 404-406, соответственно; (xxxv) 410-412 и 414-416, соответственно; (xxxvi) 420-422 и 424-426, соответственно; (xxxvii) 435-437 и 439-441, соответственно; (xxxviii) 445-447 и 449-451, соответственно; (xxxix) 455-457 и 459-461, соответственно; (xxxx) 465-467 и 469-471, соответственно; (xxxxi) 475-477 и 479-481, соответственно; (xxxxii) 485-487 и 489-491, соответственно; (xxxxiii) 494-497 и 499-501, соответственно; (xxxxiv) 505-507 и 509-511, соответственно; (xxxxv) 515-517 и 519-521, соответственно; (xxxxvi) 525-527 и 529-531, соответственно; (xxxxvii) 535-537 и 539-541, соответственно; (xxxxviii) 545-547 и 549-551, соответственно; (xxxxix) 555-557 и 559-561, соответственно; (xxxxx) 565-567 и 569-571, соответственно; (xxxxxi) 575-577 и 579-581, соответственно; (xxxxxii) 585, 586 или 625, 587 или 627, и 589-591, соответственно; (xxxxxiii) 595-597 и 599-601, соответственно; (xxxxxiv) 605-607 и 609-611, соответственно; (xxxxxv) 615-617 и 619-621, соответственно, (xxxxxvi) 631, 632, или 635, или 637, или 639, или 641, или 643, или 645, или 647, или 649, или 651, или 653, или 655, или 657, или 659, или 661, или 663, или 665, или 667, или 669, или 671, или 673, или 675, или 677, или 679, или 681, или 683, или 685, 633 и 697-699,

соответственно; (xxxxxvii) 693-695 и 697-699, соответственно; (xxxxxviii) 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, или 760 и 404, 405, и любой из 745 или 747, соответственно; (xxxxxxix) 585, 586, и 762 или 764 и 589-591, соответственно; или (xxxxxxx) 400, 401, 766, и 404-406, соответственно.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 631, 632, или 635, или 637, или 639, или 641, или 643, или 645, или 647, или 649, или 651, или 653, или 655, или 657, или 659, или 661, или 663, или 665, или 667, или 669, или 671, или 673, или 675, или 677, или 679, или 681, или 683, или 685, 633 и 697-699, соответственно. В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 693-695 и 697-699, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400-402 и 404-406, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 766 и 404-406, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400-402, 404, 405 и 745, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 745, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400-402, 404, 405 и 747, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 747, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 751 и 404-406, соответственно. В некоторых вариантах осуществления

антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 753 и 404-406, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 755 и 404-406, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 757 и 404-406, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 400, 401, 760 и 404-406, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где каждая CDR независимо выбрана из соответствующей CDR SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v5 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v6 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v7 mAb, SARS-CoV-2 S2X16-v8 mA,b SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X30-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X30-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2X30-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2X30-v5 mAb, SARS-CoV-2 S2X30-v6 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v5 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v6 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v7 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v8 mAb, SARS-CoV-2 S2X47-v9 mAb, SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X55-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X58-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X76-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X76-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2X76-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb, or SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v5 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v6 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v7 mAb, SARS-CoV-2 S2X35-v8 mAb, SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v5 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v6 mAb, SARS-CoV-2 S2H58-v7 mAb, SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H62-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2H62-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H66-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2H66-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb,

SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2N12-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2N12-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v3 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v4 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v5 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v6 mAb, SARS-CoV-2 S2N22-v7 mAb, SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2E12-v2 mAb, SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2K4-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb, SARS CoV-2 S2D65-v1 mAb, SARS CoV-2 S2D97-v1 mAb, SARS CoV-2 S2D106-v1 mAb, SARS CoV-2 S2X149-v1 mAb, SARS CoV-2 S2X179-v1 mAb, SARS-CoV-2 S2H101 mAb, Антитело 409_11_1_v2, Антитело 409_11_1_v3, Антитело 409_11_1_v4, Антитело 409_11_1_v5, Антитело 409_11_1_v6, Антитело 409_11_2_v1, Антитело 409_11_2_v2, Антитело 409_11_2_v3, Антитело 409_11_2_v4, Антитело 409_11_2_v5, Антитело 409_11_2_v6, Антитело 409_11_2_v7, Антитело 409_11_2_v8, Антитело 409_11_2_v9, Антитело 409_11_2_v10, Антитело 409_11_2_v11, Антитело 409_11_2_v12, Антитело 409_11_2_v13, Антитело 409_11_2_v14, Антитело 409_11_2_v15, Антитело 409_11_2_v16, Антитело 409_11_2_v17, Антитело 409_11_2_v18, Антитело 409_11_2_v19, Антитело 409_11_2_v20, Антитело 409_11_2_v21, Антитело 409_11_2_v22, Антитело 409_11_2_v23, Антитело 409_11_2_v24, Антитело 409_11_2_v25, Антитело 409_11_2_v26, Антитело 409_11_2_v27, Антитело 409_11_3_v1, Антитело 409_11_4_v2, Антитело 409_11_4_v3, Антитело 409_11_4_v4, Антитело 409_11_4_v5, Антитело 409_11_4_v6, Антитело 409_11_4_v7, Антитело 409_11_4_v8, Антитело 409_11_4_v9, Антитело 409_11_4_v10, Антитело 409_11_4_v11, Антитело 409_11_4_v12 или Антитело 409_11_4_v13, как указано в таблице 2. То есть рассматриваются все комбинации CDR из SARS-CoV-2 mAb и их вариантных последовательностей, представленных в таблице 2.

Во время разработки антитела, ДНК в локусах изменения (V), соединения (J), и разнообразия (D) гена зародышевого типа может быть перестроена, и могут происходить вставки и/или делеции нуклеотидов в кодирующей последовательности. Соматические мутации могут быть кодированы полученной последовательностью и могут быть идентифицированы со ссылкой на соответствующую известную последовательность зародышевой линии. В некоторых контекстах соматические мутации, которые не

являются критическими для необходимого свойства антитела (например, связывание с антигеном SARS-CoV-2) или которые придают нежелательное свойство антителу (например, повышенный риск иммуногенности у субъекта, которому вводят антитело), или и то, и другое, могут быть заменены соответствующей аминокислотой, кодируемой зародышевой линией, или другой аминокислотой, так что необходимое свойство антитела улучшается или сохраняется, а нежелательное свойство антитела уменьшается или нейтрализуется. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит по меньшей мере еще одну кодируемую зародышевой линией аминокислоту в вариабельной области по сравнению с исходным антителом или антигенсвязывающим фрагментом, при условии, что исходное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит одну или более соматических мутаций. Аминокислотные последовательности вариабельной области и CDR антител против SARS-CoV-2 по настоящему изобретению представлены в таблице 2 настоящего документа.

Иллюстративные антитела по настоящему изобретению включают антитело S2E12 и его сконструированные варианты. Сконструированные варианты S2E12 включают «Антитело 409_11_4_v2», «Антитело 409_11_4_v3», «Антитело 409_11_4_v4», «Антитело 409_11_4_v5», «Антитело 409_11_4_v6», «Антитело 409_11_4_v7», «Антитело 409_11_4_v8», «Антитело 409_11_4_v9», «Антитело 409_11_4_v10», «Антитело 409_11_4_v11», «Антитело 409_11_4_v12», «Антитело 409_11_4_v13». В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, выбранные из любой из аминокислотных последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (соответственно), представленных в таблице 1. В таблице 1 также представлены аминокислотные последовательности, которые содержат последовательности CDRH3 S2E12 и две аминокислоты (Ala-Ser), которые являются непосредственно N-концевыми по отношению к CDRH3 в S2E12.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит: CDRH1, CDRH2 и/или CDRH3 аминокислотной последовательности VH, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761; и CDRL1, CDRL2 и/или CDRL3 аминокислотной последовательности VL, представленной в любой из SEQ ID NO: 403, 738, 744 и 746 (т.е. согласно любому способу нумерации или определения CDR, известному в данной области техники, такому как IMGT, Kabat, Chothia, AHo, North, Contact, CCG, EU или Martin (Enhanced Chothia)). Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий

фрагмент содержит CDRH1, CDRH2 и/или CDRH3 аминокислотной последовательности VH, представленной в SEQ ID NO: 399, и CDRL1, CDRL2 и/или CDRL3 аминокислотной последовательности VL, представленной в SEQ ID NO: 738, где CDR представляют собой такие согласно IMGT. В качестве другого неограничивающего примера, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит CDRH1, CDRH2 и CDRH3 аминокислотной последовательности VH, представленной в SEQ ID NO: 399, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 аминокислотной последовательности VL, представленной в SEQ ID NO: 738, где CDR представляют собой такие согласно IMGT.

В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 85% (т.е. 85%, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) идентичность аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 85% (т.е. 85%, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) идентичность аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 1. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 1. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 95% идентичность аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 95% идентичность аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 1. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 99% идентичность аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 1, и/или VL, имеющий по меньшей мере 99% идентичность аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность VH, выбранную из аминокислотных последовательностей VH, представленных в таблице 1, и аминокислотную последовательность VL, выбранную из аминокислотной последовательности VL, представленной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления антитела S2E12 содержат легкую цепь каппа, например, k1m3, IGKC*01.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности CDR (IMGT) и вариабельной области некоторых антител S2E12

CDRH1	GFTFTSSA (SEQ ID NO.:400)
CDRH2	IVVGSGNT (SEQ ID NO.:401)
CDRH3	PYCSGGSCSDGFDI (SEQ ID NO.:766) PYCSGGSCSDAFDI (SEQ ID NO.:769) PYSSGGSSSDGFDI (SEQ ID NO.:770) PYPSGGSPSDGFDI (SEQ ID NO.:771) PYASGGSASDGFDI (SEQ ID NO.:772) PYCSGGSCSEGFDI (SEQ ID NO.:773)
CDRH3 и N-концевые смежные аминокислоты аланин и серин	ASPYCSGGSCSDGFDI (SEQ ID NO.:402) ASPYCSGGSCSDAFDI (SEQ ID NO.:751) ASPYSSGGSSSDGFDI (SEQ ID NO.:753) ASPYPSGGSPSDGFDI (SEQ ID NO.:755) ASPYASGGSASDGFDI (SEQ ID NO.:757) ASPYCSGGSCSEGFDI (SEQ ID NO.:760)
VH	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGWIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCS DGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:399) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGFIVVGSGNTNYAQKFHERVTITR DMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCSD GFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:748) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGYIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCS DGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:749) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGWIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCS DAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:750)

	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGWIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYSSGGSSS DGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:752) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGWIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYPSGGSPS DGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:754) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGWIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAMELSSLRSEDTAVYYCASPYASGGSASD GFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:756) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGFIVVGSGNTNYAQKFHERVTITR DMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCSE GFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:758) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGWIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCS EGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:759) QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWVGAIVVGSGNTNYAQKFHERVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYCSGGSCS DGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO.:761)
CDRL1	QSVSSSY (SEQ ID NO.:404)
CDRL2	GAS (SEQ ID NO.:405)

CDRL3	QQYVGLTGWT (SEQ ID NO.:406) QQYVGLTGFT (SEQ ID NO.:745) QQYVGLTGYT (SEQ ID NO.:747)
VL	DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYVGLTGWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO.:403) DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRALIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQYVGLTGWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO.:738) DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYVGLTGFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO.:744) DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYVGLTGYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO.:746)

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в: (a) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 406, соответственно; (b) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 406, соответственно; (c) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 406, соответственно; (d) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 406, соответственно; (e) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 406, соответственно; (f) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 404, 405 и 406, соответственно; (g) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 745, соответственно; (h) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 745, соответственно; (i) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 745, соответственно; (j) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и

745, соответственно; (k) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 745, соответственно; (l) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 405, 405 и 745, соответственно; (m) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 747, соответственно; (n) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 747, соответственно; (o) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 747, соответственно; (p) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 747, соответственно; (q) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 747, соответственно; или (r) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 404, 405 и 747, соответственно.

В дополнительных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности, представленные в: (a) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 406; (b) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 406; (c) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 406; (d) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 406; (e) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 406; (f) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 406; (g) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 745; (h) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 745; (i) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 745; (j) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 745; (k) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 745; (l) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 405, 405 и 745; (m) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 747; (n) SEQ ID NO: 400, 401, 401, 751, 404, 405 и 747; (o) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 747; (p) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 747; (q) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 747; или (r) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 747. Следует понимать, что в каждом из (a)-(r) выше первые три указанных SEQ ID NO представляют собой аминокислотные последовательности VH, а последние три указанных SEQ ID NO представляют собой аминокислотные последовательности VL. Например, в (a) SEQ ID NO: 400, 401 и 402 представляют собой аминокислотные последовательности в VH, а SEQ ID NO: 404, 405 и 406 представляют собой аминокислотные последовательности в VL.

Другие иллюстративные антитела включают S2M11, S2D106, S2H58 и их сконструированные варианты. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 525-527 и 529-531, соответственно. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 524, и VL, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 528.

В других вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 585, 586, 587, 589, 590 и 591, соответственно, или представленные в SEQ ID NO: 585, 625, 627, 589, 590 и 591, соответственно. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 584, 624, 626 и 628, и VL, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 588. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 229, 230, 231, 233, 234 и 235, соответственно. В дополнительных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 228, 740, 741, 742 и 743, и VL, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 232. В других вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:228, 740, 741, 742 и 743, и VL, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 238.

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

Вариантные антитела, предложенные в настоящем документе, включают антитела, которые содержат одну или более аминокислотных модификаций в вариабельной области

(например, VH, VL, каркас или CDR) по сравнению с описанным в настоящем документе антителом, имеющим специфическую последовательность, причем вариант антитела способен связываться с антигеном SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (например, имеющей 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 254, 264, 274, 284, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361, 363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 765, где вариация необязательно ограничена одной или более каркасными областями и/или вариация содержит одну или более замен на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; и/или (ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133, 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696, 738, 744 и 746, где вариация необязательно ограничена одной или более каркасными областями, и/или вариация содержит одну или более замен на кодируемую зародышевой линией аминокислоту.

В дополнительных вариантах осуществления VH имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 403, 738, 744 и 746.

В дополнительных вариантах осуществления VH имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности,

представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403.

В дополнительных вариантах осуществления VH имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738.

В дополнительных вариантах осуществления VH имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744.

В дополнительных вариантах осуществления VH имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL имеет по меньшей мере 85% (например, имеющая 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной

последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 748, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 748, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 748, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 748, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 749, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 749, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 749, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 749, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 750, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 750, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 750, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых

вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 750, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 750, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 752, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 752, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 752, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 754, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 754, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:7 54, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 754, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 756, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 756, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 756, и VL содержит или состоит из

аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 756, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 758, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 758, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 758, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 758, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 759, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 759, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 759, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 759, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной

последовательности, представленной в SEQ ID NO: 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744. В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746.

В некоторых вариантах осуществления VH содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VH, представленной в таблице 2, и VL содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VL, приведенной в таблице 2. В конкретных вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: (i) 22 и 26, соответственно; (ii) 32 и 36, соответственно; (iii) 42 и 46, соответственно; (iv) 52 и 56, соответственно; (v) 62 и 66, соответственно; (vi) 72 и 66, соответственно; (vii) 74 и 78, соответственно; (viii) 84 и 88, соответственно; (ix) 84 и 94, соответственно; (x) 96 и 100, соответственно; (xi) 106 и 110, соответственно; (xii) 119 и 123, соответственно; (xiii) 129 и 133, соответственно; (xiv) 22 или 150 и 26, 154, или 157, соответственно; (xv) 42 или 163 и 46 или 168, соответственно; (xvi) любой из 129, 173, 175, или 178 и 133, соответственно; (xvii) любой из 52, 186, 189, или 191 и any one of любой из 56, 194, или 196, соответственно; (xviii) 198 и 202, соответственно; (xix) 208 и 212, соответственно; (xx) 218 и 222, соответственно; (xxi) 228 и 232 или 238, соответственно; (xxii) 240 и любой из 244, 250, или 252, соответственно; (xxiii) 254 и 258, соответственно; (xxiv) 264 и 268, соответственно; (xxv) 274 и 278, соответственно; (xxvi) 284 и любой из 288, 294, или 296, соответственно; (xxvii) 298 и любой из 302, 308, или 310, соответственно; (xxviii) 312 и 316, соответственно; (xxix) 322 и 326, соответственно; (xxx) 332 и 336, соответственно, (xxxi) любой из 228, 350, 351, или 353 и любой из 232, 238, 355, или 357, соответственно; (xxxii) любой из 312, 359, 361, 363, 365, 367, или 368 и 316, соответственно; (xxxiii) 369 и 373, соответственно; (xxxiv) 379 и 383, соответственно; (xxxv) 389 и 393, соответственно; (xxxvi) 399 и 403 или 738, соответственно; (xxxvii) 409 и 413, соответственно; (xxxviii) 419 и 423, соответственно; (xxxix) 434 и 438, соответственно; (xxxx) 444 и 448, соответственно; (xxxxi) 454 и 458, соответственно; (xxxxii) 464 и 468, соответственно; (xxxxiii) 474 и 478, соответственно; (xxxxiv) 484 и 488, соответственно; (xxxxv) 494 и 498, соответственно; (xxxxvi) 504 и 508, соответственно; (xxxxvii) 514 и 518, соответственно; (xxxxviii) 524 и 528, соответственно; (xxxxix) 534 и 538, соответственно; (xxxxx) 544 и 548, соответственно; (xxxxxi) 554 и 558, соответственно; (xxxxxii) 564 и 568, соответственно; (xxxxxiii) 574 и 578, соответственно; (xxxxxiv) 584 и 588, соответственно; (xxxxxv) 594 и 598, соответственно; (xxxxxvi) 604 и 608, соответственно; (xxxxxvii) 614 и 618, соответственно; (xxxxxviii) 624, 626, или 628 и

588, соответственно; (xxxxxix) 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, или 684, и 686, соответственно; (xxxxxx) 692 и 696, соответственно; (xxxxxxi) любой из 740-743 и 238, соответственно, (xxxxxxii) любой из 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761 и любой из 403, 744, или 746, соответственно; или (xxxxxxiii) 762 или 764 и 588, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 624, 626 или 628 и 588, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682 или 684 и 686, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 692 и 696, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 399 и 738, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 399 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 399 и 738, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 399 и 744, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 399 и 746, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 748 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 749 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 750 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 752 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 754 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных

последовательностей согласно SEQ ID NO: 756 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 758 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 759 и 403, соответственно. В некоторых вариантах осуществления VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 761 и 403, соответственно.

Термин «CL» относится к «константной области легкой цепи иммуноглобулина» или «константной области легкой цепи», т.е. константной области из легкой цепи антитела. Термин «CH» относится к «константной области тяжелой цепи иммуноглобулина» или «константной области тяжелой цепи», которая дополнительно делится в зависимости от изотипа антитела на CH1, CH2 и CH3 (IgA, IgD, IgG) или домены CH1, CH2, CH3 и CH4 (IgE, IgM). Fc-область тяжелой цепи антитела описана далее в настоящем документе. В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит любую одну или более из CL, CH1, CH2 и CH3. В некоторых вариантах осуществления CL содержит аминокислотную последовательность, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8 или SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления CH1-CH2-CH3 (также называемый CH1-CH3) содержит аминокислотную последовательность, имеющую 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 767, и полипептид легкой цепи, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 768.

Следует понимать, что, например, продукция в линии клеток млекопитающих может удалять один или более С-концевой лизин тяжелой цепи антитела (см., например, Liu et al. mAbs 6 (5):1145-1154 (2014)). Соответственно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению может содержать тяжелую цепь, CH1-CH3, CH3 или полипептид Fc, где С-концевой остаток лизина присутствует или отсутствует; другими словами, они охватывают варианты осуществления, в которых С-концевой остаток тяжелой цепи, CH1-CH3 или полипептид Fc не является лизином из-за

удаления С-концевого лизина, и варианты осуществления, где лизин представляет собой С-концевой остаток. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит множество антител и/или антигенсвязывающих фрагментов по настоящему изобретению, где одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи, CH1-CH3 или полипептида Fc, и где одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи, CH1-CH3 или полипептида Fc. Другими словами, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь может содержать или состоять из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 767, без С-концевого лизина. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь или CH1-CH3 может содержать аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7, без С-концевого лизина.

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

Fab-фрагменты могут быть соединены, например, с помощью пептидного линкера, с образованием одноцепочечного Fab, также называемого в настоящем документе «scFab». В этих вариантах осуществления межцепочечная дисульфидная связь, которая присутствует в нативном Fab, может отсутствовать, и линкер полностью или частично служит для связывания или соединения фрагментов Fab в одной полипептидной цепи. Fab-фрагмент, полученный из тяжелой цепи (например, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из VH + CH1 или «Fd»), и Fab-фрагмент, полученный из легкой цепи (например, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из VL + CL),

могут быть связаны в любом расположении с образованием scFab. Например, scFab может быть расположен в направлении от N-конца к C-концу следующим образом (Fab-фрагмент тяжелой цепи – линкер – Fab-фрагмент легкой цепи) или (Fab-фрагмент легкой цепи – линкер – Fab-фрагмент тяжелой цепи). Пептидные линкеры и примерные линкерные последовательности для применения в scFab более подробно обсуждаются в настоящем документе.

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

«Одноцепочечный Fv», также сокращенно «sFv» или «scFv», представляют собой фрагменты антител, которые содержат домены антител V_H и V_L, соединенные в одну полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления полипептид scFv содержит полипептидный линкер, расположенный между доменами V_H и V_L и связывающий их, что позволяет scFv сохранять или формировать желаемую структуру для связывания антигена. Такой пептидный линкер может быть включен в слитый полипептид с использованием стандартных методик, хорошо известных в данной области техники. Обзор scFv см. в Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); Borrebaeck 1995, infra. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит scFv, содержащий домен VH, домен VL и пептидный линкер, связывающий домен VH с доменом VL. В частных вариантах осуществления scFv содержит домен VH, связанный с доменом VL пептидным линкером, который может находиться в ориентации VH-линкер-VL или в ориентации VL-линкер-VH. Любой scFv по настоящему изобретению может быть сконструирован таким образом, что C-концевой домен VL связан короткой пептидной последовательностью с N-концом домена VH или наоборот (т.е., (N)VL(C)-линкер-(N)VH(C) или (N)VH(C)-линкер-(N)VL(C)). В качестве альтернативы, в некоторых вариантах осуществления линкер может быть связан с N-концевой частью или концом домена VH, домена VL или обоими.

Последовательности пептидных линкеров могут быть выбраны, например, на основании: (1) их способности принимать гибкую расширенную конформацию; (2) их неспособности или отсутствия способности принимать вторичную структуру, которая

может взаимодействовать с функциональными эпитопами на первом и втором полипептидах и/или на молекуле-мишени; и/или (3) отсутствия или относительного отсутствия гидрофобных или заряженных остатков, которые могут взаимодействовать с полипептидами и/или молекулой-мишенью. Другие соображения, касающиеся конструкции линкера (например, длины), могут включать конформацию или диапазон конформаций, в которых VH и VL могут образовывать функциональный антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления пептидные линкерные последовательности содержат, например, остатки Gly, Asn и Ser. Другие близкие нейтральные аминокислоты, такие как Thr и Ala, также могут применяться в линкерной последовательности. Другие аминокислотные последовательности, которые могут быть использованы в качестве линкера, включают те, которые описаны в Maratea et al., Gene 40:39 46 (1985); Murphy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258 8262 (1986); патенте США № 4935233 и патенте США № 4751180. Другие иллюстративные и неограничивающие примеры линкеров могут включать, например, Glu-Gly-Lys-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Glu-Ser-Lys-Val-Asp (SEQ ID NO: 19) (Chaudhary et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1066-1070 (1990)) и Lys-Glu-Ser-Gly-Ser-Val-Ser-Ser-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Phe-Arg-Ser-Leu-Asp (SEQ ID NO: 20) (Bird et al., Science 242:423-426 (1988)) и пентамер Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 21), когда они присутствуют в одной итерации или повторяются от 1 до 5 или более раз или более; см., например, SEQ ID NO: 17. Может быть использован любой подходящий линкер, и, как правило, он может иметь длину около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 15 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 аминокислот или менее около 200 аминокислот и предпочтительно будет содержать гибкую структуру (может обеспечивать гибкость и пространство для конформационного движения между двумя областями, доменами, мотивами, фрагментами или модулями, соединенными линкером) и предпочтительно будет биологически инертным и/или иметь низкий риск иммуногенности у человека. Иллюстративные линкеры включают те, которые содержат или состоят из аминокислотной последовательности, представленной в любой одной или более из SEQ ID NO: 10-21. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 75% (т.е. по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 10-21.

scFv может быть сконструирован с использованием любой комбинации последовательностей VH и VL или любой комбинации последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, описанных в настоящем документе.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению является моноспецифическим (например, связывается с одним эпитопом) или является полиспецифическим (например, связывается с несколькими эпитопами и/или молекулами-мишенями). Антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут быть сконструированы в различных форматах. Примерные форматы антител, описанные в Spiess et al., Mol. Immunol. 67(2):95 (2015), и в Brinkmann и Kontermann, mAb 9(2): 182-212 (2017), форматы и способы их получения включены в настоящий документ посредством ссылки и включают, например, привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE), DART (переориентирование с двойной аффинностью), сборки «выступ-во-впадину» (KIH), сборки scFv-CH3-KIH, KIH антител с общей легкой цепью, TandAbs (тандемные диатела), тройные тела, мини-тела TriBi, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab') 2-scFv2, четырехвалентные HCabs, интратела, CrossMabs, Fabs двойного действия (DAFs) (два в одном или четыре в одном), DutaMabs, DT-IgG, пары зарядов (Charge Pairs), Fab-arm Exchange (обмен плечами Fab), SEEDbodies, Triomabs, LUZ-Y сборки, Fcabs, κλ-тела, ортотела Fabs, DVD-Igs (например, патент США № 8258268, форматы которого включены в настоящий документ полностью посредством ссылки), IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, и DVI-IgG (четыре в одном), так же так называемые, как и FIT-Ig (например, публикация PCT № WO 2015/103072, форматы которой полностью включены в настоящий документ посредством ссылки), так называемые форматами WuxiBody (например, публикация PCT № WO 2019/057122, форматы которой полностью включены в настоящий документ посредством ссылки), и так называемые форматы Ig In-Elbow-Insert (вставка в изгиб) (IEI-Ig; например, публикации PCT № WO 2019/024979 и WO 2019/025391, форматы которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит два или более доменов VH, два или более доменов VL или и то, и другое (т.е., два или более доменов VH и два или более доменов VL). В частных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит формат (от N-конца к C-концу) VH-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VL, где две последовательности VH могут быть одинаковыми или разными, и две последовательности

VL могут быть одинаковыми или разными. Такие связанные scFv могут включать любую комбинацию доменов VH и VL, предназначенных для связывания с данной мишенью, и в форматах, содержащих два или более VH и/или два или более VL, могут быть связаны один, два или более различных эпитиопов или антигенов. Следует понимать, что форматы, включающие несколько антигенсвязывающих доменов, могут включать последовательности VH и/или VL в любой комбинации или ориентации. Например, антигенсвязывающий фрагмент может включать формат VL-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VH, VH-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VH или VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL.

Моноспецифические или полиспецифические антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию последовательностей VH и VL и/или любую комбинацию последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, описанных в настоящем документе. Биспецифическое или полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент может, в некоторых вариантах осуществления изобретения, содержать один, два или более антигенсвязывающих доменов (например, VH и VL) согласно настоящему описанию. Могут присутствовать два или более связывающих домена, которые связываются с одним и тем же или другим эпитопом SARS-CoV-2, и биспецифическое или полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, могут содержать дополнительный связывающий домен SARS-CoV-2 и/или могут содержать связывающий домен, который в целом связывается с другим антигеном или патогеном.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) первый VH и первый VL и (ii) второй VH и второй VL, где первый VH и второй VH различные и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, имеющую 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361, 363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648,

650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 764, и где первый VL и второй VL различные и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, имеющую 85%,86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133, 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696, 738, 744 и 746, и где первый VH и первый VL вместе образуют первый антигенсвязывающий сайт, и где второй VH и второй VL вместе образуют второй антигенсвязывающий сайт.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит (i) первый VH и первый VL и (ii) второй VH и второй VL, где первый VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, имеющую 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 139 и 342, и первый VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, имеющую 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 143 и 346, и где второй VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85 (например, имеющую 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и второй VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85 (например, имеющую 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 403, 744 и 746.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полипептид Fc или его фрагмент. Фрагмент «Fc» или полипептид Fc содержит карбоксиконцевые части (т.е. CH2 и CH3 домены IgG) обеих цепей H антитела, обычно удерживаемых вместе дисульфидами. «Эффекторные функции» антитела относятся к биологической активности, относящейся к Fc-области (Fc-области нативной

последовательности или Fc-области варианта аминокислотной последовательности) антитела, и варьируются в зависимости от изотипа антитела. Примеры эффекторных функций антител включают: связывание C1q и комплемент-зависимую цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; подавление рецепторов поверхности клетки (например, рецептора B-клеток); и активацию B-клеток. Как обсуждается в настоящем документе, модификации (например, аминокислотные замены) могут быть сделаны в Fc-домене с целью модификации (например, улучшения, уменьшения или удаления) одной или более функций Fc-содержащего полипептида (например, антитела по настоящему изобретению). Такие функции включают, например, связывание с Fc-рецептором (FcR), модуляцию периода полужизни антитела (например, путем связывания с FcRn), функцию ADCC, связывание с белком A, связывание с белком G и связывание с комплементом. Аминокислотные модификации, которые модифицируют (например, улучшают, уменьшают или удаляют) Fc-функции, включают, например, мутации T250Q/M428L, M252Y/S254T/T256E, H433K/N434F, M428L/N434S, E233P/L234V/L235A/G236 + A327G/A330S/P331S, E333A, S239D/A330L/I332E, P257I/Q311, K326W/E333S, S239D/I332E/G236A, N297Q, K322A, S228P, L235E + E318A/K320A/K322A, L234A/L235A (также называемые в настоящем документе «LALA») и L234A/L235A/P329G, которые обобщены и аннотированы в обзоре «Engineered Fc Regions», опубликованном InvenGo (2011) и доступном в Интернете по адресу invivogen.com/PDF/review/review-Engineered-Fc-Regions-invivogen.pdf?utm_source=review&utm_medium=pdf&utm_campaign=review&utm_content=Engineered-Fc-Regions, и включены в настоящий документ посредством ссылки.

Например, для активации каскада комплемента белковый комплекс C1q может связываться по меньшей мере с двумя молекулами IgG1 или одной молекулой IgM, когда молекула(ы) иммуноглобулина присоединена(ы) к антигенной мишени (Ward, E. S., and Ghetie, V., Ther. Immunol. 2 (1995) 77-94). Burton, D. R., раскрыл (Mol. Immunol. 22 (1985) 161-206), что область тяжелой цепи, содержащая аминокислотные остатки в положении 318-337, участвует в фиксации комплемента. Duncan, A. R., и Winter, G. (Nature 332 (1988) 738-740), используя сайт-специфический мутагенез, сообщили, что Glu318, Lys320 и Lys322 образуют сайт связывания с C1q. Роль остатков Glu318, Lys320 и Lys 322 в связывании C1q была подтверждена способностью короткого синтетического пептида, содержащего эти остатки, ингибировать опосредованный комплементом лизис.

Например, связывание FcR может быть опосредовано взаимодействием Fc-фрагмента (антитела) с Fc-рецепторами (FcR), которые представляют собой

специализированные рецепторы клеточной поверхности на клетках, включая гемопоэтические клетки. Fc-рецепторы принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и, как показано, опосредуют как удаление патогенов, покрытых антителами, путем фагоцитоза иммунных комплексов, так и лизис эритроцитов и различных других клеточных мишеней (например, опухолевых клеток), покрытых соответствующим антителом, посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC; Van de Winkel, J. G., and Anderson, C. L., J. Leukoc. Biol. 49 (1991) 511-524). FcR определяются их специфичностью в отношении классов иммуноглобулинов; Fc-рецепторы для антител IgG называются FcγR, для IgE - FcεR, для IgA - FcαR и так далее, а неонатальные Fc-рецепторы называются FcRn. Связывание с Fc-рецептором описано, например, в Ravetch, J. V., and Kinet, J. P., Annu. Rev. Immunol. 9 (1991) 457-492; Capel, P. J., et al., Immunomethods 4 (1994) 25-34; de Haas, M., et al., J Lab. Clin. Med. 126 (1995) 330-341; и Gessner, J. E., et al., Ann. Hematol. 76 (1998) 231-248.

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

FcγRIIA обнаружен во многих клетках, участвующих в уничтожении (например, макрофагах, моноцитах, нейтрофилах), и, по-видимому, способен активировать процесс уничтожения. FcγRIIB, по-видимому, играет роль в ингибирующих процессах и

обнаруживается на B-клетках, макрофагах и на тучных клетках и эозинофилах. Важно отметить, что 75 % всех FcγRIIB обнаружено в печени (Ganesan, L. P. et al., 2012: “FcγRIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes,” Journal of Immunology 189: 4981–4988). FcγRIIB обильно экспрессируется на синусоидальном эндотелии печени, называемом LSEC, и в клетках Купфера в печени, и LSEC является основным местом клиренса малых иммунных комплексов (Ganesan, L. P. et al., 2012: FcγRIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes. Journal of Immunology 189: 4981–4988).

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

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

Что касается связывания FcγRI, модификация в нативном IgG по меньшей мере одного из E233-G236, P238, D265, N297, A327 и P329 снижает связывание с FcγRI. Остатки IgG2 в положениях 233-236, замещенные в соответствующие положения IgG1 и IgG4, снижают связывание IgG1 и IgG4 с FcγRI в 10^3 раза и устраняют моноцитарный ответ человека на сенсибилизированные антителами эритроциты (Armour, K. L., et al. Eur. J. Immunol. 29 (1999) 2613-2624).

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

Двумя аллельными формами FcγRIIA человека являются вариант «H131», который связывается с Fc IgG1 с высокой аффинностью, и вариант «R131», который связывается с Fc IgG1 с низкой аффинностью. См., например, Bruhns et al., Blood 113:3716-3725 (2009).

Что касается связывания FcγRIII, то обнаружено снижение связывания с FcγRIIIA, например, для мутации по меньшей мере одного из E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, S239, E269, E293, Y296, V303, A327, K338 и D376. Картирование сайтов связывания на IgG1 человека для Fc-рецепторов, вышеупомянутые сайты мутации и способы измерения связывания с FcγRI и FcγRIIA описаны в Shields, R. L., et al., J. Biol. Chem. 276 (2001) 6591-6604.

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

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

Также рассматриваются мутации, которые увеличивают аффинность связывания полипептида Fc или его фрагмента по настоящему изобретению с (т.е. одним или более) рецептором Fcγ (например, по сравнению с эталонным полипептидом Fc или его фрагментом или содержащим его, который не содержит мутацию(-и)). См., например, Delillo and Ravetch, Cell 161(5):1035-1045 (2015) и Ahmed et al., J. Struc. Biol. 194(1):78 (2016), мутации Fc и методики которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать полипептид Fc или его фрагмент, содержащий мутацию, выбранную из G236A; S239D; A330L; и I332E или комбинации, содержащей любые две или более из них; например, S239D/I332E; S239D/A330L/I332E;

G236A/S239D/I332E; G236A/A330L/I332E (также называемую в настоящем документе «GAALIE»); или G236A/S239D/A330L/I332E. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc или его фрагмент не содержит S239D.

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

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

осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает полипептид Fc или его фрагмент, который содержит мутации по типу замены: M428L/N434S и G236A/A330L/I332E, и необязательно не содержит S239D. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает полипептид Fc или его фрагмент, который содержит мутации по типу замены: M428L/N434S и G236A/S239D/A330L/I332E.

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

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

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

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

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты согласно настоящему изобретению включают «химерные антитела», в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям антител, полученных от конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, в то время как остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям антител, полученных от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (см. патент США № 4816567; 5530101 и 7498415; и Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). Например, химерные антитела могут содержать человеческие и нечеловеческие остатки. Кроме того, химерные антитела могут содержать остатки, которые не обнаружены в реципиентном антителе или в донорском антителе. Эти модификации сделаны для

дополнительного улучшения характеристик антител. Для получения дополнительной информации см. Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); и Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992). Химерные антитела также включают приматизированные и гуманизированные антитела.

«Гуманизированное антитело» обычно считают антителом человека, которое содержит один или более аминокислотных остатков, введенных в него из источника, который не является человеком. Эти аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения обычно берут из вариабельного домена. Гуманизация может быть выполнена по методу Винтера (Winter) и сотрудников (Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)), путем замены нечеловеческих вариабельных последовательностей на соответствующие последовательности человеческого антитела. Соответственно, такие «гуманизированные» антитела представляют собой химерные антитела (патент США № 4816567; 5530101 и 7498415), где по существу менее, чем интактный вариабельный домен человека, замещен соответствующей последовательностью из вида, не являющегося человеком. В некоторых случаях «гуманизированное» антитело представляет собой антитело, которое продуцируется нечеловеческой клеткой или клеткой животного, и содержит человеческие последовательности, например, домены H_C.

«Антитело человека» представляет собой антитело, содержащее только последовательности, которые присутствуют в антителе, продуцируемом человеком. Однако в данном контексте человеческие антитела могут содержать остатки или модификации, не обнаруженные в природном человеческом антителе (например, антителе, выделенном из человека), включая те модификации и варианты последовательностей, которые описаны в данном документе. Они, как правило, выполняются для дополнительного улучшения или повышения характеристик антител. В некоторых случаях антитела человека продуцируются трансгенными животными. Например, см. патент США № 5770429; 6596541 и 7049426.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно связываться с поверхностным гликопротеинома SARS-CoV-2 с EC50 менее 500 нг/мл, менее 250 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 16 нг/мл, менее 15 нг/мл,

менее 14 нг/мл, менее 13 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл или менее 2 мг/мл, как измерено с помощью ELISA (необязательно, непрямого ELISA и/или сэндвич-ELISA) и/или проточной цитометрии, где поверхностный гликопротеин SARS CoV-2 экспрессируется на клеточной поверхности клетки-хозяина.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно связываться с RBD поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2 с EC50 менее 500 нг/мл, менее 250 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 16 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 14 нг/мл, менее 13 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл или менее 2 мг/мл, как измерено с помощью ELISA (необязательно, непрямого ELISA и/или сэндвич-ELISA) и/или проточной цитометрии, где поверхностный гликопротеин SARS CoV-2 экспрессируется на клеточной поверхности клетки-хозяина.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно связываться с RBD SARS-CoV-2 с KD менее 5×10^{-8} M, менее 4×10^{-8} M, менее 3×10^{-8} M, менее 2×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M, менее 5×10^{-10} M, менее 1×10^{-10} M, менее 5×10^{-11} M, менее 1×10^{-11} M, менее 5×10^{-12} M или менее 1×10^{-12} M, как определено с помощью биослойной интерферометрии (BLI), необязательно с использованием инструмента Octet с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, нанесенным на штифты с белком A, необязательно в концентрации 2,7 мкг/мл, и RBD SARS-CoV-2, нанесенным в течение 5 минут в концентрации 6 мкг/мл, 1,5 мкг/мл или 0,4 мкг/мл, дополнительно необязательно с измерением диссоциации в течение 7 минут.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно связываться с RBD SARS-CoV-2 с KD менее 6×10^{-8} M, менее 5×10^{-8} M, менее 4×10^{-8} M, менее 3×10^{-8} M, менее 2×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 4×10^{-9} M, менее 3×10^{-9} M, менее 2×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M или менее 8×10^{-10} M, как определено с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), необязательно с использованием инструмента Biacore T200 с использованием одноциклового кинетического подхода.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по данному изобретению способны связываться с RBD SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между (i) RBD и (ii) ACE2 человека и/или SIGLEC-1

человека.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны нейтрализовать: (i) инфекцию псевдовирусом SARS-CoV-2, необязательно: (i)(a) с IC50 нейтрализации менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл, менее 3 нг/мл, менее 2 нг/мл или менее 1 нг/мл, предпочтительно менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл, менее 3 нг/мл, менее 2 нг/мл или менее 1 нг/мл, и/или (i)(b) с IC80 нейтрализации менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл или менее 25 нг/мл, предпочтительно менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл или менее 25 нг/мл, и/или (i)(c) с EC90 нейтрализации менее 300 нг/мл, менее 200 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл или менее 10 нг/мл, где дополнительно необязательно псевдовирус SARS-CoV-2 включает псевдовирус VSV и/или псевдовирус MLV, и/или (i)(d) псевдовирус SARS-CoV-2 вкючает псевдовирус VSV и/или псевдовирус MLV; и/или (ii) инфекцию живым SARS-CoV-2, необязательно (ii)(a) с EC50 менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл или менее 4 нг/мл, предпочтительно менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл или менее 4 нг/мл, и/или (ii)(b) с EC90 менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл или менее 4 нг/мл, предпочтительно менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл или менее 12 нг/мл, и/или (ii)(c) в течение 6-часового периода с множественностью заражения 0,1; и/или (iii) инфекцию живым SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, клетке HEK293T), которая экспрессирует, необязательно сконструирована для сверхэкспрессии, DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC или ACE2; и/или (iv) инфекцию живым SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, клетке HEK293T), которая экспрессирует, необязательно сконструирована для сверхэкспрессии, SIGLEC-1 или ACE2, где нейтрализация инфекции включает полную нейтрализацию инфекции.

В некоторых варинтах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию вариантом SARS-CoV-2, который содержит любую из следующих мутаций в поверхностном гликопротеине по сравнению с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, содержащим SEQ ID NO: 3: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; K417N; T478K; S494P; A520S; N501T; A522S; Y453F; P384L.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способно нейтрализовать инфекцию вариантом SARS-CoV-2 с активностью, которая менее чем в 3 раза ниже, чем активность, с которой антитело или антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует инфекцию SARS-CoV-2, имеющим аминокислотную последовательность поверхностного гликопротеина, представленную в SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по данному изобретению способны активировать FcγRIIa, FcγRIIIa или и то, и другое, где необязательно: (i) FcγRIIa содержит аллель H131; и/или (ii) FcγRIIIa содержит аллель V158; и/или (iii) активацию определяют с использованием клетки-мишени, экспрессирующей S SARS-CoV-2, такой как клетка CHO, и репортерной клетки, экспрессирующей репортер, полученный из NFAT, такой как люцифераза.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению имеет период полувыведения in vivo у примата, не являющегося человеком, от 20 до 30 дней, или от 22 до 28 дней, или от 23 до 27 дней, или от 24 до 26 дней, или около 25 дней.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 20 до около 30 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 10 до около 20 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 5 до около 10 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 1 до около 5 нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурируют с ACE2 человека за связывание с белком SARS-CoV-2S, где необязательно нейтрализация включает нейтрализацию инфекции в модели инфекции in vitro.

В некоторых вариантах осуществления предложено антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, которые конкурируют за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по данному изобретению.

Полинуклеотиды, векторы и клетки-хозяева

В другом аспекте настоящее изобретение относится к выделенным полинуклеотидам, которые кодируют любое из описанных в настоящем документе антител или их антигенсвязывающий фрагмент, или их часть (например, CDR, VH, VL, тяжелую цепь или легкую цепь). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является кодон-оптимизированным для экспрессии в клетке-хозяине. После того, как кодирующая последовательность становится известной или идентифицирована, оптимизация кодонов может быть выполнена с использованием известных методик и инструментов, например, с использованием инструмента GGenScript® OptimiumGeneTM; см. также Scholten et al., Clin. Immunol. 119:135, 2006). Кодон-оптимизированные последовательности включают последовательности, которые частично кодон-оптимизированы (то есть, один или более кодонов оптимизированы для экспрессии в клетке-хозяине), и те, которые полностью кодон-оптимизированы.

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

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50% (т.е. 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность любой одной или более из SEQ ID NO: 30, 31, 40, 41, 50, 51, 60, 61, 70, 71, 73, 82, 83, 92, 93, 95, 104, 105, 114, 115, 116, 117, 118, 127, 128, 137, 138, 206, 207, 216, 217, 226, 227, 236, 237, 239, 248, 249, 251, 253, 262, 263, 272, 273, 282, 283, 292, 293, 295, 297, 306, 307, 309, 311, 320, 321, 330, 331, 340, 341, 377, 378, 387, 388, 397, 398, 407, 408, 417, 418, 427, 428, 433, 442, 443,

452, 453, 462, 463, 472, 473, 482, 483, 492, 493, 502, 503, 512, 513, 552, 523, 532, 533, 542, 543, 552, 553, 562, 563, 572, 573, 582, 583, 592, 593, 602, 603, 612, 613, 622, 623, 690, 691, 700-737 и 739.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит (i) полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий или состоящий из, нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 407; и (ii) полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий или состоящий из, нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 408, 737 или 739.

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

Также предложены векторы, где векторы содержат или включают полинуклеотид, описанный в настоящем документе (например, полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с SARS-CoV-2). Вектор может содержать любой один или более из векторов, описанных в настоящем документе. В частных вариантах осуществления предложен вектор, который содержит конструкцию ДНК-плазмиды, кодирующую антитело или антигенсвязывающий фрагмент, или их часть (например, так называемое «DMAb»; см., например, Muthumani et al., J Infect Dis. 214(3):369-378 (2016); Muthumani et al., Hum Vaccin Immunother 9:2253-2262 (2013)); Flingai et al., Sci Rep. 5:12616 (2015); и Elliott et al., NPJ Vaccines 18 (2017), где конструкции ДНК, кодирующие антитело, и родственные способы применения, включая введения того же самого, включены в настоящий документ в качестве ссылки). В некоторых вариантах осуществления конструкция ДНК-плазмиды содержит одну открытую рамку считывания, кодирующую тяжелую цепь и легкую цепь (или VH и VL) антитела или антигенсвязывающего фрагмента, где последовательность, кодирующая тяжелую цепь, и последовательность, кодирующая легкую цепь, необязательно разделены полинуклеотидом, кодирующим сайт расщепления протеазой, и/или полинуклеотидом,

кодирующим саморасщепляющийся пептид. В некоторых вариантах осуществления заместительные компоненты антитела или антигенсвязывающего фрагмента кодируются полинуклеотидом, содержащимся в одной плазмиде. В других вариантах осуществления заместительные компоненты антитела или антигенсвязывающего фрагмента кодируются полинуклеотидом, содержащимся в двух или более плазмидах (например, первая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, VH или VH+CH, а вторая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий родственную легкую цепь, VL или VL+CL). В некоторых вариантах осуществления одна плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и/или легкую цепь из двух или более антител или антигенсвязывающих фрагментов согласно настоящему изобретению. Иллюстративный вектор экспрессии представляет собой pVax1, доступный от Invitrogen®. ДНК-плазмида по настоящему изобретению может быть доставлена субъекту, например, с помощью электропорации (например, внутримышечной электропорации) или с соответствующим составом (например, гиалуронидазой).

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

Примеры таких клеток включают, но не ограничиваются ими, эукариотические клетки, например, дрожжевые клетки, клетки животных, клетки насекомых, клетки растений; и прокариотические клетки, включая E. coli. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки представляют собой клетки млекопитающих. В некоторых таких вариантах осуществления клетки представляют собой клеточную линию млекопитающих, такую как клетки CHO (например, клетки DHFR-CHO (Urlaub et al., PNAS 77:4216 (1980)), эмбриональные клетки почек человека (например, клетки HEK293T), клетки PER.C6, клетки Y0, клетки Sp2/0. Клетки NS0, клетки печени человека, например, клетки Hepa RG, клетки миеломы или клетки гибридомы. Другие примеры линий клеток-хозяев млекопитающих включают клетки сертоли мыши (например, клетки TM4); линию CV1 почки обезьяны, трансформированную SV40 (COS-7); клетки почки детеныша хомяка (BHK); клетки почки африканской зеленой обезьяны (VERO-76); клетки почки обезьяны (CV1); клетки карциномы шейки матки человека (HELA); клетки легкого человека (W138); клетки печени человека (Hep G2); клетки почки собаки (MDCK); клетки печени крысы линии буффало (BRL 3A); опухоль молочной железы мыши (MMT 060562); клетки TRI; клетки MRC-5 и клетки FS4. Линии клеток-хозяев млекопитающих, подходящие для продуцирования антител, также включают те, которые описаны,

например, в Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003).

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой прокариотическую клетку, такую как E. coli. Экспрессия пептидов в прокариотических клетках, таких как E. coli, хорошо известна (см., например, Pluckthun, A. Bio/Technology 9:545-551 (1991). Например, антитела можно продуцировать в бактериях, в частности, если гликозилирование и Fc-эффекторные функции не нужны. Экспрессию фрагментов антител и полипептидов в бактериях см., например, в патенте США № 5648237; 5789199; и 5840523.

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

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

Соответственно, настоящее изобретение также относится к рекомбинантным клеткам-хозяевам, которые гетерологично экспрессируют антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению. Например, клетка может быть разновидностью, которая отличается от разновидности, из которой было полностью или частично получено антитело (например, клетки CHO, экспрессирующие человеческое

антитело или сконструированное человеческое антитело). В некоторых вариантах осуществления тип клетки клетки-хозяина в природе не экспрессирует антитело или антигенсвязывающий фрагмент. Кроме того, клетка-хозяин может вносить посттрансляционную модификацию (PTM; например, глизоцилирование или фукозилирование) антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которое не присутствует в нативном состоянии антитела или антигенсвязывающего фрагмента (или в нативном состоянии исходного антитела, из которого было сконструировано или получено антитело или антигенсвязывающий фрагмент). Такой PTM может привести к функциональной разнице (например, пониженной иммуногенности). Соответственно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, продуцируемые клеткой-хозяином, как описано в настоящем документе, могут содержать одну или более посттрансляционных модификаций, которые отличаются от антитела (или исходного антитела) в его нативном состоянии (например, антитело человека, продуцируемое клеткой CHO, может содержать более посттрансляционную модификацию, которая отличается от антитела при выделении из человека и/или продуцируется нативной B-клеткой человека или плазматической клеткой).

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

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

Растительные клетки также могут быть использованы в качестве хозяев для экспрессии связывающего белка согласно настоящему изобретению. Например, технология PLANTIBODIES™ (описана, например, в патенте США № 5959177; 6040498; 6420548; 7125978; и 6417429) используют трансгенные растения для получения антител.

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин включает клетку млекопитающего. В частных вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой

клетку CHO, клетку HEK293, клетку PER.C6, клетку Y0, клетку Sp2/0, клетку NS0, клетку печени человека, клетку миеломы или клетку гибридомы.

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

Композиции

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

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит два или более различных антитела или антигенсвязывающих фрагментов в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты для применения в комбинации, каждое независимо, имеют одну или более из следующих характеристик: нейтрализуют встречающиеся в природе варианты SARS-CoV-2; не конкурируют друг с другом за связывание с белком-шипом; связывают различные

эпитопы белка-шипа; имеют сниженное образование устойчивости к SARS-CoV-2; когда в комбинации имеют сниженное образование устойчивости к SARS-CoV-2; эффективно нейтрализуют живой вирус SARS-CoV-2; проявляют аддитивные или синергетические эффекты в отношении нейтрализации живого вируса SARS-CoV-2 при использовании в комбинации; проявляют эффекторные функции; являются защитными в соответствующей животной модели(-ях) инфекции; способны продуцироваться в достаточных количествах для крупномасштабного производства.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит два или более различных антител или антигенсвязывающих фрагментов, которые могут представлять собой два или более описанных в настоящее время антител или антигенсвязывающих фрагментов. В любом из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержаться в композиции, которая дополнительно содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который содержит: (i) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, как представлено в SEQ ID NO: 343-345 и 347-349, соответственно; или (ii) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, как представлено в SEQ ID NO: 140-142 и 144-146, соответственно; или (iii) аминокислотные последовательности VH и VL, как представлено в SEQ ID NO: 342 и 346, соответственно; или (iv) аминокислотные последовательности VH и VL, как представлено в SEQ ID NO: 139 и 143, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36; и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 33-35, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 37-39, соответственно, и второе антитело или

антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 144-146, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139 или 342, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143 или 346; и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403, 744 или 746. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 144-146, соответственно, и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, 760, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно.

В настоящем документе также предложены композиции, которые содержат (i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и первым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1; и (ii) второе антитело

или антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и вторым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1, где первый рецептор клеточной поверхности и второй рецептор клеточной поверхности различаются. Как описано в настоящем описании, нейтрализация инфекции может быть достигнута или улучшена с помощью комбинированных антител или антигенсвязывающих фрагментов, связывание которых с SARS-CoV-2 ингибирует взаимодействия между SARS-CoV-2 и двумя или более рецепторами клеточной поверхности; например, рецептором связывания и рецептором проникновения, двумя рецепторами проникновения, двумя рецепторами связывания или тому подобным. Также предложены способы применения таких комбинаций антител для лечения или предотвращения инфекции SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий первую плазмиду, и второй вектор, содержащий вторую плазмиду, где первая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, VH или VH+CH, и вторая плазмида содержит полинуклеотид, кодирующий родственную легкую цепь, VL или VL+CL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах реализации композиция содержит полинуклеотид (например, мРНК), связанный с подходящим средством доставки или носителем. Примерные носители или носители для введения субъекту-человеку включают липид или средство доставки, полученное из липида, такое как липосома, твердая липидная наночастица, маслянистая суспензия, субмикронная липидная эмульсия, липидный микропузырь, обратная липидная мицелла, кохлеарная липосома, липидная микротрубочка, липидный микроцилиндр или липидная наночастица (LNP) или наноразмерная платформа (см., например, Li et al. Wilery Interdiscip Rev. Nanomed Nanobiotechnol. 11(2):e1530 (2019)). Принципы, реагенты и методики конструирования подходящей мРНК и составления мРНК-LNP и доставки их описаны, например, в Pardi et al. (J Control Release 217345-351(2015)); Thess et al. (Mol Ther 23: 1456-1464 (2015)); Thran et al. (EMBO Mol Med 9(10):1434-1448 (2017); Kose et al. Sci. Immunol. 4 eaaw6647 (2019); и Sabnis et al. (Mol. Ther. 26: 1509-1519 (2018)), которые включают кэппинг, оптимизацию кодонов, нуклеозидную модификацию, очистку мРНК, включение мРНК в стабильные липидные наночастицы (например, ионизируемый катионный липид/фосфатидилхолин/холестерин/PEG-липид (PEG - полиэтиленгликоль); ионизируемый липид:дистеароил PC:холестерин:полиэтиленгликолевый липид (PC - фосфатидилхолин)) и подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутривенное, внутрибрюшинное и интратрахеальное введение того же, включены в настоящий

документ посредством ссылки.

Способы и применения

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

Способы диагностики (например, in vitro, ex vivo) могут включать приведение в контакт антитела, фрагмента антитела (например, антигенсвязывающего фрагмента) с образцом. Такие образцы могут быть выделены из субъекта, например, выделенный образец ткани, взятый, например, из носовых ходов, полостей пазух, слюнных желез, легких, печени, поджелудочной железы, почек, уха, глаза, плаценты, пищеварительного тракта, сердца, яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, мозга, кожи или крови. Способы диагностики могут также включать обнаружение комплекса антиген/антитело, в частности, после приведения в контакт антитела или фрагмента антитела с образцом. Такой этап обнаружения может быть выполнен в ламинарном шкафе, то есть без какого-либо приведения в контакт с организмом человека или животного. Примеры способов обнаружения хорошо известны специалисту в данной области техники и включают, например, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), включая прямой, непрямой и сэндвич-ELISA. Другие способы обнаружения включают, но не ограничиваются, иммуногистохимию (ИГХ), проточную цитометрию (например, FACS), вестерн-блоттинг, иммуноцитохимию (ICC), метод иммуноферментных пятен (ELISPOT) и иммунопреципитацию (IP). Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, используемые в способах обнаружения, могут быть, например, флуоресцентно или иным образом детектируемо мечены (например, непосредственно конъюгированы с флуорофором или содержат вторичный флуорофорный конъюгат).

В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта с использованием антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению, или композиции, содержащей их, где субъект имеет, считается, что имеет, или подвержен риску инфицирования SARS-CoV-2. «Обработка», «лечение» или «облегчение» относится к медицинскому лечению заболевания, расстройства или состояния субъекта (например, человека или млекопитающего, не являющегося человеком, такого как примат, лошадь, кошка, собака, коза, мышь или крыса). Как правило, подходящую дозу или схему лечения, содержащую антитело или композицию по настоящему изобретению, вводили в количестве, достаточном для получения

терапевтического или профилактического эффекта. Терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает улучшение клинического исхода; уменьшение или облегчение симптомов, связанных с заболеванием; уменьшение частоты возникновения симптомов; улучшение качества жизни; более длительный безрецидивный статус; уменьшение степени заболевания, стабилизацию болезненного состояния; задержку или предотвращение прогрессирования заболевания; ремиссию; выживаемость; продолжительную выживаемость или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает уменьшение или предотвращение госпитализации при лечении инфекции SARS-CoV-2 (т.е. статистически значимым образом). В некоторых вариантах осуществления терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает сокращение продолжительности госпитализации при лечении инфекции SARS-CoV-2 (т.е. статистически значимым образом). В некоторых вариантах осуществления терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает уменьшение или отмену потребности в респираторном вмешательстве, таком как интубация и/или применение респираторного устройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический или профилактический/превентивный эффект включает реверсию патологии поздней стадии заболевания и/или снижение смертности.

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

которые специфически связывают антиген SARS-CoV-2, который в некоторых вариантах осуществления может представлять собой один и тот же или другой антиген SARS-CoV-2 и/или может содержать одинаковые или разные эпитопы.

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

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

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

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

вариантах осуществления субъектом-человеком является мужчина. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек является женщина.

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

В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с настоящим изобретением, получил вакцину против SARS-CoV-2, и вакцина бфла определена как неэффективная (то есть, по меньшей мере частично или полностью неэффективная), например, посредством наличия поствакцинальной инфекции или симптомов у субъекта, посредством клинического диагноза или научного или нормативного консенсуса.

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

Таким образом, типичные пути введения описанных в настоящем документе композиций включают, без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин «парентеральный», как используется в настоящем документе,

включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудинный инъекции или методики инфузий. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение путем, выбранным из перорального, внутривенного, парентерального, внутрижелудочного, внутриплеврального, внутрилегочного, внутриректального, интрадермального, внутрибрюшинного, внутриопухолевого, подкожного, местного, трансдермального, внутричерепного, интратекального, интраназального и внутримышечного введения. В частных вариантах осуществления способ включает пероральное введение субъекту антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или композиции.

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

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

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция может быть составлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, облатки или т. п. Такая твердая композиция

обычно содержит один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, могут присутствовать одно или более из следующих веществ: связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательные вещества, такие как крахмал, лактоза или декстрины, дезинтегрирующие агенты, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т. п.; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеротекс; скользящие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель. Когда композиция находится в форме капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

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

Жидкие фармацевтические композиции, будь то растворы, суспензии или другие подобные формы, могут включать один или несколько из следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, физиологический раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, жирные масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить растворителем или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты и агенты для достижения тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть включен в ампулы, одноразовые шприцы или флакон из стекло или пластика с несколькими дозами. Физиологический раствор является предпочтительным адъювантом. Инъецируемая фармацевтическая композиция, предпочтительно, является стерильной.

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

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

Композиция может содержать различные веществ, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой единицы дозирования. Например, композиция может включать материалы, которые образуют оболочку покрытия вокруг активных ингредиентов. Вещества, которые образуют оболочку покрытия, обычно являются инертными и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других энтеросолюбильных покрывающих агентов. Альтернативно активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу. Композиция в твердой или жидкой форме может содержать агент, который связывается с антителом или антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему описанию и тем самым способствует доставке соединения. Подходящие агенты, которые могут действовать в этом качестве, включают

моноклональные или поликлональные антитела, один или более белков или липосому. Композиция может состоять по существу из единиц дозирования, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин «аэрозоль» используется для обозначения различных систем, начиная с систем коллоидной природы и кончая системами, состоящими из упаковок под давлением. Доставка может осуществляться сжиженным или сжатым газом или с помощью подходящей насосной системы, которая дозирует активные ингредиенты. Аэрозоли могут доставляться в однофазных, двухфазных или трехфазных системах для доставки активного(-ых) ингредиента(-ов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и т. п., которые вместе могут образовывать набор. Специалист в данной области техники без излишних экспериментов может определить предпочтительные аэрозоли.

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

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

В целом, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(-ии) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (такого, как описано в настоящем документе, включая улучшенный клинический исход (например, снижение частоты, продолжительности или тяжести диареи или связанного с ней обезвоживания, или воспаления, или более длительной безрецидивной и/или общей выживаемости, или уменьшение тяжести симптомов). Для профилактического применения доза должна быть достаточной для предотвращения, задержки возникновения или уменьшения тяжести заболевания, связанного с заболеванием или расстройством. Профилактический эффект композиций, вводимых в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, может быть определена

путем выполнения доклинических (включая исследования на животных in vitro и in vivo) и клинических исследований и анализа данных, полученных из них, с помощью соответствующих статистических, биологических и клинических способов и методик, все из которых могут быть легко осуществлены специалистом в данной области техники.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела, антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотида, вектора, клетки-хозяина или

композиции по меньшей мере один раз до инфицирования субъекта SARS-CoV-2.

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

В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, которая содержит одно или более антител против SARS-CoV-2 (или одну или более нуклеиновых кислот, клеток-хозяев, векторов или композиций) по настоящему изобретению и один или более противовоспалительных средств и/или один или более противовирусных средств. В конкретных вариантах осуществления один или более противовоспалительных средств содержат кортикостероид, такой как, например, дексаметазон, преднизон или т. п. В некоторых вариантах осуществления один или более противовоспалительных средств содержат антагонист цитокина, такой как, например, антитело, которое связывается с IL6 (IL -интерлейкин) (таким как силтуксимаб), или с IL-6R (рецептор IL-6) (таким как тоцилизумаб), или с IL-1β, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF (фактор роста фибробластов), G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IFN-γ (интерферон γ), IP-10 (интерферон-γ-индуцируемый белок 10), MCP-1 (моноцитарный

хемоатрактантный белок), MIP-1A (MIP -макрофагальный белок воспаления), MIP1-B, PDGR (тромбоцитарный фактор роста), TNF-α (фактор некроза опухоли α) или VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). В некоторых вариантах осуществления применяли противовоспалительные средства, такие как руксолитиниб и/или анакинра. В некоторых вариантах осуществления один или более противовирусных средств содержат нуклеотидные аналоги или пролекарства нуклетидных аналогов, такие как, например, ремдесивир, софосбувир, ацикловир и зидовудин. В частных вариантах осуществления противовирусное средство включает лопинавир, ритонавир, фавипиравир или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает леронлимаб. Противовоспалительные средства для применения в комбинированной терапии по настоящему изобретению также включают нестероидные противовоспалительные средства (NSAID). Следует понимать, что в такой комбинированной терапии одно или более антител (или одна или более нуклеиновых кислот, клеток-хозяев, векторов или композиций) и одно или более противовоспалительных средств и/или одно или более противовирусных средств могут быть введены в любом порядке и в любой последовательности или вместе.

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

В некоторых вариантах осуществления предложена комбинированная терапия, которая содержит два или более антител против SARS-CoV-2, одно или оба их которых могут быть антителами по настоящему изобретению. Способ может включать введение первого антитела субъекту, который получил второе антитело, или может включать введение двух или более антител вместе. Например, в конкретных вариантах осуществления предложен способ, который включает введение субъекту (a) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, когда субъект получил второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент; (b) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, когда субъект получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент; или (c) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любое из раскрытых в настоящем

изобретении антител может применяться в способе лечения или предотвращения инфекции SARS-CoV-2, где способ дополнительно включает применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое содержит: (i) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, как представлено в SEQ ID NO: 343-345 и 347-349, соответственно; или (ii) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, как представлено в SEQ ID NO: 140-142 и 144-146, соответственно; или (iii) аминокислотные последовательности VH и VL, как представлено в SEQ ID NO: 342 и 346, соответственно; или (iv) аминокислотные последовательности VH и VL, как представлено в SEQ ID NO: 139 и 143, соответственно.

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к следующим вариантам осуществления:

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

(i) CDRH1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 400, 23, 33, 43, 53, 63, 75, 85, 97, 107, 120, 130, 140, 147, 160, 170, 174, 183, 190, 199, 209, 219, 229, 241, 255, 265, 275, 285, 299, 313, 323, 333, 370, 380, 390, 410, 420, 430, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 631 и 693 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три кислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линией аминокислоту;

(ii) CDRH2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 401, 24, 34, 44, 54, 64, 76, 86, 98, 108, 121, 131, 141, 148,

151, 161, 171, 184, 200, 210, 220, 230, 242, 256, 266, 276, 286, 300, 314, 324, 334, 352, 360, 362, 364, 366, 371, 381, 391, 411, 421, 431, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 625, 632, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685 и 694 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линей аминокислоту;

(iii) CDRH3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 766, 25, 35, 45, 55, 65, 77, 87, 99, 109, 122, 132, 142, 149, 162, 164, 165, 172, 176, 177, 179, 180, 185, 187, 188, 201, 211, 221, 231, 243, 257, 267, 277, 287, 301, 315, 325, 335, 354, 372, 382, 392, 412, 422, 432, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 633, 695, 751, 753, 755, 757, 760, 763, 765 и 402 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линей аминокислоту;

(iv) CDRL1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 404, 27, 37, 47, 57, 67, 79, 89, 101, 111, 124, 134, 144, 152, 155, 156, 158, 159, 166, 181, 192, 203, 213, 223, 233, 245, 259, 269, 279, 289, 303, 317, 327, 337, 356, 374, 384, 394, 414, 424, 439, 449, 459, 469, 479, 489, 499, 509, 519, 529, 539, 549, 559, 569, 579, 589, 599, 609, 619, 687 и 697 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линей аминокислоту;

(v) CDRL2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 405, 28, 38, 48, 58, 68, 80, 90, 102, 112, 125, 135, 145, 153, 167, 182, 193, 204, 214, 224, 234, 246, 260, 270, 280, 290, 304, 318, 328, 338, 375, 385, 395, 415, 425, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 688 и 698 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; и/или

(vi) CDRL3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 406, 29, 39, 49, 59, 69, 81, 91, 103, 113, 126, 136, 146, 169, 195, 197, 205, 215, 225, 235, 247, 261, 271, 281, 291, 305, 319, 329, 339, 358, 376, 386, 396, 416, 426, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601,

611, 621, 689, 699, 745 и 747 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линией аминокислоту,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

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

Вариант осуществления 3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-2, содержащее аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: (i) 400, 401, 766 и 404-406, соответственно; (ii) 400-402 и 404-406, соответственно; (iii) 43-45 и 47-49, соответственно; (iv) 53-55 и 57-59, соответственно; (v) 63-65 и 67-69, соответственно; (vi) 75-77 и 79-81, соответственно; (vii) 85-87 и 89-91, соответственно; (viii) 97-99 и 101-103, соответственно; (ix) 107-109 и 111-113, соответственно; (x) 120-122 и 124-126, соответственно; (xi) 130-132 и 134-136, соответственно; (xiii) 23 или 147, любой из 24, 148 или 151, 25 или 149, любой из 27, 152, 155, 156, 158 или 159, 28 или 153 и 29, соответственно; (xiii) 43 или 160, 44 или 161, любой из 45, 162, 164 или 165, 47 или 166, 48 или 167 и 49 или 169, соответственно; (xiv) любой из 130, 170 или 174, 130, 131, 132, 134 или 181, 135 или 182 и 136, соответственно; (xv) любой из 53, 183 или 190, 54 или 184, любой из 55, 185, 187 или 188, 57 или 192, 58 или 193, и любой из 59, 195 или 197, соответственно; (xvi) 199-201 и 203-205, соответственно; (xvii) 209-211 и 213-215, соответственно; (xviii) 219-221 и 223-225, соответственно; (xix) 229-231 и 233-235, соответственно; (xx) 241-243 и 245-247, соответственно; (xxi) 255-257 и 259-261, соответственно; (xxii) 265-267 и 269-271, соответственно; (xxiii) 275-277 и 279-281, соответственно; (xxiv) 285-287 и 289-291, соответственно; (xxv) 299-301 и 303-305, соответственно; (xxvi) 313-315 и 317-319, соответственно; (xxvii) 323-325 и 327-329, соответственно; (xxviii) 333-335 и 337-339, соответственно; (xxix) 229, 230 или 352, 231 или 354, и 233 или 356, 234, и 235 или 358, соответственно; (xxx) 313, любой из 314, 360, 362, 364, или 366, 315 и 317-319, соответственно; (xxxi) 370-372 и 374-376, соответственно; (xxxii) 380-382 и 384-386, соответственно; (xxxiii) 390-392 и 394-396, соответственно; (xxxiv) 23-25 и 27-29, соответственно; (xxxv) 410-412 и 414-416,

соответственно; (xxxvi) 420-422 и 424-426, соответственно; (xxxvii) 435-437 и 439-441, соответственно; (xxxviii) 445-447 и 449-451, соответственно; (xxxix) 455-457 и 459-461, соответственно; (xxxx) 465-467 и 469-471, соответственно; (xxxxi) 475-477 и 479-481, соответственно; (xxxxii) 485-487 и 489-491, соответственно; (xxxxiii) 494-497 и 499-501, соответственно; (xxxxiv) 505-507 и 509-511, соответственно; (xxxxv) 515-517 и 519-521, соответственно; (xxxxvi) 525-527 и 529-531, соответственно; (xxxxvii) 535-537 и 539-541, соответственно; (xxxxviii) 545-547 и 549-551, соответственно; (xxxxix) 555-557 и 559-561, соответственно; (xxxxx) 565-567 и 569-571, соответственно; (xxxxxi) 575-577 и 579-581, соответственно; (xxxxxii) 585, 586 или 625, 587 или 627, и 589-591, соответственно; (xxxxxiii) 595-597 и 599-601, соответственно; (xxxxxiv) 605-607 и 609-611, соответственно; (xxxxxv) 615-617 и 619-621, соответственно; (xxxxxvi) 631, 632, или 635, или 637, или 639, или 641, или 643, или 645, или 647, или 649, или 651, или 653, или 655, или 657, или 659, или 661, или 663, или 665, или 667, или 669, или 671, или 673, или 675, или 677, или 679, или 681, или 683, или 685, 633, и 697-699, соответственно; (xxxxxvii) 693-695 и 697-699, соответственно; (xxxxxviii) 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, или 760 и 404, 405, и любой из 745 или 747, соответственно; (xxxxxxix) 585, 586, и 762 или 764 и 589-591, соответственно; (xxxxxxx) 33-35 и 37-39, соответственно; или (xxxxxxxi) 400, 401, 766, 404, 405 или варианту 405, содержащему одну, две или три аминокислотные замены, где каждая из одной, двух или трех аминокислотных замен необязательно представляет собой консервативную аминокислотную замену, и 406, соответственно.

Вариант осуществления 4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее CDRH1, CDRH2 и CDRH3 аминокислотной последовательности VH, представленной в SEQ ID NO: 399, и CDRL1, CDRL2 или вариант CDRL2, содержащий одну, две или три аминокислотные замены, где каждая из одной, двух или трех аминокислотных замен необязательно представляет собой консервативную аминокислотную замену, и CDRL3 аминокислотной последовательности VL, представленной в SEQ ID NO: 738, где CDR представляют собой CDR согласно IMGT,

и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в: (a)

SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 406, соответственно; (b) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 406, соответственно; (c) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 406, соответственно; (d) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 406, соответственно; (e) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 406, соответственно; (f) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 404, 405 и 406, соответственно; (g) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 745, соответственно; (h) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 745, соответственно; (i) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 745, соответственно; (j) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 745, соответственно; (k) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 745, соответственно; (l) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 405, 405 и 745, соответственно; (m) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 747, соответственно; (n) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 747, соответственно; (o) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 747, соответственно; (p) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 747, соответственно; (q) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 747, соответственно; или (r) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 404, 405 и 747, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 5, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в: (a) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 406, соответственно.

Вариант осуществления 7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из варинатов осуществления 4-6, содержащее аминокислотные последовательности, представленные в: (a) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 406; (b) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 406; (c) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 406; (d) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 406; (e) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 406; (f) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 406; (g) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 745; (h) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 745; (i) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 745; (j) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 745; (k) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 745; (l) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 745; (m) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 747; (n) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 747; (o) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 747; (p) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 747; (q) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 747; или (r) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 747.

Вариант осуществления 8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по

любому из вариантов осуществления 4-7, содержащее в VH аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 400, аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 401, и аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 402, и в VL аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 404, аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 405, и аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 406.

Вариант осуществления 9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 525, 526, 527, 529, 530 и 531, соответственно,

и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 585, 586 или 625, 587 или 627, 589, 590 и 591, соответственно,

и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 229, 230, 231, 233, 234 и 235, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 12. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по

любому из вариантов осуществления 1-11, где:

(i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 399, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 254, 264, 274, 284, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361, 363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 764, где вариация является необязательно ограниченной одной или более каркасными областями, и/или вариация содержит одну или более замен на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; и/или

(ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 738, 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133, 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696, 744 и 746, где вариация является необязательно ограниченной одной или более каркасными областями, и/или вариация содержит одну или более замен на кодируемую зародышевой линией аминокислоту.

Вариант осуществления 13. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-12, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

Вариант осуществления 14. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-13, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90%

идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

Вариант осуществления 15. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-14, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

Вариант осуществления 16. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-15, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 97% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 97% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

Вариант осуществления 17. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-16, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

Вариант осуществления 18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-12, где VH и VL имеют по меньшей мере 85% идентичность (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) аминокислотным последовательностям, представленным в:

(i) SEQ ID NO: 524 и 528, соответственно;

(ii) SEQ ID NO: 584, или 624, или 626, или 628 и 588, соответственно;

(iii) SEQ ID NO: 228, или 740, или 741, или 742, или 743 и 232, соответственно; или

(iv) SEQ ID NO: 228, или 740, или 741, или 742, или 743 и 238, соответственно.

Вариант осуществления 19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-18, где VH содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VH, представленной в Таблице 2, и где VL содержит

или состоит из любой аминокислотной последовательности VL, представленной в Таблице 2, где, необязательно, VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: (i) 399 и 403 или 738, соответственно; (ii) 32 и 36, соответственно; (iii) 42 и 46, соответственно; (iv) 52 и 56, соответственно; (v) 62 и 66, соответственно; (vi) 72 и 66, соответственно; (viii) 74 и 78, соответственно; (viii) 84 и 88, соответственно; (ix) 84 и 88, соответственно;

(x) 96 и 100, соответственно; (xi) 106 и 110, соответственно; (xii) 119 и 123, соответственно; или (xiii) 129 и 133, соответственно; (xiv) 22 или 150 и 26, 154 или 157, соответственно; (xv) 42 или 163 и 46 или 168, соответственно; (xvi) любой из 129, 173, 175 или 178 и 133, соответственно; (xvii) любой из 52, 186, 189 или 191 и любой из 56, 194 или 196, соответственно; (xviii) 198 и 202, соответственно; (xix) 208 и 212, соответственно; (xx) 218 и 222, соответственно; (xxi) 228 и 232 или 238, соответственно;

(xxii) 240 и любой из 244, 250 или 252, соответственно; (xxiii) 254 и 258, соответственно; (xxiv) 264 и 268, соответственно; (xxv) 274 и 278, соответственно; или

(xxvi) 284 и любой из 288, 294 или 296, соответственно; (xxvii) 298 и любой из 302, 308 или 310, соответственно; (xxviii) 312 и 316, соответственно; (xxix) 322 и 326, соответственно; (xxx) 332 и 336, соответственно; (xxxi) любой из 228, 350, 351 или 353 и 232, 238, 355 или 357, соответственно; (xxxii) любой из 312, 359, 361, 363, 365, 367 или 368 и 316, соответственно; (xxxiii) 369 и 373, соответственно; (xxxiv) 379 и 383, соответственно; (xxxv) 389 и 393, соответственно; (xxxvi) 22 и 26 соответственно; (xxxvii) 409 и 413, соответственно; (xxxviii) 419 и 423, соответственно; (xxxix) 434 и 438, соответственно; (xxxx) 444 и 448, соответственно; (xxxxi) 454 и 458, соответственно; (xxxxii) 464 и 468, соответственно; (xxxxiii) 474 и 478, соответственно; (xxxxiv) 484 и 488, соответственно; (xxxxv) 494 и 498, соответственно; (xxxxvi) 504 и 508, соответственно; (xxxxvii) 514 и 518, соответственно; (xxxxviii) 524 и 528, соответственно; (xxxxix) 534 и 538, соответственно; (xxxxx) 544 и 548, соответственно, (xxxxxi) 554 и 558, соответственно; (xxxxxii) 564 и 568, соответственно; (xxxxxiii) 574 и 578, соответственно; (xxxxxiv) 584 и 588, соответственно; (xxxxxv) 594 и 598, соответственно;

(xxxxxvi) 604 и 608, соответственно; (xxxxxvii) 614 и 618, соответственно; (xxxxxvii) 624, 626 или 628 и 588, соответственно; (xxxxxix) 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682 или 684 и 686, соответственно; (xxxxxx) 692 и 696, соответственно; (xxxxxxi) любой из 740-743 и 238, соответственно; (xxxxxxii) любой из 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761 и любой из 403, 744 и 746, соответственно; или (xxxxxxiii) 762 или 764 и 588, соответственно.

Вариант осуществления 20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 22. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 23. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 24. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,

содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 26. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 524, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 528,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 27. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 584, 624, 626 и 628, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 588,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 28. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи

(VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 228, 740, 741, 742 и 743, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 232,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 29. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 228, 740, 741, 742 и 743, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 238,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

Вариант осуществления 30. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 31. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 33-35, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 37-39, соответственно.

Вариант осуществления 32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 3-31, которое способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro, и/или на животной модели инфекции in vivo, и/или у человека.

Вариант осуществления 33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-32, которое:

(i) распознает эпитоп в мотиве связывания рецептора ACE2 (RBM, SEQ ID NO: 5) SARS-CoV-2;

(ii) способно блокировать взаимодействие между SARS-CoV-2 (например, RBM

SARS-CoV-2) и ACE2 человека;

(iii) способно связываться с S-белком SARS-CoV-2;

(iv) распознает эпитоп, который является консервативным в ACE2 RBM SARS-CoV-2 и в ACE2 RBM SARS-CoV-1;

(v) обладает перекрестной реактивностью в отношении SARS-CoV-2 и коронавируса SARS-CoV-1;

(vii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который не входит в RBM ACE2;

(viii) способно связываться с тримером S-белка SARS-CoV-2 в префузионной конформации;

или

(ix) любая комбинация (i)-(viii).

Вариант осуществления 34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-33, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.

Вариант осуществления 35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-34, которое представляет собой изотип IgG, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

Вариант осуществления 36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-35, которое является человеческим, гуманизированным или химерным.

Вариант осуществления 37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-36, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает человеческое антитело, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab.

Вариант осуществления 38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 37, где scFv содержит более одного домена VH и более одного домена VL.

Вариант осуществления 39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-38, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 39, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 41. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 39 или 40, содержащее:

(i) первый VH и первый VL; и

(ii) второй VH и второй VL,

где первый VH и второй VH различные и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 254, 264, 274, 284, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361, 363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 764, и

где первый VL и второй VL различные и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133, 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696 738, 744 и 746;

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

Вариант осуществления 42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 40 или 41, содержащее:

(i) первый VH и первый VL; и

(ii) второй VH и второй VL,

где первый VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 139 и 342, и первый VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (т.е. 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%)

идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 143 и 346, и где второй VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и второй VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (т.е. 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 403, 744 и 746.

Вариант осуществления 43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 39 или 40, содержащее первую антигенсвязывающую часть, имеющую первую специфичность, и вторую антигенсвязывающую часть, имеющую вторую специфичность, где первая антигенсвязывающая часть содержит VH, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738 или SEQ ID NO: 403.

Вариант осуществления 44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 43, где вторая антигенсвязывающая часть содержит VH, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и VL, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143.

Вариант осуществления 45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 43, где вторая антигенсвязывающая часть содержит VH, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342, и VL, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 346.

Вариант осуществления 46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-45, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.

Вариант осуществления 47. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 46, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:

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

(ii) мутацию, которая усиливает связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию.

Вариант осуществления 48. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 47, где мутация, которая усиливает связывание с FcRn, включает: M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I; Q311I; D376V; T307A; E380A или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 49. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 47 или 48, где мутация, которая усиливает связывание с FcRn, включает: (i) M428L/N434S; (ii) M252Y/S254T/T256E; (iii) T250Q/M428L; (iv) 257I/Q311I; (v) P257I/N434H; (vi) D376V/N434H; (vii) T307A/E380A/N434A или (viii) любую комбинацию (i)-(vii).

Вариант осуществления 50. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 47-49, где мутация, которая усиливает связывание с FcRn, включает M428L/N434S.

Вариант осуществления 51. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 47-50, где мутация, которая усиливает связывание с FcγR, включает S239D; I332E; A330L; G236A или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 52. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 47-51, где мутация, которая усиливает связывание с FcγR, включает: (i) S239D/I332E; (ii) S239D/A330L/I332E; (iii) G236A/S239D/I332E; или (iv) G236A/A330L/I332E.

Вариант осуществления 53. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 47-52, где полипептид Fc содержит мутацию L234A и мутацию L235A.

Вариант осуществления 54. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-53, содержащее мутацию, изменяющую гликозилирование, причем мутация, изменяющая гликозилирование, включает N297A, N297Q или N297G, и/или является агликозилированным и/или афукозилированным.

Вариант осуществления 55. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-54, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с EC50 менее 500 нг/мл, менее 250 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 16 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 14 нг/мл, менее 13 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл или менее 2 мг/мл, как измерено с помощью ELISA (необязательно, непрямого ELISA и/или сэндвич-ELISA) и/или проточной цитометрии, где поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2

экспрессируется на клеточной поверхности клетки-хозяина.

Вариант осуществления 56. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-55, способное связываться с RBD поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2 с EC50 менее 500 нг/мл, менее 250 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 16 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 14 нг/мл, менее 13 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл или менее 2 мг/мл, как измерено с помощью ELISA (необязательно, непрямого ELISA и/или сэндвич-ELISA) и/или проточной цитометрии, где поверхностный гликопротеин SARS CoV-2 экспрессируется на клеточной поверхности клетки-хозяина.

Вариант осуществления 57. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-56, способное связываться с RBD SARS-CoV-2 с KD менее 5×10^{-8} M, менее 4×10^{-8} M, менее 3×10^{-8} M, менее 2×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M, менее 5×10^{-10} M, менее 1×10^{-10} M, менее 5×10^{-11} M, менее 1×10^{-11} M, менее 5×10^{-12} M или менее 1×10^{-12} M, как определено с помощью биослойной интерферометрии (BLI), необязательно с использованием инструмента Octet с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, нанесенным на штифты с белком A, необязательно в концентрации 2,7 мкг/мл, и RBD SARS-CoV-2, нанесенным в течение 5 минут в концентрации 6 мкг/мл, 1,5 мкг/мл или 0,4 мкг/мл, дополнительно необязательно с измерением диссоциации в течение 7 минут.

Вариант осуществления 58. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-57, способное связываться с RBD SARS-CoV-2 с KD менее 6×10^{-8} M, менее 5×10^{-8} M, менее 4×10^{-8} M, менее 3×10^{-8} M, менее 2×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 4×10^{-9} M, менее 3×10^{-9} M, менее 2×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M или менее 8×10^{-10} M, как определено с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), необязательно с использованием инструмента Biacore T200 с использованием одноциклового кинетического подхода.

Вариант осуществления 59. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-58, способное связываться с RBD SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между (i) RBD и (ii) ACE2 человека и/или SIGLEC-1 человека.

Вариант осуществления 60. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59, способное нейтрализовать:

(i) инфекцию псевдовирусом SARS-CoV-2, необязательно:

(i)(a) с IC50 нейтрализации менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл,

менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл, менее 3 нг/мл, менее 2 нг/мл или менее 1 нг/мл, предпочтительно менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл, менее 3 нг/мл, менее 2 нг/мл или менее 1 нг/мл, и/или

(i)(b) с IC80 нейтрализации менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл или менее 25 нг/мл, предпочтительно менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл или менее 25 нг/мл, и/или

(i)(c) с EC90 нейтрализации менее 300 нг/мл, менее 200 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл или менее 10 нг/мл, где дополнительно необязательно псевдовирус SARS-CoV-2 включает псевдовирус VSV и/или псевдовирус MLV, и/или

(i)(d) псевдовирус SARS-CoV-2 включает псевдовирус VSV и/или псевдовирус MLV; и/или

(ii) инфекцию живым SARS-CoV-2, необязательно

(ii)(a) с EC50 менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5/нг мл или менее 4 нг/мл, предпочтительно менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл и менее 4 нг/мл, и/или

(ii)(b) с EC90 менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5/нг мл или менее 4 нг/мл, предпочтительно менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл или менее 12 нг/мл, и/или

(ii)(c) в течение 6-часового периода с множественностью заражения 0,1; и/или

(iii) инфекцию живым SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, клетке HEK293T), которая экспрессирует, необязательно сконструирована для сверхэкспрессии, DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC или ACE2; и/или

(iv) инфекцию живым SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, клетке HEK293T), которая экспрессирует, необязательно сконструирована для сверхэкспрессии,

SIGLEC-1 или ACE2, где нейтрализация инфекции включает полную нейтрализацию инфекции.

Вариант осуществления 61. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-60, способное нейтрализовать инфекцию вариантом SARS-CoV-2, который содержит любую из следующих мутаций в поверхностном гликопротеине по сравнению с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, содержащим SEQ ID NO: 3: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; K417N; T478K; S494P; A520S; N501T; A522S; Y453F; P384L.

Вариант осуществления 62. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 61, способное нейтрализовать инфекцию вариантом SARS-CoV-2 с активностью, которая менее чем в 3 раза ниже, чем активность, с которой антитело или антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует инфекцию SARS-CoV-2, имеющим аминокислотную последовательность поверхностного гликопротеина, представленную в SEQ ID NO:3.

Вариант осуществления 63. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-62, способное активировать FcγRIIa, FcγRIIIa или оба, где необязательно:

(i) FcγRIIa содержит аллель H131; и/или

(ii) FcγRIIIa содержит аллель V158; и/или

(iii) активацию определяют с использованием клетки-мишени, экспрессирующей S SARS-CoV-2, такой как клетка CHO, и репортерной клетки, экспрессирующей репортер, управляемый NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), такой как люцифераза.

Вариант осуществления 64. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-63, содержащее:

(a) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 8;

(b) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 9;

(c) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 7, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 8; или

(d) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 7, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 9.

Вариант осуществления 65. Выделенное антитело, содержащее:

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ

ID NO: 767; и

(ii) аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 768.

Вариант осуществления 66. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-65, имеющее период полувыведения in vivo у примата, не являющегося человеком, от 20 до 30 дней, или от 22 до 28 дней, или от 23 до 27 дней, или от 24 до 26 дней, или около 25 дней.

Вариант осуществления 67. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 20 до около 30 нг/мл.

Вариант осуществления 68. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 10 до около 20 нг/мл.

Вариант осуществления 69. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 5 до около 10 нг/мл.

Вариант осуществления 70. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 1 до около 5 нг/мл.

Вариант осуществления 71. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-70, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурируют с ACE2 человека за связывание с S-белком SARS-CoV-2,

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

Вариант осуществления 72. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурируют за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вариантов осуществления 1-71.

Вариант осуществления 73. Выделенный полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-72 или

кодирующий VH, тяжелую цепь, VL и/или легкую цепь антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

Вариант осуществления 74. Полинуклеотид согласно варианту осуществления 73, где полинуклеотид содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или рибонуклеиновую кислоту (РНК), где РНК необязательно включает матричную РНК (мРНК).

Вариант осуществления 75. Полинуклеотид согласно варианту осуществления 73 или 74, который является кодон-оптимизированным для экспрессии в клетке-хозяине.

Вариант осуществления 76. Полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-75, содержащий полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий, или состоящий из полинуклеотидной последовательности согласно любой одной или более из SEQ ID NO: 30, 31, 40, 41, 50, 51, 60, 61, 70, 71, 73, 82, 83, 92, 93, 95, 104, 105, 114, 115, 116, 117, 118, 127, 128, 137, 138, 206, 207, 216, 217, 226, 227, 236, 237, 239, 248, 249, 251, 253, 262, 263, 272, 273, 282, 283, 292, 293, 295, 297, 306, 307, 309, 311, 320, 321, 330, 331, 340, 341, 377, 378, 387, 388, 397, 398, 407, 408, 417, 418, 427, 428, 433, 442, 443, 452, 453, 462, 463, 472, 473, 482, 483, 492, 493, 502, 503, 512, 513, 552, 523, 532, 533, 542, 543, 552, 553, 562, 563, 572, 573, 582, 583, 592, 593, 602, 603, 612, 613, 622, 623, 690, 691, 700-737 и 739.

Вариант осуществления 77. Полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-76, содержащий:

(i) полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий, или состоящий из нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 407; и

(ii) полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий, или состоящий из нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 408, 737 или 739.

Вариант осуществления 78. Рекомбинантный вектор, содержащий полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-77.

Вариант осуществления 79. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 77 и/или вектор согласно варианту осуществления 78, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к клетке-хозяину.

Вариант осуществления 80. В-клетка человека, содержащая полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-77, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к В-клетке человека, и/или где В-клетка человека является иммортализованной.

Вариант осуществления 81. Композиция, содержащая: (i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-72; (ii) полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-77; (iii) рекомбинантный вектор согласно варианту осуществления 78; (iv) клетку-хозяина согласно варианту осуществления 79; и/или (v) В-клетку человека согласно варианту осуществления 80 и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 82. Композиция согласно варианту осуществления 81, содержащая два или более антитела или антигенсвязывающих фрагментов по любому из вариантов осуществления 1-72.

Вариант осуществления 83. Композиция согласно варианту осуществления 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143.

Вариант осуществления 84. Композиция согласно варианту осуществления 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 33-35, соответственно, и CDRL1,

CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 37-39, соответственно; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 144-146, соответственно.

Вариант осуществления 85. Композиция согласно варианту осуществления 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139 или 342, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143 или 346; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403, 744 или 746.

Вариант осуществления 86. Композиция согласно варианту осуществления 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 144-146, соответственно; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755,

757, 760, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно.

Вариант осуществления 87. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

(i)(a) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и

(i)(b) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

(ii)(a) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и

(ii)(b) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143.

Вариант осуществления 88. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 400, 402 и 766, соответственно, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 404, 405 и 406, соответственно; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 140, 141 или 344 и 142, соответственно, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 144, 145 и 146, соответственно.

Вариант осуществления 89. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 399, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно

связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139 или 342, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143.

Вариант осуществления 90. Композиция по любому из варинатов осуществления 82-89, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию M428L и мутацию N434S.

Вариант осуществления 91. Композиция по любому из вариантов осуществления 82-90, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию G236A, мутацию A330L и мутацию I332E.

Вариант осуществления 92. Композиция, содержащая полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-77, инкапсулированный в молекулу-носитель, где молекула-носитель необязательно содержит липид, средство доставки, полученное из липида, такое как липосома, твердая липидная наночастица, маслянистая суспензия, субмикронная липидная эмульсия, липидный микропузырь, обратная липидная мицелла, кохлеарная липосома, липидная микротрубочка, липидный микроцилиндр, липидная наночастица (LNP) или наноразмерная платформа.

Вариант осуществления 93. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и первым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и вторым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1,

где первый рецептор клеточной поверхности и второй рецептор клеточной поверхности являются различными.

Вариант осуществления 94. Способ лечения коронавирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества: (i) антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-72; (ii) полинуклеотида по любому из вариантов осуществления 73-77;

(iii) рекомбинантного вектора согласно варианту осуществления 78; (iv) клетки-хозяина согласно варианту осуществления 79; (v) B-клетки человека согласно варианту осуществления 80; и/или (vi) композиции по любому из вариантов осуществления 81-93.

Вариант осуществления 95. Способ лечения коронавирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, у субъекта, включающий введение указанному субъекту:

(i) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 400, 402 и 766, соответственно, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 404, 405 и 406, соответственно; и

(ii) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 140, 141 или 344 и 142, соответственно, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 144, 145 и 146, соответственно.

Вариант осуществления 96. Способ лечения коронавирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, у субъекта, включающий введение указанному субъекту:

(i) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 399, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738; и

(ii) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139 или 342, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143.

Вариант осуществления 97. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i)(a) аминокислотные последовательности VH и VL согласно SEQ ID NO: 32 и

36, соответственно; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 33-35 и 37-39, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143; или

(ii)(b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146.

Вариант осуществления 98. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотные последовательности VH и VL согласно SEQ ID NO: 32 и 36, соответственно; или

(ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 33-35 и 37-39, соответственно.

Вариант осуществления 99. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139 или 342, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143 или 346; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761 и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 403, 744 или 746; или

(ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, 760, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно.

Вариант осуществления 100. Способ предотвращения, или лечения, или нейтрализации коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту, который получил первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761 и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 403, 744 или 746; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, 760, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139 или 342, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143 или 346; или

(ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146, соответственно.

Вариант осуществления 101. Способ по любому из вариантов осуществления 95-100, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию M428L и мутацию N434S.

Вариант осуществления 102. Способ по любому из вариантов осуществления 95-101, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию G236A, мутацию A330L и мутацию I332E.

Вариант осуществления 103. Способ лечения коронавирусной инфекции (например SARS-CoV-2) у субъекта, включающий введение указанному субъекту:

(i) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, способного связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и первым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1;

и

(ii) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, способного связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и вторым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1,

где первый рецептор клеточной поверхности и второй рецептор клеточной поверхности являются различными.

Вариант осуществления 104. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-72, полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-77, рекомбинантный вектор согласно варианту осуществления 78, клетка-хозяин согласно варианту осуществления 79, В-клетка человека согласно варианту осуществления 80 и/или композиция по любому из вариантов осуществления 81-93 для применения в способе лечения коронавирусной (например, SARS-CoV-2) инфекции у субъекта.

Вариант осуществления 105. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-72, полинуклеотид по любому из вариантов осуществления 73-77, рекомбинантный вектор согласно варианту осуществления 78, клетка-хозяин согласно варианту осуществления 79, В-клетка человека согласно варианту осуществления 80 и/или композиция по любому из вариантов осуществления 81-93 для применения в получении лекарственного препарата для лечения коронавирусной (например, SARS-CoV-2) инфекции у субъекта.

Вариант осуществления 106. Способ диагностики коронавирусной инфекции (например, SARS-CoV-2) in vitro, включающий:

(i) приведение в контакт образца, полученного от субъекта, с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вариантов осуществления 1-72; и

(ii) обнаружение комплекса, содержащего антиген и антитело или содержащего антиген и антигенсвязывающий фрагмент.

Вариант осуществления 107. Способ согласно варианту осуществления 106, где образец включает кровь, полученную от субъекта.

Таблица 2. Последовательности

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Геномная последовательность изолята вируса	1	1 attaaaggtt tataccttcc caggtaacaa accaaccaac tttcgatctc ttgtagatct 61 gttctctaaa cgaactttaa aatctgtgtg gctgtcactc ggctgcatgc ttagtgcact 121 cacgcagtat

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
пневмонии SARS-CoV-2 рынка морепродуктов в Ухане Wuhan-Hu-1 (GenBank: MN908947.3; 23 Января, 2020)		aattaataac taattactgt cgttgacagg acacgagtaa ctcgtctatc 181 ttctgcaggc tgcttacggt ttcgtccgtg ttgcagccga tcatcagcac atctaggttt 241 cgtccgggtg tgaccgaaag gtaagatgga gagccttgtc cctggtttca acgagaaaac 301 acacgtccaa ctcagtttgc ctgttttaca ggttcgcgac gtgctcgtac gtggctttgg 361 agactccgtg gaggaggtct tatcagaggc cgtcaacat cttaaagatg gcacttgtgg 421 cttagtagaa gttgaaaaag gcgttttgcc tcaacttgaa cagccctatg tgttcatcaa 481 acgttcggat gctcgaactg cacctcatgg tcatgttatg gttgagctgg tagcagaact 541 cgaaggcatt cagtacggtc gtagtggtga gacacttggt gtccttgtcc ctcatgtggg 601 cgaaatacca gtggcttacc gcaaggttct tcttcgtaag aacggtaata aaggagctgg 661 tggccatagt tacggcgccg atctaaagtc atttgactta ggcgacgagc ttggcactga 721 tccttatgaa gattttcaag aaaactggaa cactaaacat agcagtggtg ttacccgtga 781 actcatgcgt gagcttaacg gaggggcata cactcgctat gtcgataaca acttctgtgg 841 ccctgatggc taccctcttg agtgcattaa agaccttcta gcacgtgctg gtaaagcttc 901 atgcactttg tccgaacaac tggactttat tgacactaag aggggtgtat actgctgccg 961 tgaacatgag catgaaattg cttggtacac ggaacgttct gaaaagagct atgaattgca 1021 gacacctttt gaaattaaat tggcaaagaa atttgacacc ttcaatgggg aatgtccaaa 1081 ttttgtattt cccttaaatt ccataatcaa gactattcaa ccaagggttg aaaagaaaaa 1141 gcttgatggc tttatgggta gaattcgatc tgtctatcca gttgcgtcac caaatgaatg 1201 caaccaaatg tgcctttcaa ctctcatgaa gtgtgatcat tgtggtgaaa cttcatggca 1261 gacgggcgat tttgttaaag ccacttgcga attttgtggc actgagaatt tgactaaaga 1321 aggtgccact acttgtggtt acttacccca aaatgctgtt gttaaaattt attgtccagc 1381 atgtcacaat tcagaagtag gacctgagca tagtcttgcc gaataccata atgaatctgg 1441 cttgaaaacc attcttcgta agggtggtcg cactattgcc tttggaggct gtgtgttctc 1501

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		ttatgttggt tgccataaca agtgtgccta ttgggttcca cgtgctagcg ctaacatagg 1561 ttgtaaccat acaggtgttg ttggagaagg ttccgaaggt cttaatgaca accttcttga 1621 aatactccaa aaagagaaag tcaacatcaa tattgttggt gactttaaac ttaatgaaga 1681 gatcgccatt attttggcat ctttttctgc ttccacaagt gcttttgtgg aaactgtgaa 1741 aggtttggat tataaagcat tcaaacaaat tgttgaatcc tgtggtaatt ttaaagttac 1801 aaaaggaaaa gctaaaaaag gtgcctggaa tattggtgaa cagaaatcaa tactgagtcc 1861 tctttatgca tttgcatcag aggctgctcg tgttgtacga tcaatttttct cccgcactct 1921 tgaaactgct caaaattctg tgcgtgtttt acagaaggcc gctataacaa tactagatgg 1981 aatttcacag tattcactga gactcattga tgctatgatg ttcacatctg atttggctac 2041 taacaatcta gttgtaatgg cctacattac aggtggtgtt gttcagttga cttcgcagtg 2101 gctaactaac atctttggca ctgtttatga aaaactcaaa cccgtccttg attggcttga 2161 agagaagttt aaggaaggtg tagagtttct tagagacggt tgggaaattg ttaaatttat 2221 ctcaacctgt gcttgtgaaa ttgtcggtgg acaaattgtc acctgtgcaa aggaaattaa 2281 ggagagtgtt cagacattct ttaagcttgt aaataaattt ttggctttgt gtgctgactc 2341 tatcattatt ggtggagcta aacttaaagc cttgaattta ggtgaaacat ttgtcacgca 2401 ctcaaaggga ttgtacagaa agtgtgttaa atccagagaa gaaactggcc tactcatgcc 2461 tctaaaagcc ccaaaagaaa ttatcttctt agagggagaa acacttccca cagaagtgtt 2521 aacagaggaa gttgtcttga aaactggtga tttacaacca ttagaacaac ctactagtga 2581 agctgttgaa gctccattgg ttggtacacc agtttgtatt aacgggctta tgttgctcga 2641 aatcaaagac acagaaaagt actgtgccct tgcacctaat atgatggtaa caaacaatac 2701 cttcacactc aaaggcggtg caccaacaaa ggttactttt ggtgatgaca ctgtgataga 2761 agtgcaaggt tacaagagtg tgaatatcac ttttgaactt gatgaaagga ttgataaagt 2821 acttaatgag aagtgctctg cctatacagt tgaactcggt acagaagtaa atgagttcgc 2881

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		ctgtgttgtg gcagatgctg tcataaaaac tttgcaacca gtatctgaat tacttacacc 2941 actgggcatt gatttagatg agtggagtat ggctacatac tacttatttg atgagtctgg 3001 tgagtttaaa ttggcttcac atatgtattg ttctttctac cctccagatg aggatgaaga 3061 agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga gccatcaact caatatgagt atggtactga 3121 agatgattac caaggtaaac ctttggaatt tggtgccact tctgctgctc ttcaacctga 3181 agaagagcaa gaagaagatt ggttagatga tgatagtcaa caaactgttg gtcaacaaga 3241 cggcagtgag gacaatcaga caactactat tcaaacaatt gttgaggttc aacctcaatt 3301 agagatggaa cttacaccag ttgttcagac tattgaagtg aatagtttta gtggttattt 3361 aaaacttact gacaatgtat acattaaaaa tgcagacatt gtggaagaag ctaaaaaggt 3421 aaaaccaaca gtggttgtta atgcagccaa tgtttacctt aaacatggag gaggtgttgc 3481 aggagcctta aataaggcta ctaacaatgc catgcaagtt gaatctgatg attacatagc 3541 tactaatgga ccacttaaag tgggtggtag ttgtgtttta agcggacaca atcttgctaa 3601 acactgtctt catgttgtcg gcccaaatgt taacaaaggt gaagacattc aacttcttaa 3661 gagtgcttat gaaaatttta atcagcacga agttctactt gcaccattat tatcagctgg 3721 tatttttggt gctgacccta tacattcttt aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa 3781 tgtctactta gctgtctttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga 3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag attcctaaag aggaagttaa 3901 gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa actaagttcc tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat tgaaaccatc tcacttgctg gttcctataa 4801 agattggtcc tattctggac aatctacaca actaggtata gaatttctta agagaggtga 4861 taaaagtgta tattacacta gtaatcctac cacattccac ctagatggtg aagttatcac 4921 ctttgacaat cttaagacac ttctttcttt gagagaagtg aggactatta aggtgtttac 4981 aacagtagac aacattaacc tccacacgca agttgtggac atgtcaatga catatggaca 5041 acagtttggt ccaacttatt tggatggagc tgatgttact aaaataaaac ctcataattc 5101 acatgaaggt aaaacatttt atgttttacc taatgatgac actctacgtg ttgaggcttt 5161 tgagtactac cacacaactg atcctagttt tctgggtagg tacatgtcag cattaaatca 5221 cactaaaaag tggaaatacc cacaagttaa tggtttaact tctattaaat gggcagataa 5281 caactgttat cttgccactg cattgttaac actccaacaa atagagttga agtttaatcc 5341 acctgctcta caagatgctt attacagagc aagggctggt gaagctgcta acttttgtgc 5401 acttatctta gcctactgta ataagacagt aggtgagtta ggtgatgtta gagaaacaat 5461 gagttacttg tttcaacatg ccaatttaga ttcttgcaaa agagtcttga acgtggtgtg 5521 taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct taagggtgta gaagctgtta tgtacatggg 5581 cacactttct tatgaacaat ttaagaaagg tgttcagata ccttgtacgt gtggtaaaca 5641 agctacaaaa tatctagtac aacaggagtc acctttttgtt atgatgtcag

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		caccacctgc 5701 tcagtatgaa cttaagcatg gtacatttac ttgtgctagt gagtacactg gtaattacca 5761 gtgtggtcac tataaacata taacttctaa agaaactttg tattgcatag acggtgcttt 5821 acttacaaag tcctcagaat acaaaggtcc tattacggat gttttctaca aagaaaacag 5881 ttacacaaca accataaaac cagttactta taaattggat ggtgttgttt gtacagaaat 5941 tgaccctaag ttggacaatt attataagaa agacaattct tatttcacag agcaaccaat 6001 tgatcttgta ccaaaccaac catatccaaa cgcaagcttc gataatttta agtttgtatg 6061 tgataatatc aaatttgctg atgatttaaa ccagttaact ggttataaga aacctgcttc 6121 aagagagctt aaagttacat ttttccctga cttaaatggt gatgtggtgg ctattgatta 6181 taaacactac acaccctctt ttaagaaagg agctaaattg ttacataaac ctattgtttg 6241 gcatgttaac aatgcaacta ataaagccac gtataaacca aatacctggt gtatacgttg 6301 tctttggagc acaaaaccag ttgaaacatc aaattcgttt gatgtactga agtcagagga 6361 cgcgcaggga atggataatc ttgcctgcga agatctaaaa ccagtctctg aagaagtagt 6421 ggaaaatcct accatacaga aagacgttct tgagtgtaat gtgaaaacta ccgaagttgt 6481 aggagacatt atacttaaac cagcaaataa tagtttaaaa attacagaag aggttggcca 6541 cacagatcta atggctgctt atgtagacaa ttctagtctt actattaaga aacctaatga 6601 attatctaga gtattaggtt tgaaaaccct tgctactcat ggtttagctg ctgttaatag 6661 tgtcccttgg gatactatag ctaattatgc taagcctttt cttaacaaag ttgttagtac 6721 aactactaac atagttacac ggtgtttaaa ccgtgtttgt actaattata tgccttattt 6781 ctttacttta ttgctacaat tgtgtacttt tactagaagt acaaattcta gaattaaagc 6841 atctatgccg actactatag caaagaatac tgttaagagt gtcggtaaat tttgtctaga 6901 ggcttcattt aattatttga agtcacctaa tttttctaaa ctgataaata ttataatttg 6961 gtttttacta ttaagtgttt gcctaggttc tttaatctac tcaaccgctg ctttaggtgt 7021 tttaatgtct aatttaggca tgccttctta ctgtactggt tacagagaag gctatttgaa

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		7081 ctctactaat gtcactattg caacctactg tactggttct ataccttgta gtgtttgtct 7141 tagtggttta gattctttag acacctatcc ttctttagaa actatacaaa ttaccatttc 7201 atcttttaaa tgggatttaa ctgcttttgg cttagttgca gagtggtttt tggcatatat 7261 tcttttcact aggtttttct atgtacttgg attggctgca atcatgcaat tgtttttcag 7321 ctattttgca gtacatttta ttagtaattc ttggcttatg tggttaataa ttaatcttgt 7381 acaaatggcc ccgatttcag ctatggttag aatgtacatc ttctttgcat cattttatta 7441 tgtatggaaa agttatgtgc atgttgtaga cggttgtaat tcatcaactt gtatgatgtg 7501 ttacaaacgt aatagagcaa caagagtcga atgtacaact attgttaatg gtgttagaag 7561 gtccttttat gtctatgcta atggaggtaa aggcttttgc aaactacaca attggaattg 7621 tgttaattgt gatacattct gtgctggtag tacatttatt agtgatgaag ttgcgagaga 7681 cttgtcacta cagtttaaaa gaccaataaa tcctactgac cagtcttctt acatcgttga 7741 tagtgttaca gtgaagaatg gttccatcca tctttacttt gataaagctg gtcaaaagac 7801 ttatgaaaga cattctctct ctcattttgt taacttagac aacctgagag ctaataacac 7861 taaaggttca ttgcctatta atgttatagt ttttgatggt aaatcaaaat gtgaagaatc 7921 atctgcaaaa tcagcgtctg tttactacag tcagcttatg tgtcaaccta tactgttact 7981 agatcaggca ttagtgtctg atgttggtga tagtgcggaa gttgcagtta aaatgtttga 8041 tgcttacgtt aatacgtttt catcaacttt taacgtacca atggaaaaac tcaaaacact 8101 agttgcaact gcagaagctg aacttgcaaa gaatgtgtcc ttagacaatg tcttatctac 8161 ttttatttca gcagctcggc aagggtttgt tgattcagat gtagaaacta aagatgttgt 8221 tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga catagaagtt actggcgata gttgtaataa 8281 ctatatgctc acctataaca aagttgaaaa catgacaccc cgtgaccttg gtgcttgtat 8341 tgactgtagt gcgcgtcata ttaatgcgca ggtagcaaaa agtcacaaca ttgctttgat 8401 atggaacgtt aaagatttca tgtcattgtc tgaacaacta cgaaaacaaa tacgtagtgc 8461 tgctaaaaag

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		aataacttac cttttaagtt gacatgtgca actactagac aagttgttaa 8521 tgttgtaaca acaaagatag cacttaaggg tggtaaaatt gttaataatt ggttgaagca 8581 gttaattaaa gttacacttg tgttcctttt tgttgctgct attttctatt taataacacc 8641 tgttcatgtc atgtctaaac atactgactt ttcaagtgaa atcataggat acaaggctat 8701 tgatggtggt gtcactcgtg acatagcatc tacagatact tgttttgcta acaaacatgc 8761 tgattttgac acatggttta gccagcgtgg tggtagttat actaatgaca aagcttgccc 8821 attgattgct gcagtcataa caagagaagt gggttttgtc gtgcctggtt tgcctggcac 8881 gatattacgc acaactaatg gtgacttttt gcatttctta cctagagttt ttagtgcagt 8941 tggtaacatc tgttacacac catcaaaact tatagagtac actgactttg caacatcagc 9001 ttgtgttttg gctgctgaat gtacaatttt taaagatgct tctggtaagc cagtaccata 9061 ttgttatgat accaatgtac tagaaggttc tgttgcttat gaaagtttac gccctgacac 9121 acgttatgtg ctcatggatg gctctattat tcaatttcct aacacctacc ttgaaggttc 9181 tgttagagtg gtaacaactt ttgattctga gtactgtagg cacggcactt gtgaaagatc 9241 agaagctggt gtttgtgtat ctactagtgg tagatgggta cttaacaatg attattacag 9301 atctttacca ggagttttct gtggtgtaga tgctgtaaat ttacttacta atatgtttac 9361 accactaatt caacctattg gtgctttgga catatcagca tctatagtag ctggtggtat 9421 tgtagctatc gtagtaacat gccttgccta ctattttatg aggtttagaa gagcttttgg 9481 tgaatacagt catgtagttg cctttaatac tttactattc cttatgtcat tcactgtact 9541 ctgtttaaca ccagtttact cattcttacc tggtgtttat tctgttattt acttgtactt 9601 gacattttat cttactaatg atgtttcttt tttagcacat attcagtgga tggttatgtt 9661 cacaccttta gtacctttct ggataacaat tgcttatatc atttgtattt ccacaaagca 9721 tttctattgg ttctttagta attacctaaa gagacgtgta gtctttaatg gtgtttcctt 9781 tagtactttt gaagaagctg cgctgtgcac ctttttgtta aataaagaaa tgtatctaaa 9841 gttgcgtagt gatgtgctat tacctcttac gcaatataat agatacttag ctctttataa 9901

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		taagtacaag tattttagtg gagcaatgga tacaactagc tacagagaag ctgcttgttg 9961 tcatctcgca aaggctctca atgacttcag taactcaggt tctgatgttc tttaccaacc 10021 accacaaacc tctatcacct cagctgtttt gcagagtggt tttagaaaaa tggcattccc 10081 atctggtaaa gttgagggtt gtatggtaca agtaacttgt ggtacaacta cacttaacgg 10141 tctttggctt gatgacgtag tttactgtcc aagacatgtg atctgcacct ctgaagacat 10201 gcttaaccct aattatgaag atttactcat tcgtaagtct aatcataatt tcttggtaca 10261 ggctggtaat gttcaactca gggttattgg acattctatg caaaattgtg tacttaagct 10321 taaggttgat acagccaatc ctaagacacc taagtataag tttgttcgca ttcaaccagg 10381 acagactttt tcagtgttag cttgttacaa tggttcacca tctggtgttt accaatgtgc 10441 tatgaggccc aatttcacta ttaagggttc attccttaat ggttcatgtg gtagtgttgg 10501 ttttaacata gattatgact gtgtctcttt ttgttacatg caccatatgg aattaccaac 10561 tggagttcat gctggcacag acttagaagg taacttttat ggacctttg ttgacaggca 10621 aacagcacaa gcagctggta cggacacaac tattacagtt aatgttttag cttggttgta 10681 cgctgctgtt ataaatggag acaggtggtt tctcaatcga tttaccacaa ctcttaatga 10741 ctttaacctt gtggctatga agtacaatta tgaacctcta acacaagacc atgttgacat 10801 actaggacct ctttctgctc aaactggaat tgccgtttta gatatgtgtg cttcattaaa 10861 agaattactg caaaatggta tgaatggacg taccatattg ggtagtgctt tattagaaga 10921 tgaatttaca ccttttgatg ttgttagaca atgctcaggt gttactttcc aaagtgcagt 10981 gaaaagaaca atcaagggta cacaccactg gttgttactc acaattttga cttcactttt 11041 agttttagtc cagagtactc aatggtcttt gttctttttt ttgtatgaaa atgccttttt 11101 acctttgct atgggtatta ttgctatgtc tgcttttgca atgatgtttg tcaaacataa 11161 gcatgcattt ctctgtttgt ttttgttacc ttctcttgcc actgtagctt attttaatat 11221 ggtctatatg cctgctagtt gggtgatgcg tattatgaca tggttggata tggttgatac 11281 tagtttgtct ggttttaagc

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		taaaagactg tgttatgtat gcatcagctg tagtgttact 11341 aatccttatg acagcaagaa ctgtgtatga tgatggtgct aggagagtgt ggacacttat 11401 gaatgtcttg acactcgttt ataaagttta ttatggtaat gctttagatc aagccatttc 11461 catgtgggct cttataatct ctgttacttc taactactca ggtgtagtta caactgtcat 11521 gtttttggcc agaggtattg tttttatgtg tgttgagtat tgccctattt tcttcataac 11581 tggtaataca cttcagtgta taatgctagt ttattgtttc ttaggctatt tttgtacttg 11641 ttactttggc ctcttttgtt tactcaaccg ctactttaga ctgactcttg gtgtttatga 11701 ttacttagtt tctacacagg agtttagata tatgaattca cagggactac tcccacccaa 11761 gaatagcata gatgccttca aactcaacat taaattgttg ggtgttggtg gcaaaccttg 11821 tatcaaagta gccactgtac agtctaaaat gtcagatgta aagtgcacat cagtagtctt 11881 actctcagtt ttgcaacaac tcagagtaga atcatcatct aaattgtggg ctcaatgtgt 11941 ccagttacac aatgacattc tcttagctaa agatactact gaagcctttg aaaaaatggt 12001 ttcactactt tctgttttgc tttccatgca gggtgctgta gacataaaca agctttgtga 12061 agaaatgctg gacaacaggg caaccttaca agctatagcc tcagagttta gttcccttcc 12121 atcatatgca gcttttgcta ctgctcaaga agcttatgag caggctgttg ctaatggtga 12181 ttctgaagtt gttcttaaaa agttgaagaa gtctttgaat gtggctaaat ctgaatttga 12241 ccgtgatgca gccatgcaac gtaagttgga aaagatggct gatcaagcta tgacccaaat 12301 gtataaacag gctagatctg aggacaagag ggcaaaagtt actagtgcta tgcagacaat 12361 gcttttcact atgcttagaa agttggataa tgatgcactc aacaacatta tcaacaatgc 12421 aagagatggt tgtgttccct tgaacataat acctcttaca acagcagcca aactaatggt 12481 tgtcatacca gactataaca catataaaaa tacgtgtgat ggtacaacat ttacttatgc 12541 atcagcattg tgggaaatcc aacaggttgt agatgcagat agtaaaattg ttcaacttag 12601 tgaaattagt atggacaatt cacctaattt agcatggcct cttattgtaa cagctttaag 12661 ggccaattct gctgtcaaat tacagaataa

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		tgagcttagt cctgttgcac tacgacagat 12721 gtcttgtgct gccggtacta cacaaactgc ttgcactgat gacaatgcgt tagcttacta 12781 caacacaaca aagggaggta ggtttgtact tgcactgtta tccgatttac aggatttgaa 12841 atgggctaga ttccctaaga gtgatggaac tggtactatc tatacagaac tggaaccacc 12901 ttgtaggttt gttacagaca cacctaaagg tcctaaagtg aagtatttat actttattaa 12961 aggattaaac aacctaaata gaggtatggt acttggtagt ttagctgcca cagtacgtct 13021 acaagctggt aatgcaacag aagtgcctgc caattcaact gtattatctt tctgtgcttt 13081 tgctgtagat gctgctaaag cttacaaaga ttatctagct agtgggggac aaccaatcac 13141 taattgtgtt aagatgttgt gtacacacac tggtactggt caggcaataa cagttacacc 13201 ggaagccaat atggatcaag aatcctttgg tggtgcatcg tgttgtctgt actgccgttg 13261 ccacatagat catccaaatc ctaaaggatt ttgtgactta aaaggtaagt atgtacaaat 13321 acctacaact tgtgctaatg accctgtggg ttttacactt aaaaacacag tctgtaccgt 13381 ctgcggtatg tggaaaggtt atggctgtag ttgtgatcaa ctccgcgaac ccatgcttca 13441 gtcagctgat gcacaatcgt ttttaaacgg gtttgcggtg taagtgcagc ccgtcttaca 13501 ccgtgcggca caggcactag tactgatgtc gtatacaggg cttttgacat ctacaatgat 13561 aaagtagctg gttttgctaa attcctaaaa actaattgtt gtcgcttcca agaaaaggac 13621 gaagatgaca atttaattga ttcttacttt gtagttaaga gacacacttt ctctaactac 13681 caacatgaag aaacaattta taatttactt aaggattgtc cagctgttgc taaacatgac 13741 ttctttaagt ttagaataga cggtgacatg gtaccacata tatcacgtca acgtcttact 13801 aaatacacaa tggcagacct cgtctatgct ttaaggcatt ttgatgaagg taattgtgac 13861 acattaaaag aaatacttgt cacatacaat tgttgtgatg atgattattt caataaaaag 13921 gactggtatg attttgtaga aaacccagat atattacgcg tatacgccaa cttaggtgaa 13981 cgtgtacgcc aagctttgtt aaaaacagta caattctgtg atgccatgcg aaatgctggt 14041 attgttggtg tactgacatt agataatcaa gatctcaatg

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		gtaactggta tgatttcggt 14101 gatttcatac aaaccacgcc aggtagtgga gttcctgttg tagattctta ttattcattg 14161 ttaatgccta tattaacctt gaccagggct ttaactgcag agtcacatgt tgacactgac 14221 ttaacaaagc cttacattaa gtgggatttg ttaaaatatg acttcacgga agagaggtta 14281 aaactctttg accgttattt taaatattgg gatcagacat accacccaaa ttgtgttaac 14341 tgtttggatg acagatgcat tctgcattgt gcaaacttta atgttttatt ctctacagtg 14401 ttcccaccta caagttttgg accactagtg agaaaaatat ttgttgatgg tgttccattt 14461 gtagtttcaa ctggatacca cttcagagag ctaggtgttg tacataatca ggatgtaaac 14521 ttacatagct ctagacttag ttttaaggaa ttacttgtgt atgctgctga ccctgctatg 14581 cacgctgctt ctggtaatct attactagat aaacgcacta cgtgcttttc agtagctgca 14641 cttactaaca atgttgcttt tcaaactgtc aaacccggta attttaacaa agacttctat 14701 gactttgctg tgtctaaggg tttctttaag gaaggaagtt ctgttgaatt aaaacacttc 14761 ttctttgctc aggatggtaa tgctgctatc agcgattatg actactatcg ttataatcta 14821 ccaacaatgt gtgatatcag acaactacta tttgtagttg aagttgttga taagtacttt 14881 gattgttacg atggtggctg tattaatgct aaccaagtca tcgtcaacaa cctagacaaa 14941 tcagctggtt ttccatttaa taaatggggt aaggctagac tttattatga ttcaatgagt 15001 tatgaggatc aagatgcact tttcgcatat acaaaacgta atgtcatccc tactataact 15061 caaatgaatc ttaagtatgc cattagtgca aagaatagag ctcgcaccgt agctggtgtc 15121 tctatctgta gtactatgac caatagacag tttcatcaaa aattattgaa atcaatagcc 15181 gccactagag gagctactgt agtaattgga acaagcaaat tctatggtgg ttggcacaac 15241 atgttaaaaa ctgtttatag tgatgtagaa aaccctcacc ttatgggttg ggattatcct 15301 aaatgtgata gagccatgcc taacatgctt agaattatgg cctcacttgt tcttgctcgc 15361 aaacatacaa cgtgttgtag cttgtcacac cgtttctata gattagctaa tgagtgtgct 15421 caagtattga gtgaaatggt catgtgtggc ggttcactat atgttaaacc

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		aggtggaacc 15481 tcatcaggag atgccacaac tgcttatgct aatagtgttt ttaacatttg tcaagctgtc 15541 acggccaatg ttaatgcact tttatctact gatggtaaca aaattgccga taagtatgtc 15601 cgcaatttac aacacagact ttatgagtgt ctctatagaa atagagatgt tgacacagac 15661 tttgtgaatg agttttacgc atatttgcgt aaacatttct caatgatgat actctctgac 15721 gatgctgttg tgtgtttcaa tagcacttat gcatctcaag gtctagtggc tagcataaag 15781 aactttaagt cagttcttta ttatcaaaac aatgttttta tgtctgaagc aaaatgttgg 15841 actgagactg accttactaa aggacctcat gaattttgct ctcaacatac aatgctagtt 15901 aaacagggtg atgattatgt gtaccttcct tacccagatc catcaagaat cctaggggcc 15961 ggctgttttg tagatgatat cgtaaaaaca gatggtacac ttatgattga acggttcgtg 16021 tctttagcta tagatgctta cccacttact aaacatccta atcaggagta tgctgatgtc 16081 tttcatttgt acttacaata cataagaaag ctacatgatg agttaacagg acacatgtta 16141 gacatgtatt ctgttatgct tactaatgat aacacttcaa ggtattggga acctgagttt 16201 tatgaggcta tgtacacacc gcatacagtc ttacaggctg ttggggcttg tgttctttgc 16261 aattcacaga cttcattaag atgtggtgct tgcatacgta gaccattctt atgttgtaaa 16321 tgctgttacg accatgtcat atcaacatca cataaattag tcttgtctgt taatccgtat 16381 gtttgcaatg ctccaggttg tgatgtcaca gatgtgactc aactttactt aggaggtatg 16441 agctattatt gtaaatcaca taaaccaccc attagtttc cattgtgtgc taatggacaa 16501 gtttttggtt tatataaaaa tacatgtgtt ggtagcgata atgttactga ctttaatgca 16561 attgcaacat gtgactggac aaatgctggt gattacattt tagctaacac ctgtactgaa 16621 agactcaagc tttttgcagc agaaacgctc aaagctactg aggagacatt taaactgtct 16681 tatggtattg ctactgtacg tgaagtgctg tctgacagag aattacatct ttcatgggaa 16741 gttggtaaac ctagaccacc acttaaccga aattatgtct ttactggtta tcgtgtaact 16801 aaaaacagta aagtacaaat aggagagtac acctttgaaa aaggtgacta tggtgatgct 16861 gttgtttacc

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		gaggtacaac aacttacaaa ttaaatgttg gtgattattt tgtgctgaca 16921 tcacatacag taatgccatt aagtgcacct acactagtgc cacaagagca ctatgttaga 16981 attactggct tatacccaac actcaatatc tcagatgagt tttctagcaa tgttgcaaat 17041 tatcaaaagg ttggtatgca aaagtattct acactccagg gaccacctgg tactggtaag 17101 agtcattttg ctattggcct agctctctac tacccttctg ctcgcatagt gtatacagct 17161 tgctctcatg ccgctgttga tgcactatgt gagaaggcat taaaatattt gcctatagat 17221 aaatgtagta gaattatacc tgcacgtgct cgtgtagagt gttttgataa attcaaagtg 17281 aattcaacat tagaacagta tgtcttttgt actgtaaatg cattgcctga gacgacagca 17341 gatatagttg tctttgatga aatttcaatg gccacaaatt atgatttgag tgttgtcaat 17401 gccagattac gtgctaagca ctatgtgtac attggcgacc ctgctcaatt acctgcacca 17461 cgcacattgc taactaaggg cacactagaa ccagaatatt tcaattcagt gtgtagactt 17521 atgaaaacta taggtccaga catgttcctc ggaacttgtc ggcgttgtcc tgctgaaatt 17581 gttgacactg tgagtgcttt ggtttatgat aataagctta aagcacataa agacaaatca 17641 gctcaatgct ttaaaatgtt ttataagggt gttatcacgc atgatgtttc atctgcaatt 17701 aacaggccac aaataggcgt ggtaagagaa ttccttacac gtaaccctgc ttggagaaaa 17761 gctgtcttta tttcacctta taattcacag aatgctgtag cctcaaagat tttgggacta 17821 ccaactcaaa ctgttgattc atcacagggc tcagaatatg actatgtcat attcactcaa 17881 accactgaaa cagctcactc ttgtaatgta aacagattta atgttgctat taccagagca 17941 aaagtaggca tactttgcat aatgtctgat agagaccttt atgacaagtt gcaatttaca 18001 agtcttgaaa ttccacgtag gaatgtggca actttacaag ctgaaaatgt aacaggactc 18061 tttaaagatt gtagtaaggt aatcactggg ttacatccta cacaggcacc tacacacctc 18121 agtgttgaca ctaaattcaa aactgaaggt ttatgtgttg acatacctgg catacctaag 18181 gacatgacct atagaagact catctctatg atgggtttta aaatgaatta tcaagttaat 18241 ggttacccta acatgtttat

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		cacccgcgaa gaagctataa gacatgtacg tgcatggatt 18301 ggcttcgatg tcgaggggtg tcatgctact agagaagctg ttggtaccaa tttaccttta 18361 cagctaggtt tttctacagg tgttaaccta gttgctgtac ctacaggtta tgttgataca 18421 cctaataata cagatttttc cagagttagt gctaaaccac cgcctggaga tcaatttaaa 18481 cacctcatac cacttatgta caaaggactt ccttggaatg tagtgcgtat aaagattgta 18541 caaatgttaa gtgacacact taaaaatctc tctgacagag tcgtatttgt cttatgggca 18601 catggctttg agttgacatc tatgaagtat tttgtgaaaa taggacctga gcgcacctgt 18661 tgtctatgtg atagacgtgc cacatgcttt tccactgctt cagacactta tgcctgttgg 18721 catcattcta ttggatttga ttacgtctat aatccgttta tgattgatgt tcaacaatgg 18781 ggttttacag gtaacctaca aagcaaccat gatctgtatt gtcaagtcca tggtaatgca 18841 catgtagcta gttgtgatgc aatcatgact aggtgtctag ctgtccacga gtgctttgtt 18901 aagcgtgttg actggactat tgaatatcct ataattggtg atgaactgaa gattaatgcg 18961 gcttgtagaa aggttcaaca catggttgtt aaagctgcat tattagcaga caaattccca 19021 gttcttcacg acattggtaa ccctaaagct attaagtgtg tacctcaagc tgatgtagaa 19081 tggaagttct atgatgcaca gccttgtagt gacaaagctt ataaaataga agaattattc 19141 tattcttatg ccacacattc tgacaaattc acagatggtg tatgcctatt ttggaattgc 19201 aatgtcgata gatatcctgc taattccatt gtttgtagat ttgacactag agtgctatct 19261 aaccttaact tgcctggttg tgatggtggc agtttgtatg taaataaaca tgcattccac 19321 acaccagctt ttgataaaag tgcttttgtt aatttaaaac aattaccatt tttctattac 19381 tctgacagtc catgtgagtc tcatggaaaa caagtagtgt cagatataga ttatgtacca 19441 ctaaagtctg ctacgtgtat aacacgttgc aatttaggtg gtgctgtctg tagacatcat 19501 gctaatgagt acagattgta tctcgatgct tataacatga tgatctcagc tggctttagc 19561 ttgtgggttt acaaacaatt tgatacttat aacctctgga acacttttac aagacttcag 19621 agtttagaaa atgtggcttt taatgttgta aataagggac

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		actttgatgg acaacagggt 19681 gaagtaccag tttctatcat taataacact gtttacacaa aagttgatgg tgttgatgta 19741 gaattgtttg aaaataaaac aacattacct gttaatgtag catttgagct ttgggctaag 19801 cgcaacatta aaccagtacc agaggtgaaa atactcaata atttgggtgt ggacattgct 19861 gctaatactg tgatctggga ctacaaaaga gatgctccag cacatatatc tactattggt 19921 gtttgttcta tgactgacat agccaagaaa ccaactgaaa cgatttgtgc accactcact 19981 gtctttttg atggtagagt tgatggtcaa gtagacttat ttagaaatgc ccgtaatggt 20041 gttcttatta cagaaggtag tgttaaaggt ttacaaccat ctgtaggtcc caaacaagct 20101 agtcttaatg gagtcacatt aattggagaa gccgtaaaaa cacagttcaa ttattataag 20161 aaagttgatg gtgttgtcca acaattacct gaaacttact ttactcagag tagaaattta 20221 caagaattta aacccaggag tcaaatggaa attgatttct tagaattagc tatggatgaa 20281 ttcattgaac ggtataaatt agaaggctat gccttcgaac atatcgttta tggagatttt 20341 agtcatagtc agttaggtgg tttacatcta ctgattggac tagctaaacg ttttaaggaa 20401 tcacctttg aattagaaga ttttattcct atggacagta cagttaaaaa ctatttcata 20461 acagatgcgc aaacaggttc atctaagtgt gtgtgttctg ttattgattt attacttgat 20521 gattttgttg aaataataaa atcccaagat ttatctgtag tttctaaggt tgtcaaagtg 20581 actattgact atacagaaat ttcatttatg ctttggtgta aagatggcca tgtagaaaca 20641 ttttacccaa aattacaatc tagtcaagcg tggcaaccgg gtgttgctat gcctaatctt 20701 tacaaaatgc aaagaatgct attagaaaag tgtgaccttc aaaattatgg tgatagtgca 20761 acattaccta aaggcataat gatgaatgtc gcaaaatata ctcaactgtg tcaatattta 20821 aacacattaa cattagctgt accctataat atgagagtta tacattttgg tgctggttct 20881 gataaaggag ttgcaccagg tacagctgtt ttaagacagt ggttgcctac gggtacgctg 20941 cttgtcgatt cagatcttaa tgactttgtc tctgatgcag attcaacttt gattggtgat 21001 tgtgcaactg tacatacagc taataaatgg gatctcatta ttagtgatat gtacgaccct 21061 aagactaaaa

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		atgttacaaa agaaaatgac tctaaagagg gttttttcac ttacatttgt 21121 gggtttatac aacaaaagct agctcttgga ggttccgtgg ctataaagat aacagaacat 21181 tcttggaatg ctgatcttta taagctcatg ggacacttcg catggtggac agcctttgtt 21241 actaatgtga atgcgtcatc atctgaagca tttttaattg gatgtaatta tcttggcaaa 21301 ccacgcgaac aaatagatgg ttatgtcatg catgcaaatt acatattttg gaggaataca 21361 aatccaattc agttgtcttc ctattcttta tttgacatga gtaaatttcc ccttaaatta 21421 aggggtactg ctgttatgtc tttaaaagaa ggtcaaatca atgatatgat tttatctctt 21481 cttagtaaag gtagacttat aattagagaa aacaacagag ttgttatttc tagtgatgtt 21541 cttgttaaca actaaacgaa caatgtttgt ttttcttgtt ttattgccac tagtctctag 21601 tcagtgtgtt aatcttacaa ccagaactca attacccccct gcatacacta attctttcac 21661 acgtggtgtt tattaccctg acaaagtttt cagatcctca gttttacatt caactcagga 21721 cttgttctta cctttctttt ccaatgttac ttggttccat gctatacatg tctctgggac 21781 caatggtact aagaggtttg ataaccctgt cctaccattt aatgatggtg tttattttgc 21841 ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggattttt ggtactactt tagattcgaa 21901 gacccagtcc ctacttattg ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt 21961 tcaattttgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca aaagttggat 22021 ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgc gaataattgc acttttgaat atgtctctca 22081 gccttttctt atggaccttg aaggaaaaca gggtaatttc aaaaatctta gggaatttgt 22141 gtttaagaat attgatggtt attttaaaat atattctaag cacacgccta ttaatttagt 22201 gcgtgatctc cctcagggtt tttcggcttt agaaccattg gtagatttgc caataggtat 22261 taacatcact aggtttcaaa ctttacttgc tttacataga agttatttga ctcctggtga 22321 ttcttcttca ggttggacag ctggtgctgc agcttattat gtgggttatc ttcaacctag 22381 gacttttcta ttaaaatata atgaaaatgg aaccattaca gatgctgtag actgtgcact 22441 tgaccctctc tcagaaacaa agtgtacgtt

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		gaaatccttc actgtagaaa aaggaatcta 22501 tcaaacttct aactttagag tccaaccaac agaatctatt gttagatttc ctaatattac 22561 aaacttgtgc ccttttggtg aagtttttaa cgccaccaga tttgcatctg tttatgcttg 22621 gaacaggaag agaatcagca actgtgttgc tgattattct gtcctatata attccgcatc 22681 attttccact tttaagtgtt atggagtgtc tcctactaaa ttaaatgatc tctgctttac 22741 taatgtctat gcagattcat ttgtaattag aggtgatgaa gtcagacaaa tcgctccagg 22801 gcaaactgga aagattgctg attataatta taaattacca gatgatttta caggctgcgt 22861 tatagcttgg aattctaaca atcttgattc taaggttggt ggtaattata attacctgta 22921 tagattgttt aggaagtcta atctcaaacc ttttgagaga gatatttcaa ctgaaatcta 22981 tcaggccggt agcacacctt gtaatggtgt tgaaggtttt aattgttact ttcctttaca 23041 atcatatggt ttccaaccca ctaatggtgt tggttaccaa ccatacagag tagtagtact 23101 ttcttttgaa cttctacatg caccagcaac tgtttgtgga cctaaaaagt ctactaattt 23161 ggttaaaaac aaatgtgtca atttcaactt caatggttta acaggcacag gtgttcttac 23221 tgagtctaac aaaaagtttc tgcctttcca acaatttggc agagacattg ctgacactac 23281 tgatgctgtc cgtgatccac agacacttga gattcttgac attacaccat gttcttttgg 23341 tggtgtcagt gttataacac caggaacaaa tacttctaac caggttgctg ttctttatca 23401 ggatgttaac tgcacagaag tccctgttgc tattcatgca gatcaactta ctcctacttg 23461 gcgtgtttat tctacaggtt ctaatgtttt tcaaacacgt gcaggctgtt taataggggc 23521 tgaacatgtc aacaactcat atgagtgtga catacccatt ggtgcaggta tatgcgctag 23581 ttatcagact cagactaatt ctcctcggcg ggcacgtagt gtagctagtc aatccatcat 23641 tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaa ttcagttgct tactctaata actctattgc 23701 catacccaca aattttacta ttagtgttac cacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa 23761 gacatcagta gattgtacaa tgtacatttg tggtgattca actgaatgca gcaatctttt 23821 gttgcaatat ggcagttttt gtacacaatt aaaccgtgct ttaactggaa tagctgttga

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		23881 acaagacaaa aacacccaag aagtttttgc acaagtcaaa caaatttaca aaacaccacc 23941 aattaaagat tttggtggtt ttaatttttc acaaatatta ccagatccat caaaaccaag 24001 caagaggtca tttattgaag atctactttt caacaaagtg acacttgcag atgctggctt 24061 catcaaacaa tatggtgatt gccttggtga tattgctgct agagacctca tttgtgcaca 24121 aaagtttaac ggccttactg ttttgccacc tttgctcaca gatgaaatga ttgctcaata 24181 cacttctgca ctgttagcgg gtacaatcac ttctggttgg acctttggtg caggtgctgc 24241 attacaaata ccatttgcta tgcaaatggc ttataggttt aatggtattg gagttacaca 24301 gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgat tgccaaccaa tttaatagtg ctattggcaa 24361 aattcaagac tcactttctt ccacagcaag tgcacttgga aaacttcaag atgtggtcaa 24421 ccaaaatgca caagctttaa acacgcttgt taaacaactt agctccaatt ttggtgcaat 24481 ttcaagtgtt ttaaatgata tcctttcacg tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat 24541 tgataggttg atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc aacaattaat 24601 tagagctgca gaaatcagag cttctgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt 24661 acttggacaa tcaaaaagag ttgatttttg tggaaagggc tatcatctta tgtccttccc 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg tttgtaacag tttactcaca ccttttgctc 25681 gttgctgctg gccttgaagc ccctttctc tatctttatg ctttagtcta cttcttgcag 25741 agtataaact ttgtaagaat aataatgagg ctttggcttt gctggaaatg ccgttccaaa 25801 aacccattac tttatgatgc caactatttt ctttgctggc atactaattg ttacgactat 25861 tgtatacctt acaatagtgt aacttcttca attgtcatta cttcaggtga tggcacaaca 25921 agtcctattt ctgaacatga ctaccagatt ggtggttata ctgaaaaatg ggaatctgga 25981 gtaaaagact gtgttgtatt acacagttac ttcacttcag actattacca gctgtactca 26041 actcaattga gtacagacac tggtgttgaa catgttacct tcttcatcta caataaaatt 26101 gttgatgagc ctgaagaaca tgtccaaatt cacacaatcg acggttcatc cggagttgtt 26161 aatccagtaa tggaaccaat ttatgatgaa ccgacgacga ctactagcgt gcctttgtaa 26221 gcacaagctg atgagtacga acttatgtac tcattcgttt cggaagagac aggtacgtta 26281 atagttaata gcgtacttct ttttcttgct ttcgtggtat tcttgctagt tacactagcc 26341 atccttactg cgcttcgatt gtgtgcgtac tgctgcaata ttgttaacgt gagtcttgta 26401 aaaccttctt tttacgttta ctctcgtgtt aaaaatctga attcttctag agttcctgat 26461 cttctggtct aaacgaacta aatattatat tagtttttct gtttggaact ttaattttag 26521 ccatggcaga ttccaacggt actattaccg ttgaagagct taaaaagctc cttgaacaat 26581 ggaacctagt aataggtttc ctattcctta catggatttg tcttctacaa tttgcctatg 26641 ccaacaggaa taggtttttg tatataatta

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		agttaatttt cctctggctg ttatggccag 26701 taactttagc ttgttttgtg cttgctgctg tttacagaat aaattggatc accggtggaa 26761 ttgctatcgc aatggcttgt cttgtaggct tgatgtggct cagctacttc attgcttctt 26821 tcagactgtt tgcgcgtacg cgttccatgt ggtcattcaa tccagaaact aacattcttc 26881 tcaacgtgcc actccatggc actattctga ccagaccgct tctagaaagt gaactcgtaa 26941 tcggagctgt gatccttcgt ggacatcttc gtattgctgg acaccatcta ggacgctgtg 27001 acatcaagga cctgcctaaa gaaatcactg ttgctacatc acgaacgctt tcttattaca 27061 aattgggagc ttcgcagcgt gtagcaggtg actcaggttt tgctgcatac agtcgctaca 27121 ggattggcaa ctataaatta aacacagacc attccagtag cagtgacaat attgctttgc 27181 ttgtacagta agtgacaaca gatgtttcat ctcgttgact ttcaggttac tatagcagag 27241 atattactaa ttattatgag gacttttaaa gtttccattt ggaatcttga ttacatcata 27301 aacctcataa ttaaaaattt atctaagtca ctaactgaga ataaatattc tcaattagat 27361 gaagagcaac caatggagat tgattaaacg aacatgaaaa ttattctttt cttggcactg 27421 ataacactcg ctacttgtga gctttatcac taccaagagt gtgttagagg tacaacagta 27481 cttttaaaag aaccttgctc ttctggaaca tacgagggca attcaccatt tcatcctcta 27541 gctgataaca aatttgcact gacttgcttt agcactcaat ttgcttttgc ttgtcctgac 27601 ggcgtaaaac acgtctatca gttacgtgcc agatcagttt cacctaaact gttcatcaga 27661 caagaggaag ttcaagaact ttactctcca atttttctta ttgttgcggc aatagtgttt 27721 ataacacttt gcttcacact caaaagaaag acagaatgat tgaactttca ttaattgact 27781 tctatttgtg ctttttagcc tttctgctat tccttgtttt aattatgctt attatctttt 27841 ggttctcact tgaactgcaa gatcataatg aaacttgtca cgcctaaacg aacatgaaat 27901 ttcttgtttt cttaggaatc atcacaactg tagctgcatt tcaccaagaa tgtagtttac 27961 agtcatgtac tcaacatcaa ccatatgtag ttgatgaccc gtgtcctatt cacttctatt 28021 ctaaatggta tattagagta ggagctagaa aatcagcacc

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		tttaattgaa ttgtgcgtgg 28081 atgaggctgg ttctaaatca cccattcagt acatcgatat cggtaattat acagtttcct 28141 gtttaccttt tacaattaat tgccaggaac ctaaattggg tagtcttgta gtgcgttgtt 28201 cgttctatga agacttttta gagtatcatg acgttcgtgt tgttttagat ttcatctaaa 28261 cgaacaaact aaaatgtctg ataatggacc ccaaaatcag cgaaatgcac cccgcattac 28321 gtttggtgga ccctcagatt caactggcag taaccagaat ggagaacgca gtggggcgcg 28381 atcaaaacaa cgtcggcccc aaggtttacc caataatact gcgtcttggt tcaccgctct 28441 cactcaacat ggcaaggaag accttaaatt ccctcgagga caaggcgttc caattaacac 28501 caatagcagt ccagatgacc aaattggcta ctaccgaaga gctaccagac gaattcgtgg 28561 tggtgacggt aaaatgaaag atctcagtcc aagatggtat ttctactacc taggaactgg 28621 gccagaagct ggacttccct atggtgctaa caaagacggc atcatatggg ttgcaactga 28681 gggagccttg aatacaccaa aagatcacat tggcacccgc aatcctgcta acaatgctgc 28741 aatcgtgcta caacttcctc aaggaacaac attgccaaaa ggcttctacg cagaagggag 28801 cagaggcggc agtcaagcct cttctcgttc ctcatcacgt agtcgcaaca gttcaagaaa 28861 ttcaactcca ggcagcagta ggggaacttc tcctgctaga atggctggca atggcggtga 28921 tgctgctctt gctttgctgc tgcttgacag attgaaccag cttgagagca aaatgtctgg 28981 taaaggccaa caacaacaag gccaaactgt cactaagaaa tctgctgctg aggcttctaa 29041 gaagcctcgg caaaaacgta ctgccactaa agcatacaat gtaacacaag ctttcggcag 29101 acgtggtcca gaacaaaccc aaggaaattt tggggaccag gaactaatca gacaaggaac 29161 tgattacaaa cattggccgc aaattgcaca atttgccccc agcgcttcag cgttcttcgg 29221 aatgtcgcgc attggcatgg aagtcacacc ttcgggaacg tggttgacct acacaggtgc 29281 catcaaattg gatgacaaag atccaaattt caaagatcaa gtcattttgc tgaataagca 29341 tattgacgca tacaaaacat tcccaccaac agagcctaaa aaggacaaaa agaagaaggc 29401 tgatgaaact caagccttac

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		cgcagagaca gaagaaacag caaactgtga ctcttcttcc 29461 tgctgcagat ttggatgatt tctccaaaca attgcaacaa tccatgagca gtgctgactc 29521 aactcaggcc taaactcatg cagaccacac aaggcagatg ggctatataa acgttttcgc 29581 ttttccgttt acgatatata gtctactctt gtgcagaatg aattctcgta actacatagc 29641 acaagtagat gtagttaact ttaatctcac atagcaatct ttaatcagtg tgtaacatta 29701 gggaggactt gaaagagcca ccacattttc accgaggcca cgcggagtac gatcgagtgt 29761 acagtgaaca atgctaggga gagctgccta tatggaagag ccctaatgtg taaaattaat 29821 tttagtagtg ctatccccat gtgattttaa tagcttctta ggagaatgac aaaaaaaaaa 29881 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa
Геномная последовательность изолята вируса пневмонии SARS-CoV-2 рынка морепродуктов в Ухане Wuhan-Hu-1 (GenBank: MN908947.3; 23 Января, 2020) – аминокислотная трансляция	2	MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFG DSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQL EQPYVFIKRSDARTAPHGHVMVELVAELEGIQ YGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRKVLLRKNGN KGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQEN WNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFC GPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDT KRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEI KLAKKFDTFNGECPNFVFPLNSIIKTIQPRVEKK KLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKC DHCGETSWQTGDFVKATCEFCGTENLTKEGAT TCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPEHSLAEY HNESGLKTILRKGGRTIAFGGCVFSYVGCHNK CAYWVPRASANIGCNHTGVVGEGSEGLNDNL LEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASFSASTS AFVETVKGLDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAK KGAWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVVRSIFSR TLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRLIDA MMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLT NIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGW EIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKL

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		VNKFLALCADSIIIGGAKLKALNLGETFVTHSK GLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLP TEVLTEEVVLKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGT PVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTF TLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELD ERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADA VIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDES GEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPS TQYEYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQE EDWLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTIQTIVEV QPQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIK NADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVA GALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGSC VLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLKSAY ENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDT VRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVE QKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKA CVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSA TLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVI PTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQG LNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIISNEKQEI LGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAI VSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSKTTV ASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAA RYMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSK TPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGIEFLK RGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSL REVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQF GPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDDT LRVEAFEYYHTTDPSFLGRYMSALNHTKKWK YPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLTLQQIELK FNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKT VGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		KTCGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSYEQFKKGV QIPCTCGKQATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYE LKHGTFTCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCI DGALLTKSSEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVT YKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPID LVPNQPYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLT GYKKPASRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTP SFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTW CIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLA CEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVV GDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSL TIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTI ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMP YFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKNTVK SVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLLLSVC LGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYL NSTNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDSLDTYPSLE TIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFTRFFY VLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLV QMAPISAMVRMYIFFASFYYVWKSYVHVVDG CNSSTCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFY VYANGGKGFCKLHNWNCVNCDTFCAGSTFIS DEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNG SIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANN TKGSLPINVIVFDGKSKCEESSAKSASVYYSQL MCQPILLLDQALVSDVGDSAEVAVKMFDAYV NTFSSTFNVPMEKLKTLVATAEAELAKNVSLD NVLSTFISAARQGFVDSDVETKDVVECLKLSH QSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGA CIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSE QLRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVNVVT TKIALKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFY LITPVHVMSKHTDFSSEIIGYKAIDGGVTRDIAS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		TDTCFANKHADFDTWFSQRGGSYTNDKACPLI AAVITREVGFVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPR VFSAVGNICYTPSKLIEYTDFATSACVLAAECTI FKDASGKPVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTR YVLMDGSIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRH GTCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVF CGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGI VAIVVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNTLL FLMSFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLT NDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAYIICISTK HFYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFEEAALCTFL LNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYK YFSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSNSGSD VLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKVEGC MVQVTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSE DMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIG HSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRIQPGQT FSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGS CGSVGFNIDYDCVSFCYMHHMELPTGVHAGT DLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLAW LYAAVINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYN YEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKEL LQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGV TFQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQSTQ WSLFFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKH KHAFLCLFLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRI MTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYASAVVLLIL MTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYG NALDQAISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLAR GIVFMCVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFC TCYFGLFCLLNRYFRLTLGVYDYLVSTQEFRY MNSQGLLPPKNSIDAFKLNIKLLGVGGKPCIKV ATVQSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKL

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		WAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLL SMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLP SYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKS LNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQMY KQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDA LNNIINNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYN TYKNTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQ LSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSAVKLQNNE LSPVALRQMSCAAGTTQTACTDDNALAYYNT TKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIY TELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLNNLNR GMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCA FAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHT GTGQAITVTPEANMDQESFGGASCCLYCRCHI DHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLK NTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSADA QSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDI YNDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSY FVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDF FKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMADLVYALRH FDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYD FVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAM RNAGIVGVLTLDNQDLNGNWYDFGDFIQTTPG SGVPVVDSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDL TKPYIKWDLLKYDFTEERLKLFDRYFKYWDQT YHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTSF GPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQD VNLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLD KRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDF AVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYD YYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDG GCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARLYY DSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLKYAIS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		AKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAA TRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENP HLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASLVLARKH TTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLY VKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNA LLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVD TDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNSTY ASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTE TDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDP SRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYP LTKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHML DMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVL QAVGACVLCNSQTSLRCGACIRRPFLCCKCCY DHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTQL YLGGMSYYCKSHKPPISFPLCANGQVFGLYKN TCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCT ERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLSD RELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSK VQIGEYTFEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGD YFVLTSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTL NISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGK SHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKA LKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQY VFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVVN ARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTKGTLEPEY FNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVSA LVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVS SAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQ NAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYVIFTQTTE TAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDRDLYD KLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLFKDCSKVI TGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGIPKD MTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAI

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		RHVRAWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFS TGVNLVAVPTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPPGD QFKHLIPLMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLKN LSDRVVFVLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCC LCDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYNPF MIDVQQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNAHVAS CDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGDELK INAACRKVQHMVVKAALLADKFPVLHDIGNP KAIKCVPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELF YSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSIVC RFDTRVLSNLNLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAF DKSAFVNLKQLPFFYYSDSPCESHGKQVVSDID YVPLKSATCITRCNLGGAVCRHHANEYRLYLD AYNMMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQ SLENVAFNVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVY TKVDGVDVELFENKTTLPVNVAFELWAKRNIK PVPEVKILNNLGVDIAANTVIWDYKRDAPAHIS TIGVCSMTDIAKKPTETICAPLTVFFDGRVDGQ VDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQASL NGVTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYF TQSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKL EGYAFEHIVYGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFKE SPFELEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVCSV IDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTIDYTEISF MLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVAMPN LYKMQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGIMMNV AKYTQLCQYLNTLTLAVPYNMRVIHFGAGSDK GVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSDLNDFVSDA DSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYDPKTKNV TKENDSKEGFFTYICGFIQQKLALGGSVAIKITE HSWNADLYKLMGHFAWWTAFVTNVNASSSE AFLIGCNYLGKPREQIDGYVMHANYIFWRNTN PIQLSSYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKEGQIN

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		DMILSLLSKGRLIIRENNRVVISSDVLVNN
Поверхностный гликопротеин [вирус пневмонии SARS-CoV-2 рынка морепродуктов в Ухане]; GenBank: QHD43416.1; 23.01.2020, 23 Января, 2020	3	mfvflvllpl vssqcvnltt rtqlppaytn sftrgvyypd kvfrssvlhs tqdlflpffs 61 nvtwfhaihv sgtngtkrfd npvlpfndgv yfasteksni irgwifgttl dsktqslliv 121 nnatnvvikv cefqfcndpf lgvyyhknnk swmesefrvy ssannctfey vsqpflmdle 181 gkqgnfknlr efvfknidgy fkiyskhtpi nlvrdlpqgf saleplvdlp iginitrfqt 241 llalhrsylt pgdsssgwta gaaayyvgyl qprtfllkyn engtitdavd caldplsetk 301 ctlksftvek giyqtsnfrv qptesivrfp nitnlcpfge vfnatrfasv yawnrkrisn 361 cvadysvlyn sasfstfkcy gvsptklndl cftnvyadsf virgdevrqi apgqtgkiad 421 ynyklpddft gcviawnsnn ldskvggnyn ylyrlfrksn lkpferdist eiyqagstpc 481 ngvegfncyf plqsygfqpt ngvgyqpyrv vvlsfellha patvcgpkks tnlvknkcvn 541 fnfngltgtg vltesnkkfl pfqqfgrdia dttdavrdpq tleilditpc sfggvsvitp 601 gtntsnqvav lyqdvnctev pvaihadqlt ptwrvystgs nvfqtragcl igaehvnnsy 661 ecdipigagi casyqtqtns prrarsvasq siiaytmslg aensvaysnn siaiptnfti 721 svtteilpvs mtktsvdctm yicgdstecs nlllqygsfc tqlnraltgi aveqdkntqe 781 vfaqvkqiyk tppikdfggf nfsqilpdps kpskrsfied llfnkvtlad agfikqygdc 841 lgdiaardli caqkfngltv lppltdemi aqytsallag titsgwtfga gaalqipfam 901 qmayrfngig vtqnvlyenq klianqfnsa igkiqdslss tasalgklqd vvnqnaqaln 961 tlvkqlssnf gaissvlndi lsrldkveae vqidrlitgr lqslqtyvtq qliraaeira 1021 sanlaatkms ecvlgqskrv dfcgkgyhlm sfpqsaphgv vflhvtyvpa qeknfttapa 1081 ichdgkahfp regvfvsngt hwfvtqrnfy epqiittdnt fvsgncdvvi givnntvydp 1141 lqpeldsfke eldkyfknht spdvdlgdis ginasvvniq keidrlneva knlneslidl 1201 qelgkyeqyi kwpwyiwlgf iagliaivmv timlccmtsc csclkgccsc gscckfdedd 1261 sepvlkgvkl hyt

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Поверхностный гликопротеин RBD [вирус пневмонии SARS-CoV-2 рынка морепродуктов в Ухане]; GenBank: QHD43416.1; 23.01.2020; 23 Января, 2020	4	nitnlcpfgevfnatrfasvyawnrkrisncvadysvlynsasfstfkcy gvsptklndlcftnvyadsfvirgdevrqiapgqtgkiadynyklpddft gcviawnsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqagstpc ngvegfncyfplqsygfqptngvgyqpyrvvvlsfellhapatvcgpk kstnlvknkcvnfnfngltgtg
Мотив связывания рецептора (RBM) на поверхностном гликопротеине RBD [вирус пневмонии SARS-CoV-2 рынка морепродуктов в Ухане]; GenBank: QHD43416.1; 23 Января, 2020	5	Nsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqagstpcngveg fncyfplqsygfqptngvgyqpy
SARS-CoV-2 CH1-CH3 LS G1m17 IgHG1*01 (aa)	6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
SARS-CoV-2 CH1-CH3 LS, ALE G1m17 IgHG1*01 (aa)	7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		EPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
SARS-CoV-2 CL IgLC*01 (aa)	8	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS
SARS-CoV-2 CL (CK) k1m3 IgKC*01 (aa)	9	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
Линкер (aa)	10	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
Линкер (aa)	11	GSGKPGSGEG
Линкер (aa)	12	GKPGSGEG
Линкер (aa)	13	SGKPGSGE
Линкер (aa)	14	BPXXXZ, где каждый X независимо представляет собой глицин (G) или серин (S), B представляет собой положительно заряженную аминокислоту, и Z представляет собой глицин (G) или отрицательно заряженную аминокислоту
Линкер (aa)	15	(GxS)y, где x равен от 1 до 10, и y равен от 1 до 10
Линкер (aa)	16	GGGGSGGGGSGGGGS
Линкер (aa)	17	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
Линкер (aa)	18	GSTSGGGSGGGSGGGGSS
Линкер (aa)	19	EGKSSGSGSESKVD

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Линкер (aa)	20	KESGSVSSEQLAQFRSLD
Линкер (aa)	21	GGGGS
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb VH (aa)	22	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYIFTD HY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**N YAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDD TAVHYC**ARDRSRFRFFSPDFDY**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb CDRH1 (aa)	23	**GYIFTDHY**
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb CDRH2 (aa)	24	**INPNSGGT**
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb CDRH3 (aa)	25	**ARDRSRFRFFSPDFDY**
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb VL (aa)	26	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN GYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPPT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb CDRL1 (aa)	27	**QSLLHSNGYNY**
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb CDRL2 (aa)	28	**LGS**
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb CDRL3 (aa)	29	**MQALQTPPT**
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb VH (nt)	30	

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACATCTTCACC GACCACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTGGCACA**AACT ATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGCATTACTGT**GCGAGAGAT CGGTCACGATTTCGATTTTTCTCCCCCGA CTTTGACTAC**TGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X16-v1 mAb VL (nt)	31	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCACTCTCCC TGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCA TCTCCTGCAGGTCTAGT**CAGAGCCTCCTGC ATAGTAATGGATACAACTAT**TTGGATTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCCTGATCTAT**TTGGGTTCT**AATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGT GGCTCAGGCACAGATTTCACACTGAAAATC AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGC**ATGCAAGCTCTACAAACTCC TCCAACG**TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGG AAATCAAAC
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb VH (aa)	32	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFST YA**MHWVRQAPGKGLEWVAV**ILSDGSNK**YY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYC**ARDRSPLVGFGDNYGMDV**WGQGTT VTVSS
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb CDRH1 (aa)	33	**GFTFSTYA**
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb CDRH2 (aa)	34	**ILSDGSNK**
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb CDRH3 (aa)	35	**ARDRSPLVGFGDNYGMDV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb VL (aa)	36	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGD**ALPKKY**A YWYQQKSGQAPVLVIY**EDS**KRPSGIPERFSGS SSGTMATLTISGAQVEDEADYYC**SSTDSSGN QGV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb CDRL1 (aa)	37	**ALPKKY**
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb CDRL2 (aa)	38	**EDS**
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb CDRL3 (aa)	39	**SSTDSSGNQGV**
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb VH (nt)	40	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCACCTTCAG TACCTATGCT**ATGCACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCAGT T**ATATTATCTGATGGAAGTAATAAA**TATT ACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGT**GCGAGAGATC GAAGTCCCCTCGTGGGATTCGGGGACAA CTATGGTATGGACGTC**TGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2X28-v1 mAb VL (nt)	41	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTG TCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATC ACCTGCTCTGGAGAT**GCATTGCCAAAAAA ATAT**GCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGG CCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTAT**GAGGA CAGC**AAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGA GATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGG CCACCTTGACTATCAGTGGGGCCCAGGTGG AGGATGAAGCTGACTACTACTGT**TCCTCAA CAGACAGCAGTGGTAATCAAGGGGTA**TT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb VH (aa)	42	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFGS YT**ISWVRQAPGQGLEWMGR**IIPILSIP**NYAQK FQGRVTFTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YC**ARGGGGTHAVPHYYFDS**WGQGTLVTVS S
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb CDRH1 (aa)	43	**GGTFGSYT**
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb CDRH2 (aa)	44	**IIPILSIP**
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb CDRH3 (aa)	45	**ARGGGGTHAVPHYYFDS**
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb VL (aa)	46	EIVMMQSPATLSVSPGERATLSCRAS**QSVSSN** LAWYQHKPGQAPRLLIY**GAS**TRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISSMQSEDFAVYYC**QQYNNW PFT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb CDRL1 (aa)	47	**QSVSSN**
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb CDRL2 (aa)	48	**GAS**
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb CDRL3 (aa)	49	**QQYNNWPFT**
SARS-CoV-2 S2X30-v1 mAb VH (nt)	50	GAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCACCTTCGG CAGCTATACT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA GG**ATCATCCCTATCCTTAGTATACCA**AAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG TTTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGG AGGGGGTGGGACCCACGCAGTTCCCCAC TACTACTTTGACTCC**TGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2	51	

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
S2X30-v1 mAb VL (nt)		GAAATAGTGATGATGCAGTCTCCAGCCACC CTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAG CAGCAAC**TTAGCCTGGTACCAGCATAAACC TGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT**GG TGCATCC**ACCAGGGCCACTGGTATCCCAGC CAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGA GTTCACTCTCACCATCAGCAGCATGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT**CAGCA GTATAATAACTGGCCTTTCACT**TTCGGCG GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb VH (aa)	52	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGSISSR SYY**WSWIRQPAGKGLEWIGR**IYTSG**NTNYNP SLRSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY YC**ARERIIGTAHVGGWFDP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb CDRH1 (aa)	53	**GGSISSRSYY**
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb CDRH2 (aa)	54	**IYTSGNT**
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb CDRH3 (aa)	55	**ARERIIGTAHVGGWFDP**
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb VL (aa)	56	QTVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGS**SSNIGSDT** VNWYLQLPGTAPKLLIY**TNN**QRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLQSEDEANYYC**AAWDDS LNGWV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb CDRL1 (aa)	57	**SSNIGSDT**
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb CDRL2 (aa)	58	**TNN**
SARS-CoV-2	59	**AAWDDSLNGWV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
S2X47-v1 mAb CDRL3 (aa)		
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb VH (nt)	60	CAGGTGCAGCTACAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCT**GGTGGCTCCATCAG CAGTCGAAGTTACTAC**TGGAGCTGGATCC GGCAGCCCGCCGGGAAGGGACTGGAGTGG ATTGGGCGT**ATCTATACCAGTGGCAACAC C**AACTACAACCCCTCCCTCAGGAGTCGAGT CACCATATCAGTGGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCCGTGTATTATTGT**GCGAG AGAGCGTATAATTGGAACCGCGCACGTG GGTGGGTGGTTCGACCCC**TGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X47-v1 mAb VL (nt)	61	CAGACTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCG TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGC**AGCTCCAACATCGG AAGTGATACT**GTAAACTGGTACCTGCAGCT CCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTA T**ACTAATAAT**CAGCGGCCCTCAGGGGTCCC TGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAC CTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCA GTCTGAGGATGAGGCTAATTATTACTGT**GC AGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGG GTG**TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC CTAG
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb VH (aa)	62	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGAT** NFAQKFQGRVTMTRDRSISTAYMELRSLRSD DTAVYYC**ARDLGDSRLSGWFDP**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb CDRH1 (aa)	63	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb CDRH2 (aa)	64	**INPNSGAT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb CDRH3 (aa)	65	**ARDLGDSRLSGWFDP**
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb VL (aa)	66	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGSYN LV**SWYQQHPGKAPKLMIY**EGS**KRPSGVSYRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**CSYAG SSTWV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb CDRL1 (aa)	67	**SSDVGSYNL**
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb CDRL2 (aa)	68	**EGS**
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb CDRL3 (aa)	69	**CSYAGSSTWV**
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb VH (nt)	70	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTGCCACA**AACT TTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACAGGTCCATCAGCACAGCCT ACATGGAGTTGAGAAGCCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTTTATTACTGT**GCGAGAGATC TCGGGGATAGCAGGTTGAGTGGCTGGTT CGACCCC**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA CCGTCTCCTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X55-v1 mAb VL (nt)	71	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAACC**AGCAGTGATGTTGGG AGTTATAACCTT**GTCTCCTGGTACCAACAG CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GAGGGCAGT**AAGCGGCCCTCAGGGGT TTCTTATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC AACACGGCCTCCCTGACAATCTCTGGGCTC CAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGC **TGCTCATATGCAGGTAGTAGCACTTGGG TG**TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCC TAG
SARS-CoV-2 S2X55-v2 mAb VH (aa)	72	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGAT** NFAQKFQGRVTMTRDRSISTAYMELRSLRSD DTAVYYC**ARDLGDSRLSGWFDP**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S2X55-v2 mAb VH (nt)	73	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTGCCACA**AACT TTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACAGGTCCATCAGCACAGCCT ACATGGAGTTGAGAAGCCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTTTATTACTGT**GCGAGAGATC TCGGGGATAGCAGGTTGAGTGGCTGGTT CGACCCC**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA CCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb VH (aa)	74	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFG SYT**ISWVRQAPGQGLEWMGR**IIPILSIP**NYAQ KFQGRVTFTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**ARGGGGTHAVPHYYFDS**WGQGTLVTV SS
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb CDRH1 (aa)	75	**GGTFGSYT**
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb CDRH2	76	**IIPILSIP**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
(aa)		
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb CDRH3 (aa)	77	**ARGGGGTHAVPHYYFDS**
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb VL (aa)	78	QTVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGSYN** **L**VSWYQQHPGKAPKLMIY**EGS**KRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**CS** **YAGSSTHV**FGTGTKVIVL
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb CDRL1 (aa)	79	**SSDVGSYNL**
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb CDRL2 (aa)	80	**EGS**
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb CDRL3 (aa)	81	**CSYAGSSTHV**
SARS-CoV-2 S2X56-v1 mAb VH (nt)	82	CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCACCTTCGG** **CAGCTATACT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA GG**ATCATCCCTATCCTTAGTATACCA**AAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG TTTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGG** **AGGGGGTGGGACCCACGCAGTTCCCCAC** **TACTACTTTGACTCC**TGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2	83	

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
S2X56-v1 mAb VL (nt)		CAGACTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTG TCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAACC**AGCAGTGATGTTGGG AGTTATAACCTT**GTCTCCTGGTACCAACAG CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GAGGGCAGT**AAGCGGCCCTCAGGGGT TTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC AACACGGCCTCCCTGACAATCTCTGGGCTC CAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGC **TGCTCATATGCAGGTAGTAGCACCCATG TC**TTCGGAACTGGGACCAAGGTCATCGTCC TAG
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb VH (aa)	84	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT SYY**MHWVRQAPGQGLEWMGI**INRSGGST**SY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDT AVYYC**ARDSGIAARVVY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb CDRH1 (aa)	85	**GYTFTSYY**
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb CDRH2 (aa)	86	**INRSGGST**
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb CDRH3 (aa)	87	**ARDSGIAARVVY**
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb VL (aa)	88	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS**QDISNY** LNWYQQKPGKVPKLLIY**DAS**NLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQHDNLF T**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb CDRL1 (aa)	89	**QDISNY**
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb CDRL2 (aa)	90	**DAS**
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb CDRL3	91	**QQHDNLFT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
(aa)		
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb VH (nt)	92	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCATCT**GGATACACCTTCAC CAGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA TA**ATCAACCGTAGTGGTGGTAGCACA**AG CTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCAC CATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCCGTCTATTACTGT**GCGAGAG ATTCGGGGATAGCAGCCAGGGTTGTCTA C**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG		
SARS-CoV-2 S2X58-v1 mAb VL (nt)	93	AACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCAGGCGAGT**CAGGACATTAG CAACTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTAC**GA TGCATCC**AATTTGGAAACAGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGA TTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATATTGCAACATATTACTGT**CAACAG CATGATAATCTTTTCACT**TTCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAAC		
SARS-CoV-2 S2X58-v2 mAb VL (aa)	94	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS**QDISNY** LNWYQQKPGKVPKLLIY**DAS**NLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQHDNLF** TFGPGTKVDIK		
SARS-CoV-2 S2X58-v2	95			

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
mAb VL (nt)		GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCAGGCGAGT**CAGGACATTAG CAACTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTAC**GA TGCATCC**AATTTGGAAACAGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGA TTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATATTGCAACATATTACTGT**CAACAG CATGATAATCTTTTCACT**TTCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb VH (aa)	96	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAS**GFTVSAN YMSWVRQTPGKGLEWVSV IYSGGST**YYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YC**ARDLAAAAGP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb CDRH1 (aa)	97	**GFTVSANY**
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb CDRH2 (aa)	98	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb CDRH3 (aa)	99	**ARDLAAAAGP**
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb VL (aa)	100	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QGIRND** LGWFQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**LQDYNYPR T**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb CDRL1 (aa)	101	**QGIRND**
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb CDRL2 (aa)	102	**AAS**
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb CDRL3 (aa)	103	**LQDYNYPRT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb VH (nt)	104	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGG CTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGGTTCACCGTCAG TGCCAACTAC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGA CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG TT**ATTTATAGCGGTGGTAGCACA**TACTAC GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAC CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGATTTA GCTGCAGCTGCTGGGCCC**TGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X71-v1 mAb VL (nt)	105	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGT**CAGGGCATTAG AAATGAT**TTAGGCTGGTTTCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GC TGCATCC**AGTTTACAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGCACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGT**CTACAA GATTACAATTACCCTCGGACT**TTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb VH (aa)	106	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYSFT NYY**MHWVRQAPGQGLEWMGI**INASGGST**R YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYC**ARDSGIAARVVY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb CDRH1 (aa)	107	**GYSFTNYY**
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb CDRH2 (aa)	108	**INASGGST**
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb CDRH3 (aa)	109	**ARDSGIAARVVY**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb VL (aa)	110	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS**QDISNY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**DAS**NLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQHDDLF** **T**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb CDRL1 (aa)	111	**QDISNY**
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb CDRL2 (aa)	112	**DAS**
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb CDRL3 (aa)	113	**QQHDDLFT**
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb VH (nt)	114	caggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggc ctcagtgaaggtttcctgcaaggcatct**gggtacagcttcaccaacta ctat**atgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggat gggaata**atcaacgctagtggtggtagcaca**aggtacgcacagaag ttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagt ctacatggagttgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattac tgt**gcgagagattcggggatagcagccagggttgtctac**tggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctcag
SARS-CoV-2 S2X76-v1 mAb VL (nt)	115	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCAGGCGAGT**CAGGACATTAG CAACTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAC**GA TGCATCC**AATTTGGAAACAGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGA TTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATATTGCGACATATTACTGT**CAACAA CATGATGATCTTTTCACT**TTCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAAC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X76-v2 mAb VH (nt)	116	caggtccagcttgtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggc ctcagtgaaggtttcctgcaaggcatct**gggtacagcttcaccaacta ctat**atgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggat gggaata**atcaacgctagtggtggtagcaca**aggtacgcacagaag ttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagt ctacatggagttgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattac tgt**gcgagagattcggggatagcagccagggttgtctac**tggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctcag
SARS-CoV-2 S2X76-v3 mAb VH (nt)	117	caggtacagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggc ctcagtgaaggtttcctgcaaggcatct**gggtacagcttcaccaacta ctat**atgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggat gggaata**atcaacgctagtggtggtagcaca**aggtacgcacagaag ttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagt ctacatggagttgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattac tgt**gcgagagattcggggatagcagccagggttgtctac**tggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctcag
SARS-CoV-2 S2X76-v4 mAb VH (nt)	118	caggtacagcttgtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggc ctcagtgaaggtttcctgcaaggcatct**gggtacagcttcaccaacta ctat**atgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggat gggaata**atcaacgctagtggtggtagcaca**aggtacgcacagaag ttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagt ctacatggagttgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattac tgt**gcgagagattcggggatagcagccagggttgtctac**tggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctcag
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb VH (aa)	119	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVS**GFIVSSN YM**TWVRQAPGKGLEWVSV**IYSGGST**FYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YC**ARDFPVRRGVNI**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb CDRH1 (aa)	120	**GFIVSSNY**
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb CDRH2 (aa)	121	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb CDRH3 (aa)	122	**ARDFPVRRGVNI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb VL (aa)	123	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS**QDIVNY**L NWYQQKPGKAPKLLIY**DAS**NLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**HQYDNLPP A**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb CDRL1 (aa)	124	**QDIVNY**
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb CDRL2 (aa)	125	**DAS**
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb CDRL3 (aa)	126	**HQYDNLPPA**
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb VH (nt)	127	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGTCTCT**GGATTCATCGTCAG TAGCAACTAC**ATGACTTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGT T**ATTTATAGCGGTGGTAGCACA**TTCTACG CAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATTT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACA CGGCTGTGTATTATTGT**GCGAGAGATTTCC CCGTACGTCGGGGAGTTAATATC**TGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X11-v1 mAb VL (nt)	128	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCAGGCGAGT**CAGGACATTGTC AACTAT**TTAAATTGGTATCAACAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAC**GAT GCATCC**AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATATTGCAACATATTACTGT**CACCAGT ATGATAATCTCCCTCCGGCT**TTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2	129	

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
S2X35-v1 mAb VH (aa)		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT NYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISAYKGNT**N YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYC**ARPDYQVLGYDFWIGYYGMDV**W GQGTTVIVSS
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb CDRH1 (aa)	130	**GYTFTNYG**
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb CDRH2 (aa)	131	**ISAYKGNT**
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb CDRH3 (aa)	132	**ARPDYQVLGYDFWIGYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb VL (aa)	133	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS**SSNIGAG YD**VHWYQQLPGTAPKLLIY**GNT**NRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC**QSYDS SLSGSEVV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb CDRL1 (aa)	134	**SSNIGAGYD**
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb CDRL2 (aa)	135	**GNT**
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb CDRL3 (aa)	136	**QSYDSSLSGSEVV**
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb VH (nt)	137	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGTTACACCTTTACC AACTATGGT**ATCAGCTGGGTGCGACAGGC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG **GATCAGCGCTTACAAGGGTAACACA**AACT ATGCACAGAAACTCCAGGGCAGAGTCACCA TGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGACCC GATTATCAGGTCCTGGGGTACGATTTTTG GATTGGGTACTACGGTATGGACGTC**TGG GGCCAAGGGACCACGGTCATCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2X35-v1 mAb VL (nt)	138	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTG TCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATC TCCTGCACTGGGAGC**AGCTCCAACATCGG GGCAGGTTATGAT**GTACACTGGTACCAGC AGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCA TCTAT**GGTAACACC**AATCGGCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGG CACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTG C**CAGTCTTATGACAGCAGCCTGAGTGGT TCGGAGGTGGTG**TTCGGCGGAGGGACCAA GCTGACCGTCCTAG
SARS-CoV-2 S309 mAb VH (aa)	139	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309 mAb CDRH1 (aa)	140	GYPFTSYG
SARS-CoV-2 S309 mAb CDRH2 (aa)	141	ISTYNGNT
SARS-CoV-2 S309 mAb CDRH3 (aa)	142	ARDYTRGAWFGESLIGGFDN
SARS-CoV-2 S309 mAb VL (aa)	143	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S309 mAb CDRL1 (aa)	144	QTVSSTS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S309 mAb CDRL2 (aa)	145	GAS
SARS-CoV-2 S309 mAb CDRL3 (aa)	146	QQHDTSLT
SARS-CoV-2 S2X16-v2 mAb CDRH1 (aa)	147	**GYIFTDHYMH**
SARS-CoV-2 S2X16-v2 mAb CDRH2 (aa)	148	**WINPNSGGTNYAQKFQG**
SARS-CoV-2 S2X16-v2 mAb CDRH3 (aa)	149	**DRSRFRFFSPDFDY**
SARS-CoV-2 S2X16-v3 mAb VH (aa)	150	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYIFTD HY**MHWVRQAPGQGLEWMGF**INPNSGGT**NY AQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDDT AVHYC**ARDRSRFRFFSPDFDY**WGQGTLVTV SS
SARS-CoV-2 S2X16-v3 mAb CDRH2 (aa)	151	**FINPNSGGTNYAQKFQG**
SARS-CoV-2 S2X16-v4 mAb CDRL1 (aa)	152	**RSSQSLLHSNGYNYLD**
SARS-CoV-2 S2X16-v4 mAb CDRL2 (aa)	153	**LGSNRAS**
SARS-CoV-2 S2X16-v5 mAb VL (aa)	154	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSQ GYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPPT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X16-v5 mAb CDRL1 (aa)	155	**RSSQSLLHSQGYNYLD**
SARS-CoV-2 S2X16-v6 mAb CDRL1 (aa)	156	**QSLLHSQGYNY**
SARS-CoV-2 S2X16-v7 mAb VL (aa)	157	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN AYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPPT**FGQGTKVEIK

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X16-v7 mAb CDRL1 (aa)	158	**RSSQSLLHSNAYNYLD**
SARS-CoV-2 S2X16-v8 mAb CDRL1 (aa)	159	**QSLLHSNAYNY**
SARS-CoV-2 S2X30-v2 mAb CDRH1 (aa)	160	**GGTFGSYTIS**
SARS-CoV-2 S2X30-v2 mAb CDRH2 (aa)	161	**RIIPILSIPNYAQKFQG**
SARS-CoV-2 S2X30-v2 mAb CDRH3 (aa)	162	**GGGGTHAVPHYYFDS**
SARS-CoV-2 S2X30-v3 mAb VH (aa)	163	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFGS YTI**SWVRQAPGQGLEWMGR**IIPILSIP**NYAQK FQGRVTFTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YC**ARGGGGTHAVPHYYFES**WGQGTLVTVS S
SARS-CoV-2 S2X30-v3 mAb CDRH3 (aa)	164	**ARGGGGTHAVPHYYFES**
SARS-CoV-2 S2X30-v4 mAb CDRH3 (aa)	165	**GGGGTHAVPHYYFES**
SARS-CoV-2 S2X30-v5 mAb CDRL1 (aa)	166	**RASQSVSSNLA**
SARS-CoV-2 S2X30-v5 mAb CDRL2 (aa)	167	**GASTRAT**
SARS-CoV-2 S2X30-v6 mAb VH (aa)	168	EIVMMQSPATLSVSPGERATLSCRAS**QSVSSN** LAWYQHKPGQAPRLLIY**GAS**TRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISSMQSEDFAVYYC**QQYNNF PFT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X30-v6 mAb CDRL3 (aa)	169	**QQYNNFPFT**
SARS-CoV-2 S2X35-v2 mAb CDRH1 (aa)	170	**GYTFTNYGIS**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X35-v2 mAb CDRH2 (aa)	171	**WISAYKGNTNYAQKLQG**
SARS-CoV-2 S2X35-v2 mAb CDRH3 (aa)	172	**PDYQVLGYDFWIGYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2X35-v3 mAb VH (aa)	173	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT NYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISAYKGNT**NY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYC**ARPDYQVLGYDFWIGYYGMDV**WG QGTTVIVSS
SARS-CoV-2 S2X35-v3 mAb CDRH1 (aa)	174	**FISAYKGNTNYAQKLQG**
SARS-CoV-2 S2X35-v4 mAb VH (aa)	175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT NYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISAYKGNT**N YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYC**ARPDYQVLGYDFFIGYYGMDV**WG QGTTVIVSS
SARS-CoV-2 S2X35-v4 mAb CDRH3 (aa)	176	**ARPDYQVLGYDFFIGYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2X35-v5 mAb CDRH3 (aa)	177	**PDYQVLGYDFFIGYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2X35-v6 mAb VH (aa)	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT NYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISAYKGNT**NY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYC**ARPDYQVLGYDFFAGYYGMDV**WG QGTTVIVSS
SARS-CoV-2 S2X35-v6 mAb CDRH3 (aa)	179	**ARPDYQVLGYDFFAGYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2X35-v7 mAb CDRH3 (aa)	180	**PDYQVLGYDFFAGYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2X35-v8 mAb CDRL1 (aa)	181	**TGSSSNIGAGYDVH**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X35-v8 mAb CDRL2 (aa)	182	**GNTNRPS**
SARS-CoV-2 S2X47-v2 mAb CDRH1 (aa)	183	**GGSISSRSYYWS**
SARS-CoV-2 S2X47-v2 mAb CDRH2 (aa)	184	**RIYTSGNTNYNPSLRS**
SARS-CoV-2 S2X47-v2 mAb CDRH3 (aa)	185	**ERIIGTAHVGGWFDP**
SARS-CoV-2 S2X47-v3 mAb VH (aa)	186	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGSISSR SYY**WSWIRQPAGKGLEWIGR**IYTSGNT**NYNP SLRSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY YC**ARERIIGTAHVGGFFDP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X47-v3 mAb CDRH3 (aa)	187	**ARERIIGTAHVGGFFDP**
SARS-CoV-2 S2X47-v4 mAb CDRH3 (aa)	188	**ERIIGTAHVGGFFDP**
SARS-CoV-2 S2X47-v5 mAb VH (aa)	189	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGSISSR SYY**FSWIRQPAGKGLEWIGR**IYTSGNT**NYNP SLRSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY YC**ARERIIGTAHVGGWFDP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X47-v5 mAb CDRH1 (aa)	190	**GGSISSRSYYFS**
SARS-CoV-2 S2X47-v6 mAb VH (aa)	191	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS**GGSISSR SYY**FSWIRQPAGKGLEWIGR**IYTSGNT**NYNP SLRSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY YC**ARERIIGTAHVGGFFDP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X47-v7 mAb CDRL1 (aa)	192	**SGSSSNIGSDTVN**
SARS-CoV-2 S2X47-v7 mAb CDRL2 (aa)	193	**TNNQRPS**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X47-v8 mAb VL (aa)	194	QTVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGS**SSNIGSDT**VNWYLQLPGTAPKLLIY**TNN**QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEANYYC**AAFDDSLNGFV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X47-v8 mAb CDRL3 (aa)	195	**AAFDDSLNGFV**
SARS-CoV-2 S2X47-v9 mAb VL (aa)	196	QTVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGS**SSNIGSDT**VNWYLQLPGTAPKLLIY**TNN**QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEANYYC**AAFDDSLNGWV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X47-v9 mAb CDRL3 (aa)	197	**AAFDDSLNGWV**
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb VH (aa)	198	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFIVSSNY**MSWVRQAPGKGLEWVSV**IYSGGST**FYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRVEDTAVYYC**ARDMGGQPGGYFDY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb CDRH1 (aa)	199	**GFIVSSNY**
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb CDRH2 (aa)	200	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb CDRH3 (aa)	201	**ARDMGGQPGGYFDY**
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb VL (aa)	202	DIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSFSSW**LAWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**NLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC**QQYNTYA**TFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb CDRL1 (aa)	203	**QSFSSW**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb CDRL2 (aa)	204	**KAS**
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb CDRL3 (aa)	205	**QQYNTYAT**
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb VH (nt)	206	GAGGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCATCGTCAGT AGCAACTAC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGT T**ATTTATAGCGGTGGTAGTACA**TTCTACG CAGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGGTGTATC TTCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGT**GCGCGGGACATG GGGGGGCAGCCTGGAGGCTACTTTGACT AC**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAG
SARS-CoV-2 S2H30-v1 mAb VL (nt)	207	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCTTCCACC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCCAGT**CAGAGTTTTAGT AGCTGG**TTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAGGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**AA GGCATCT**AATTTAGAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA ATTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCT GATGATTTTGCAACTTATTACTGC**CAACAG TATAATACTTATGCGACG**TTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAGC
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb VH (aa)	208	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GLTVSS NY**MSWVRQAPGKGLEWVSL**IYSGGTT**YYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTA VYYC**ARDPPHRSGGV**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb CDRH1 (aa)	209	**GLTVSSNY**
SARS-CoV-2	210	**IYSGGTT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
S2H37-v1 mAb CDRH2 (aa)		
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb CDRH3 (aa)	211	**ARDPPHRSGGV**
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb VL (aa)	212	AIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS**QDINNY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**DAS**NLETGVPSRFS GSGSGTYFTFTISSLQPEDIATYYC**QQSDNLPI** **T**FGQGTRLEIK
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb CDRL1 (aa)	213	**QDINNY**
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb CDRL2 (aa)	214	**DAS**
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb CDRL3 (aa)	215	**QQSDNLPIT**
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb VH (nt)	216	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGT TTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCT**GGATTGACCGTCAGT AGCAACTAC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCACT T**ATTTATAGCGGTGGTACCACA**TACTACG CAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACACTATATC TTCAAATGAACAGCCTGAGAACTGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGT**GCGAGAGACCCT CCCCACCGCAGTGGCGGGGTC**TGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H37-v1 mAb VL (nt)	217	GCCATCTGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCAGGCGAGT**CAGGACATTAAC AACTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTAC**GAT GCATCC**AATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACATAT TTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATATTGCAACATATTACTGT**CAACAGT CTGATAATCTCCCGATCACA**TTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAAC
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb VH (aa)	218	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPISGAT**N YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYYC**ARVASSGWYELEILYGVDV**WGQG TTVTVSS
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb CDRH1 (aa)	219	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb CDRH2 (aa)	220	**INPISGAT**
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb CDRH3 (aa)	221	**ARVASSGWYELEILYGVDV**
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb VL (aa)	222	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGY NY**VSWYQQHPGKAPKLMIY**EVS**NRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYT SSSTQV**FGTGTKVTVL
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb CDRL1 (aa)	223	**SSDVGGYNY**
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb CDRL2 (aa)	224	**EVS**
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb CDRL3 (aa)	225	**SSYTSSSTQV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb VH (nt)	226	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAGGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTATCAGTGGTGCCACA**AACT ATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGTA GCTAGCAGTGGCTGGTATGAACTGGAAA TTCTCTACGGTGTGGACGTC**TGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2H40-v1 mAb VL (nt)	227	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAACC**AGCAGTGACGTTGGT GGTTATAACTAT**GTCTCCTGGTACCAACAG CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GAGGTCAGT**AATCGGCCCTCAGGGGTT TCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCC AGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGC**A GCTCATATACAAGCAGCAGCACTCAGGT C**TTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCT AG
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb VH (aa)	228	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**N FAQKFQGRVTMTRATSFSTAYMELSSLRSDD TAVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVT VSS
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb CDRH1 (aa)	229	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb CDRH2 (aa)	230	**INPNSGGT**
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb CDRH3 (aa)	231	**ASSGYLGYYYYGMDV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb VL (aa)	232	AIWMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN VYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPHT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb CDRL1 (aa)	233	**QSLLHSNVYNY**
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb CDRL2 (aa)	234	**LGS**
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb CDRL3 (aa)	235	**MQALQTPHT**
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb VH (nt)	236	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATACACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTGGCACA**AACT TTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGCCACGTCCTTCAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGTCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGTAGT GGTTACCTCGGTTATTACTACTACGGTAT GGACGTC**TGGGGCCAAGGGACCACGGTCA CCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2H58-v1 mAb VL (nt)	237	GCCATCTGGATGACCCAGTCTCCACTCTCCC TGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCA TCTCCTGCAGGTCTAGT**CAGAGCCTCCTGC ATAGTAATGTATACAACTAT**TTGGATTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTAT**TTGGGTTCT**AATCGGGCCT CCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTG GATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCA GCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTT ATTACTGC**ATGCAAGCTCTACAAACTCCT CACACT**TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGA GATCAAAC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H58-v2 mAb VL (aa)	238	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN VYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPHT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H58-v2 mAb VL (nt)	239	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAGGTCTAGT**CAGAGCCTCCTG CATAGTAATGTATACAACTAT**TTGGATTG GTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA GCTCCTGATCTAT**TTGGGTTCT**AATCGGGC CTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAG TGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAAT CAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGT TTATTACTGC**ATGCAAGCTCTACAAACTC CTCACACT**TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb VH (aa)	240	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**VITVSSN YMSWVRQAPGKGLEWVSL**I**YSGGST**YYADS VKGRFTISRDNFKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YC**ARDLDIAGGMDV**WGQGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb CDRH1 (aa)	241	**VITVSSNY**
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb CDRH2 (aa)	242	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb CDRH3 (aa)	243	**ARDLDIAGGMDV**
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb VL (aa)	244	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRAG**QTISNY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTP YT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb CDRL1 (aa)	245	**QTISNY**
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb CDRL2 (aa)	246	**AAS**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb CDRL3 (aa)	247	**QQSYSTPYT**
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb VH (nt)	248	GAGGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCT**GTAATCACCGTCAGT AGCAACTAC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCACT T**ATTTATAGCGGTGGTAGCACA**TACTACG CAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTTCAAGAACACGCTGTATC TTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACA CGGCTGTGTATTACTGT**GCGAGAGATCTG GATATAGCAGGCGGTATGGACGTC**TGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2H62-v1 mAb VL (nt)	249	gatattgtgatgacccagactccatcctccctgtctgcatctgtaggaga cagagtcaccatcacttgccgggcaggt**cagaccattagcaactatt**t aaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctat **gctgcatcc**agtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtg gatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagat tttgcaacttactactgt**caacagagttacagtaccccgtacact**ttggg ccaggggaccaagctggagatcaaac
SARS-CoV-2 S2H62-v2 mAb VL (aa)	250	DIGMTQTPSSLSASVGDRVTITCRAG**QTISNY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTP YT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H62-v2 mAb VL (nt)	251	gatattgggatgacccagactccatcctccctgtctgcatctgtaggagac agagtcaccatcacttgccgggcaggtcagaccattagcaactatttaaatt ggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgca tccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctggg acagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaactta ctactgtcaacagagttacagtaccccgtacacttttggccaggggaccaa gctggagatcaaac

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H62-v3 mAb VL (aa)	252	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAG**QTISNY**LNWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPY**TFGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H62-v3 mAb VL (nt)	253	gacatccagttgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaggt**cagaccattagcaactat**ttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctat**gctgcatcc**agtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagatttgcaacttactactgt**caacagagttacagtaccccgtacact**tttggccaggggaccaagctggagatcaaa
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb VH (aa)	254	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVS**GGSISSY**YWSWIRQPPGKALEWIGY**IYYSGST**NYNSSLKSRVTISLDTSKNQFSLKLSSVAAADTAVYYC**ARHDPFRAVTGHFDY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb CDRH1 (aa)	255	**GGSISSYY**
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb CDRH2 (aa)	256	**IYYSGST**
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb CDRH3 (aa)	257	**ARHDPFRAVTGHFDY**
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb VL (aa)	258	QTVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS**SGSIASNY**VQWYQQRPGSSPTIVIY**EDS**RRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLSISRLKTEDEADYYC**QSYYRNTVV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb CDRL1 (aa)	259	**SGSIASNY**
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb CDRL2 (aa)	260	**EDS**
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb CDRL3 (aa)	261	**QSYYRNTVV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb VH (nt)	262	GAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCTCTGTCTCT**GGTGGCTCCATCAG TAGTTACTAC**TGGAGCTGGATCCGGCAGCC CCCAGGGAAGGCACTGGAGTGGATTGGATA T**ATCTATTACAGTGGGAGCACC**AACTACA ATTCATCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATAT CACTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGCTCTGTGGCCGCCGCAGACA CGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGACATGAC CCTTTCAGGGCAGTGACTGGGCACTTTG ACTAC**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG TCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2H66-v1 mAb VL (nt)	263	cagactgtgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaag acggtaaccatctcctgcacccgcagc**agtggcagcattgccagcaa ctat**gtgcagtggtaccaacagcgcccgggcagttccccaccattgt gatctat**gaggatagc**cgaagaccctctggggtccctgatcggttctct ggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcagcatctctagact gaagactgaggacgaggctgactactactgt**cagtcttattatagaaa cactgtggta**ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb VH (aa)	264	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**LHWVRQAPGQGLEWMGW**INPISGGT**N YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYYC**ARVDYDILTGYYWGWFDP**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb CDRH1 (aa)	265	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb CDRH2 (aa)	266	**INPISGGT**
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb CDRH3 (aa)	267	**ARVDYDILTGYYWGWFDP**
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb VL (aa)	268	QTVVTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGY NY**VSWYQQHPGKAPKLMIY**DVS**NRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYT SSSTYV**FGTGTKVTVL
SARS-CoV-2 S2H70-v1	269	**SSDVGGYNY**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
mAb CDRL1 (aa)		
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb CDRL2 (aa)	270	**DVS**
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb CDRL3 (aa)	271	**SSYTSSSTYV**
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb VH (nt)	272	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**CTGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTATCAGTGGTGGCACA**AACT ATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGTG GATTACGATATTTTGACTGGTTATTACTG GGGCTGGTTCGACCCC**TGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2H70-v1 mAb VL (nt)	273	CAGACTGTGGTGACTCAGCCTGCCTCCGTG TCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAACC**AGCAGTGACGTTGGT GGTTATAACTAT**GTCTCCTGGTACCAACAG CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GATGTCAGT**AATCGGCCCTCAGGGGTT TCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCC AGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGC**A GCTCATATACAAGCAGCAGCACTTATGTC** TTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA G
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb VH (aa)	274	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTGG VG**VGWIRQPPGKALEWLAL**IYWDDDK**RYSP SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNVDPVDTAT YYC**ARHTVTRIFDY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb CDRH1 (aa)	275	**GFSLSTGGVG**
SARS-CoV-2 S2H71-v1	276	**IYWDDDK**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
mAb CDRH2 (aa)		
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb CDRH3 (aa)	277	**ARHTVTRIFDY**
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb VL (aa)	278	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGGFL** **Y**VSWYQQLPGKAPKLMIY**EVS**DRPSGVSNRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTTS** **STV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb CDRL1 (aa)	279	**SSDVGGFLY**
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb CDRL2 (aa)	280	**EVS**
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb CDRL3 (aa)	281	SSYTTSSTV
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb VH (nt)	282	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACG CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCT**GGGTTCTCACTCAGC** **ACTGGTGGAGTGGGT**GTGGGCTGGATCCG TCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACTC**ATTTATTGGGATGATGATAAGC** GCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCA CCATCACCAAGGACACTTCCAAAAACCAGG TGGTCCTTACAATGACCAACGTGGACCCTG TGGACACAGCCACATATTACTGT**GCACGCC** **ATACGGTGACTAGGATATTTGACTAC**TGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
SARS-CoV-2 S2H71-v1 mAb VL (nt)	283	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAACC**AGCAGTGACGTTGGT** **GGTTTTCTCTAT**GTCTCCTGGTACCAACAA CTCCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GAGGTCAGT**GATCGGCCCTCAGGGGTT TCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCC AGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGC**A** **GCTCATATACAACCAGCAGCACGGTG**TTC GGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb VH (aa)	284	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**N YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYYC**ARELLVPGAMSPYGMDV**WGQGTT VTVSS
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb CDRH1 (aa)	285	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb CDRH2 (aa)	286	**INPNSGGT**
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb CDRH3 (aa)	287	**ARELLVPGAMSPYGMDV**
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb VL (aa)	288	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS**QSVSRY** LAWYQQKPGQAPRLLIY**DAS**NRAAGIPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFVVYYC**QQRSNWP PLA**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb CDRL1 (aa)	289	**QSVSRY**
MAb CDRL2 (aa) SARS-CoV-2 S2H73-v1	290	**DAS**
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb CDRL3 (aa)	291	**QQRSNWPPLA**
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb VH (nt)	292	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATACACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTGGCACA**AACT ATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGGGAA TTATTAGTACCAGGTGCTATGTCCCCTTA CGGTATGGACGTC**TGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H73-v1 mAb VL (nt)	293	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAG CAGGTAC**TTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT**G ATGCATCC**AACAGGGCCGCTGGCATCCCA GCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAG CCTGAAGATTTTGTAGTTTATTACTGT**CAGC AGCGTAGCAACTGGCCTCCGCTCGCT**TTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2H66-v2 mAb VL (aa)	294	SYELTQPHSVSESPGKTVTISCTRS**SGSIASNY** VQWYQQRPGSSPTIVIY**EDS**RRPSGVPDRFSG SIDSSSNSASLSISRLKTEDEADYYC**QSYYRN TVV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2H66-v2 mAb VL (nt)	295	tcctatgagctgacacagccccactctgtgtcggagtctccggggaagac ggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagcaactatg tgcagtggtaccaacagcgcccgggcagttcccccaccattgtgatctat gaggatagccgaagaccctctggggtccctgatcggttctctggctccatc gacagctcctccaactctgcctccctcagcatctctagactgaagactgag gacgaggctgactactactgtcagtcttattatagaaacactgtggtattcg gcggagggaccaagctgaccgtccta
SARS-CoV-2 S2H66-v3 mAb VL (aa)	296	QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS**SGSIASNY** VQWYQQRPGSSPTIVIY**EDS**RRPSGVPDRFSG SIDSSSNSASLSISRLKTEDEADYYC**QSYYRN TVV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2H66-v3 mAb VL (nt)	297	Cagcctgtgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaaga cggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagcaactat gtgcagtggtaccaacagcgcccgggcagttcccccaccattgtgatcta tgaggatagccgaagaccctctggggtccctgatcggttctctggctccat cgacagctcctccaactctgcctccctcagcatctctagactgaagactga ggacgaggctgactactactgtcagtcttattatagaaacactgtggtattc ggcggagggaccaagctgaccgtccta

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb VH (aa)	298	QVRLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSISSST YF**WGWIRQPPGKGLEWIGS**ISYSGST**YYNPSL KSRVTISVDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYC **ARRGGYCSRVNCYNRYWYFDL**WGRGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb CDRH1 (aa)	299	**GGSISSSTYF**
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb CDRH2 (aa)	300	**ISYSGST**
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb CDRH3 (aa)	301	**ARRGGYCSRVNCYNRYWYFDL**
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb VL (aa)	302	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTVSCRAS**QDISSW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC**QQANSFP VT**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb CDRL1 (aa)	303	**QDISSW**
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb CDRL2 (aa)	304	**AAS**
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb CDRL3 (aa)	305	**QQANSFPVT**
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb VH (nt)	306	CAGGTGCGGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCT**GGTGGCTCCATCAG CAGTAGTACTTACTTC**TGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG ATTGGGAGT**ATCTCTTATAGTGGGAGCAC C**TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGT CACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAGCCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGC CGCAGACACGGCTGTGTATTACTGT**GCGAG ACGGGGGGGATATTGTAGTCGTGTTAAC TGCTACAATCGCTACTGGTACTTCGATCT C**TGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTCTC CTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N12-v1 mAb VL (nt)	307	GACATCCAGTTGACGCAGTCTCCATCTTCTG TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCG TCAGTTGTCGGGCGAGT**CAGGATATTAGC AGCTGG**TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GC TGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAG GCTAACAGTTTCCCTGTCACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2N12-v2 mAb VL (aa)	308	DIVMTQSPSSVSASVGDRVTVSCRAS**QDISSW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC**QQANSFP VT**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S2N12-v2 mAb VL (nt)	309	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCTG TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCG TCAGTTGTCGGGCGAGT**CAGGATATTAGC AGCTGG**TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GC TGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT**CAACAG GCTAACAGTTTCCCTGTCACT**TTCGGCCC TGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2N12-v3 mAb VL (aa)	310	NIQMTQSPSSVSASVGDRVTVSCRAS**QDISSW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC**QQANSFP VT**FGPGTKVDIK

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N12-v3 mAb VL (nt)	311	AACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCT GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC GTCAGTTGTCGGGCGAGT**CAGGATATTAG CAGCTGG**TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**G CTGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCC TGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT**CAACA GGCTAACAGTTTCCCTGTCACT**TTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb VH (aa)	312	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**MSWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGNYT**YYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb CDRH1 (aa)	313	**GFTFSSYP**
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb CDRH2 (aa)	314	**ISGSGNYT**
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb CDRH3 (aa)	315	**AKDPGGLSNFDF**
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb VL (aa)	316	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISTY**L NWFQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQREDFATYYC**QQTYSTPRI** FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb CDRL1 (aa)	317	**QSISTY**
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb CDRL2 (aa)	318	**AAS**
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb CDRL3 (aa)	319	**QQTYSTPRI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb VH (nt)	320	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCACCTTTAG CAGTTATCCT**ATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGTAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGC T**ATTAGTGGTAGTGGTAATTACACA**TACT ACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGTTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTATATTACTGT**GCGAAAGATC CCGGTGGGTTGTCGAACTTTGACTTC**TGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
SARS-CoV-2 S2N22-v1 mAb VL (nt)	321	AACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGT**CAGAGCATTAG CACCTAT**TTAAATTGGTTTCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GC TGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTC AAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTACAACGT GAAGATTTTGCAACTTACTACTGT**CAACAG ACTTACAGTACCCCTCGAATT**TTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb VH (aa)	322	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSISSS YWSWIRQPPGKGLEWIGY LYYSGST**NYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYC **ARDPGPYYYDSSGYYLDAFD**IWGQGTMVTV SS
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb CDRH1 (aa)	323	**GGSISSSY**
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb CDRH2 (aa)	324	**LYYSGST**
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb CDRH3 (aa)	325	**ARDPGPYYYDSSGYYLDAFD**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb VL (aa)	326	AIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSIVSY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQTYNTL SLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb CDRL1 (aa)	327	**QSIVSY**
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb CDRL2 (aa)	328	**AAS**
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb CDRL3 (aa)	329	**QQTYNTLSLT**
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb VH (nt)	330	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCT**GGTGGCTCCATCAG TAGTTCCTAC**TGGAGCTGGATCCGGCAGCC CCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGCTA T**CTCTATTACAGTGGGAGCACC**AACTACA ACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATAT CAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGACCTCTGTGACCGCTGCGGACA CGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGACCCC GGGCCGTATTACTATGATAGTAGTGGTT ATTACCTGGATGCTTTTGAT**ATCTGGGGC CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAG
SARS-CoV-2 S2N25-v1 mAb VL (nt)	331	GCCATCTGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCGGGCAAGT**CAGAGCATTGTC AGCTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GCT GCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGT**CAACAGA CTTACAATACCCTTTCGCTCACT**TTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb VH (aa)	332	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFFS YG**MHWVRQAPGKGLEWVAF**IRYDGSNK**YY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYC**AKDSPRVTSGGYYSYYYGMDV**WG QGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb CDRH1 (aa)	333	**GFTFFSYG**
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb CDRH2 (aa)	334	**IRYDGSNK**
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb CDRH3 (aa)	335	**AKDSPRVTSGGYYSYYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb VL (aa)	336	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRAS**QNISSY**L NWYQQKPRKAPKLLIY**PAS**SLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPLT** FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb CDRL1 (aa)	337	**QNISSY**
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb CDRL2 (aa)	338	**PAS**
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb CDRL3 (aa)	339	**QQSYSTPLT**
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb VH (nt)	340	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCGTCT**GGATTCACCTTCTT TAGCTATGGA**ATGCACTGGGTCCGCCAGG CCCCGGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAT TT**ATACGGTATGATGGAAGTAATAAA**TAC TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAG GACACAGCTGTGTATTACTGT**GCGAAAGAC TCTCCTCGGGTTACCAGTGGCGGATATT ACTCCTACTACTACGGTATGGACGTC**TGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N28-v1 mAb VL (nt)	341	GATATTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGT**CAGAACATTAG CAGTTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACC ACGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTAT**CC TGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTACTGT**CAACAG AGTTACAGTACGCCGCTCACT**TTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb VH (aa)	342	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb CDRH1 (aa)	343	**GYPFTSYG**
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb CDRH2 (aa)	344	**ISTYQGNT**
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb CDRH3 (aa)	345	**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb VL (aa)	346	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGG GTKVEIK
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb CDRL1 (aa)	347	QTVSSTS
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb CDRL2 (aa)	348	GAS
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb CDRL3 (aa)	349	QQHDTSLT

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H58-v3 mAb VH (aa)	350	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**IHWVRQAPGQGLEWMGF**INPNSGGT**NF AQKFQGRVTMTRATSFSTAYMELSSLRSDDT AVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVTV SS
SARS-CoV-2 S2H58-v4 mAb VH (aa)	351	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**IHWVRQAPGQGLEWMGF**INPNAGGT**NF AQKFQGRVTMTRATSFSTAYMELSSLRSDDT AVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVTV SS
SARS-CoV-2 S2H58-v4 mAb CDRH2 (aa)	352	**INPNAGGT**
SARS-CoV-2 S2H58-v5 mAb VH (aa)	353	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**IHWVRQAPGQGLEWMGF**INPASGGT**NF AQKFQGRVTMTRATSFSTAYMELSSLRSDDT AVYYC**ASSGYAGYYYYGMDV**WGQGTTVTV SS
SARS-CoV-2 S2H58-v5 mAb CDRH3 (aa)	354	**ASSGYAGYYYYGMDV**
SARS-CoV-2 S2H58-v6 mAb VL (aa)	355	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN GYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPHT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H58-v6 mAb CDRL1 (aa)	356	**QSLLHSNGYNY**
SARS-CoV-2 S2H58-v7 mAb VL (aa)	357	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN VYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**IQA LQTPHT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H58-v7 mAb CDRL3 (aa)	358	**IQALQTPHT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2N22-v2 mAb VH (aa)	359	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**MSWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGQYT**YYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2N22-v2 mAb CDRH2 (aa)	360	**ISGSGQYT**
SARS-CoV-2 S2N22-v3 mAb VH (aa)	361	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**MSWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGGYT**YYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2N22-v3 mAb CDRH2 (aa)	362	**ISGSGGYT**
SARS-CoV-2 S2N22-v4 mAb VH (aa)	363	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**MSWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGNYA**YYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2N22-v4 mAb CDRH2 (aa)	364	**ISGSGNYA**
SARS-CoV-2 S2N22-v5 mAb VH (aa)	365	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**MSWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGNPT**YYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2N22-v5 mAb CDRH2 (aa)	366	**ISGSGNPT**
SARS-CoV-2 S2N22-v6 mAb VH (aa)	367	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**MSWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGNYA**YYA DAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2N22-v7 mAb VH (aa)	368	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YP**ISWVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGNYA**YYA DAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC**AKDPGGLSNFDF**WGQGTLVTVSS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb VH (aa)	369	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS**GFSLSTSG VG**VGWIRQPPGEALEWLAL**IFWDDDK**RYRP SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTAT YYC**AHRRTSYGSYYFDY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb CDRH1 (aa)	370	**GFSLSTSGVG**
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb CDRH2 (aa)	371	**IFWDDDK**
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb CDRH3 (aa)	372	**AHRRTSYGSYYFDY**
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb VL (aa)	373	DIEMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISNW** LAWYQQKPGRAPKLLIY**RAS**NLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC**QQYNSYP** TFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb CDRL1 (aa)	374	**QSISNW**
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb CDRL2 (aa)	375	**RAS**
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb CDRL3 (aa)	376	**QQYNSYPT**
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb VH (nt)	377	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACG CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCT**GGGTTCTCACTCAGC ACTAGTGGAGTGGGT**GTGGGCTGGATCCG TCAGCCCCCAGGAGAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACTC**ATTTTTTGGGATGATGATAAG**C GCTACAGGCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCA CCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGG TGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTG TGGACACAGCCACATATTACTGT**GCACACA GACGTACCAGCTATGGTTCTTACTACTTT GACTAT**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E6-v1 mAb VL (nt)	378	GACATCGAGATGACCCAGTCTCCTTCCACC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCCAGT**CAGAGTATTAGT AACTGG**TTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAGAGCCCCTAAGCTCCTAATCTAT**AGG GCGTCT**AATTTAGAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GATGATTTTGCAACTTATTACTGC**CAACAG TATAATAGTTATCCGACG**TTCGGCCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAAC
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb VH (aa)	379	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GLTVSS NY**MTWVRQAPGKGLEWVSI**IYSGGST**FYAD SVKGRFTISRDNSKNTLNLQMNSLRVEDTAV YYC**ARPIVGSRAGMDV**WGQGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb CDRH1 (aa)	380	**GLTVSSNY**
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb CDRH2 (aa)	381	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb CDRH3 (aa)	382	**ARPIVGSRAGMDV**
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb VH (aa)	383	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS**QDINKY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**DAS**NLETGVPSRFS GSGSGTDFAFTISSLQPEDVATYYC**HQYDNL PLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb CDRL1 (aa)	384	**QDINKY**
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb CDRL2 (aa)	385	**DAS**
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb CDRL3 (aa)	386	**HQYDNLPLT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb VH (nt)	387	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGATTAACTGTCAG TAGCAACTAC**ATGACCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAA TT**ATTTATAGCGGTGGTAGCACA**TTCTAC GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGAAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGTTGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGT**GCGAGACCCATA GTGGGATCCAGAGCCGGTATGGACGTC**T GGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT CA
SARS-CoV-2 S2E7-v1 mAb VL (nt)	388	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCAGGCGAGT**CAAGACATTAA CAAGTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAACTCCTTATCTAC**GA TGCATCC**AATTTGGAAACAGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGACAGA TTTTGCTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATGTTGCAACATATTACTGT**CACCAG TATGATAATCTCCCGCTCACT**TTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb VH (aa)	389	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAS**GLTVSSN Y**MSWVRQAPGKGLEWVSV**IYSGGST**FYAES VKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAADTAVY YC**ARDLEIHGMDV**WGQGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb CDRH1 (aa)	390	**GLTVSSNY**
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb CDRH2 (aa)	391	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb CDRH3 (aa)	392	**ARDLEIHGMDV**
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb VL (aa)	393	EIVLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS**QGISNY**L AWYQQKPGKAPQLLIY**AAS**TLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQLNSYPP VT**FGPGTKVDIK

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb CDRL1 (aa)	394	**QGISNY**
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb CDRL2 (aa)	395	**AAS**
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb CDRL3 (aa)	396	**QQLNSYPPVT**
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb VH (nt)	397	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGG CTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGGTTAACCGTCAG TAGCAACTAC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG TT**ATTTATAGCGGTGGTAGCACA**TTCTAC GCAGAATCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAATTGAACAGCCTGAGAGCCGCGGAC ACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGATCTT GAGATTCACGGTATGGACGTC**TGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2E9-v1 mAb VL (nt)	398	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCATCCTTCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCGGGCCAGT**CAGGGCATTAGC AATTAT**TTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCA GGGAAAGCCCCTCAGCTCCTGATCTAT**GCT GCATCC**ACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGT**CAACAG CTTAATAGTTACCCTCCGGTCACT**TTCGG CCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb VH (aa)	399	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS**GFTFTS SA**VQWVRQARGQRLEWVGW**IVVGSGNT**NY AQKFHERVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAS**PYCSGGSCSDGFDI**WGQGTMVTVS S
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRH1 (aa)	400	**GFTFTSSA**
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRH2 (aa)	401	**IVVGSGNT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRH3 и N-концевой Ala-Ser (aa)	402	**ASPYCSGGSCSDGFDI**
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb VL (aa)	403	DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYVGLT GWT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRL1 (aa)	404	**QSVSSSY**
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRL2 (aa)	405	**GAS**
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRL3 (aa)	406	**QQYVGLTGWT**
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb VH (nt)	407	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGACCTCAGTGAGGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATTCACCTTTACT AGCTCTGCT**GTACAGTGGGTGCGACAGGC TCGTGGACAACGCCTTGAGTGGGTGGGATG **GATCGTCGTTGGCAGTGGTAACACA**AACT ACGCACAGAAGTTCCACGAAAGAGTCACCA TTACCAGGGACATGTCCACAAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGTCA**CCTT ATTGTAGTGGTGGTAGCTGCTCTGATGG TTTTGATATC**TGGGGCCAAGGGACAATGG TCACCGTCTCTTCAG
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb VL (nt)	408	GATATTGTGTTGACGCAGACTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAG CAGCAGTTAC**TTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT AT**GGTGCATCC**AGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT **CAGCAGTATGTTGGCTTAACAGGGTGGA CG**TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAAC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb VH (aa)	409	QVQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFIS YGI**SWVRQAPGQGLEWMGW**ISPYNGNT**HY AKRVQGRVTMTTDTSTNTSYMELRSLRSDDT AVYYC**ARDGELLGWFDP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb CDRH1 (aa)	410	**GYTFISYG**
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb CDRH2 (aa)	411	**ISPYNGNT**
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb CDRH3 (aa)	412	**ARDGELLGWFDP**
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb VL (aa)	413	HTELTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGNYN LV**SWYQQHPGKAPKLMIY**AGT**KRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**CSYA GSSTWV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb CDRL1 (aa)	414	**SSDVGNYNL**
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb CDRL2 (aa)	415	**AGT**
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb CDRL3 (aa)	416	**CSYAGSSTWV**
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb VH (nt)	417	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAACTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGTTACACCTTTATC AGCTATGGT**ATCAGCTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAGCCCTTACAATGGTAACACA**CATT ATGCAAAGAGGGTCCAGGGCAGAGTCACC ATGACCACAGACACATCCACGAACACATCC TACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGAC GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA TGGAGAACTCCTCGGCTGGTTCGATCCC** TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E13-v1 mAb VL (nt)	418	CACACTGAGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTG TCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAACC**AGCAGTGATGTTGGG AATTATAACCTT**GTCTCCTGGTACCAACAG CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GCGGGCACT**AAGCGGCCCTCAGGGGT TTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC AACACGGCCTCCCTGACAATCTCTGGGCTC CAGGCTGAGGACGAGGCTGACTATTACTGC **TGCTCATATGCAGGTAGTAGCACTTGGG TG**TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCC TAG
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb VH (aa)	419	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSS YA**MHWVRQAPGKGLEWVTV**ISSDGSNK**YY AESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT ALYYC**ARDLPVIVATMWHYYNGMDV**WGQ GTTVTVSS
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb CDRH1 (aa)	420	**GFTFSSYA**
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb CDRH2 (aa)	421	**ISSDGSNK**
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb CDRH3 (aa)	422	**ARDLPVIVATMWHYYNGMDV**
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb VL (aa)	423	DIRMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS**EGISSW** LGWYQQKPGKAPKLLIY**GAS**SLQSGVPSRFS GSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQAKSFP IT**FGQGTRLEIK
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb CDRL1 (aa)	424	**EGISSW**
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb CDRL2 (aa)	425	**GAS**
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb CDRL3 (aa)	426	**QQAKSFPIT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb VH (nt)	427	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCACCTTCAG TAGCTATGCT**ATGCACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT T**ATTTCATCTGATGGAAGCAATAAA**TACT ACGCGGAGTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTATATTACTGT**GCGAGAGACC TTCCTGTTATAGTGGCTACGATGTGGCAC TACTATAACGGAATGGACGTC**TGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCG
SARS-CoV-2 S2E14-v1 mAb VL (nt)	428	GACATCCGGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGTCGGGCGAGT**GAAGGTATTAG CAGCTGG**TTAGGCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAGGCCCCTAAACTCCTGATCTAC**G GTGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGCGGCAGTGGATTTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAGCC TGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT**CAACA GGCTAAGAGTTTCCCGATCACC**TTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
SARS-CoV-2 S2K4-v1 mAb VH (aa)	429	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT** NYTQKFQGWVTMTRDTSISTAYMELSRLSSD DTAVYYC**ARDLAYSYVTGAFDI**WGHGTMV TVSS
SARS-CoV-2 S2K4-v1 mAb CDRH1 (aa)	430	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2K4-v1 mAb CDRH2 (aa)	431	**INPNSGGT**
SARS-CoV-2 S2K4-v1 mAb CDRH3 (aa)	432	**ARDLAYSYVTGAFDI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2K4-v1 mAb VH (nt)	433	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTGGCACA**AACT ATACACAGAAGTTTCAGGGCTGGGTCACCA TGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGCTCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGAT CTCGCATACAGCTATGTCACGGGGGCTT TTGATATC**TGGGGCCACGGGACAATGGTC ACCGTCTCTTCAG
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb VH (aa)	434	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GIIVSRN YMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGST**FYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAGDTAVY YC**ARDMMNDAFDI**WGQGTMVTVSS
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb CDRH1 (aa)	435	**GIIVSRNY**
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb CDRH2 (aa)	436	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb CDRH3 (aa)	437	**ARDMMNDAFDI**
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb VH (aa)	438	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QGISSY**L AWYQQKPGKAPKLLIY**SAS**TLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQLNSYPPE VT**FGQGTRLEIK
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb CDRL1 (aa)	439	**QGISSY**
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb CDRL2 (aa)	440	**SAS**
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb CDRL3 (aa)	441	**QQLNSYPPEVT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb VH (nt)	442	GAGGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGT TTGGTCCAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCT**GGAATCATCGTCAGT AGGAATTAC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGT T**ATTTATAGCGGTGGTAGTACA**TTCTACG CAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGGGGACA CGGCTGTGTATTACTGT**GCGAGGGATATG ATGAATGATGCTTTTGATATC**TGGGGCCA AGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAG
SARS-CoV-2 S2X193-v1 mAb VL (nt)	443	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCCAGT**CAGGGCATTAG CAGTTAT**TTAGCCTGGTATCAGCAAAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**TC TGCATCC**ACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC GAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGT**CAACAG CTTAATAGTTACCCTCCGGAGGTCACC**TT CGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAC
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb VH (aa)	444	EVHLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPKIGGT**N YAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDD TAVYYC**AKDLQPSYCTDGVCWPDDAFDI**W GQGTMVTVSS
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb CDRH1 (aa)	445	**GYTFTDYY**
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb CDRH2 (aa)	446	**INPKIGGT**
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb CDRH3 (aa)	447	**AKDLQPSYCTDGVCWPDDAFDI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb VL (aa)	448	AIRMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS**QSLLHSDGKTY**LYWYLQKPGQSPQLLIY**EVS**NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQSIQLPPT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb CDRL1 (aa)	449	**QSLLHSDGKTY**
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb CDRL2 (aa)	450	**EVS**
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb CDRL3 (aa)	451	**MQSIQLPPT**
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb VH (nt)	452	GAGGTGCATCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACCGACTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG**GATCAACCCTAAGATTGGTGGCACA**AACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAACTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATATTACTGT**GCGAAAGATCTACAACCTTCATATTGTACTGATGGTGTATGCTGGCCCGATGATGCTTTTGATATC**TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAG
SARS-CoV-2 S2X195-v1 mAb VL (nt)	453	GCCATCCGGATGACCCAGACTCCACTCTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCTAGT**CAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGAAAGACCTAT**TTGTATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT**GAAGTTTCC**AACCGCTTCTCTGGAGTGCCAGATAGGTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC**ATGCAAAGTATACAGCTTCCTCCGACG**TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb VH (aa)	454	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAT**GITVSRN YINWVRQAPGKGLEWVSI**I**YSGGTT**YYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY C**ARDLNVVGGFDI**WGQGTMVTVSS
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb CDRH1(aa)	455	**GITVSRNY**
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb CDRH2 (aa)	456	**IYSGGTT**
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb CDRH3 (aa)	457	**ARDLNVVGGFDI**
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb VL (aa)	458	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSISSSY** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSSPPI** TFGQGTRLEIK
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb CDRL1 (aa)	459	**QSISSSY**
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb CDRL2 (aa)	460	**GAS**
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb CDRL3 (aa)	461	**QQYGSSPPIT**
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb VH (nt)	462	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGG CTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCACT**GGGATCACCGTCA GTAGGAACTAC**ATAAACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA ATT**ATTTATAGCGGTGGTACTACA**TACTA CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGATTT AAACGTAGTGGGTGGTTTTGATATC**TGGG GCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X219-v1 mAb VL (nt)	463	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTATTAGC AGCAGCTAC**TTAGCCTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA T**GGTGCATCC**AGCAGGGCCACTGGCATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGG AGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT**C AGCAGTATGGTAGCTCACCTCCGATCAC C**TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAA AC
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb VH (aa)	464	QVQLVQSGTEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFST FS**INWVRQAPGQGLEWMGR**IIPILKIA**DYAQ KFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YC**AREAGFFEEYGSGSSGLDP**WGQGTLVTV SS
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb CDRH1 (aa)	465	**GGTFSTFS**
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb CDRH2 (aa)	466	**IIPILKIA**
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb CDRH3 (aa)	467	**AREAGFFEEYGSGSSGLDP**
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb VL (aa)	468	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSN**LSLLHSN GYNY**LDWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFILKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTPR**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb CDRL1 (aa)	469	**LSLLHSNGYNY**
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb CDRL2 (aa)	470	**LGS**
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb CDRL3 (aa)	471	**MQALQTPR**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb VH (nt)	472	CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGACTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCACCTTCAG CACCTTTAGT**ATCAACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA GG**ATCATCCCTATCCTTAAAATAGCA**GAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA GGCAGGCTTCTTCGAGGAGTATGGTTCG GGGAGTTCAGGGCTCGACCCC**TGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X244-v1 mAb VL (nt)	473	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCACTCTCCC TGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCA TCTCCTGCAGGTCTAAT**CTGAGTCTCCTGC ATAGTAATGGATACAACTAT**TTGGATTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCCTGATCTAT**TTGGGTTCT**AATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGT GGATCAGGCACAGATTTTATACTGAAAATC AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGC**ATGCAAGCTCTCCAAACTCC TCGT**TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAAC
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb VH (aa)	474	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSI YE**MNWVRQAPGKGLEWVSY**ITSGGHTI**FYA DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYC**ASNPSSGYFFDY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb CDRH1 (aa)	475	**GFTFSIYE**
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb CDRH2 (aa)	476	**ITSGGHTI**
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb CDRH3 (aa)	477	**ASNPSSGYFFDY**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb VL (aa)	478	AIRMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISSW**L AWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**SLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC**QQYNSYPYT** FGQGTKLDIK
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb CDRL1 (aa)	479	**QSISSW**
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb CDRL2 (aa)	480	**KAS**
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb CDRL3 (aa)	481	**QQYNSYPYT**
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb VH (nt)	482	CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGGCTC TCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCACCTTCAGT ATTTATGAA**ATGAACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATAC **ATTACTAGTGGTGGTCATACCATA**TTCTA CGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCAT CTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTA TCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGA CACGGCTGTTTATTACTGT**GCGAGCAACCC GAGTAGTGGTTATTTTTTTGACTAC**TGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X246-v1 mAb VL (nt)	483	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCTTCCACC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCCAGT**CAGAGTATTAGT AGCTGG**TTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**AA GGCGTCT**AGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA ATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC TGATGATTTTGCAACTTATTACTGC**CAACA GTATAATAGTTATCCCTACACT**TTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGACATCAAAC
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb VH (aa)	484	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAAS**GIIVSSN YMNWVRQAPGRGLEWVSV**I**YSGGST**FYADS VKGRFTISRDSSKNTLYLQMNGLRAEDTAVY YC**ARDLGESGMDV**WGQGTTVTVSS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb CDRH1 (aa)	485	**GIIVSSNY**
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb CDRH2 (aa)	486	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb CDRH3 (aa)	487	**ARDLGESGMDV**
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb VL (aa)	488	AIRMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS**QGISSW** LAWYQQKPGKAPKLLIS**AAS**NLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQANSFP R**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb CDRL1 (aa)	489	**QGISSW**
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb CDRL2 (aa)	490	**AAS**
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb CDRL3 (aa)	491	**QQANSFPR**
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb VH (nt)	492	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGGGG CTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGGATCATCGTCAG TAGCAACTAC**ATGAACTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAG TT**ATTTATAGCGGTGGTAGCAC**ATTCTAC GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAGTTCCAAGAACACACTGTAT CTTCAAATGAACGGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGATCT GGGAGAGAGCGGTATGGACGTC**TGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X256-v1 mAb VL (nt)	493	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGTCGGGCGAGT**CAGGGTATTAG CAGCTGG**TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCT**G CTGCATCC**AATTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CTAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGT**CAAC AGGCTAACAGTTTCCCTCGG**TTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb VH (aa)	494	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFAFRI YG**MHWVRQAPGKGLEWVAL**IWFDGNNK**Y YADSVKGRFTISRDSSKNTLFLQMNSLRAEDT ALYYC**ARAMCPGETGNLLGICYAPDY**WGQ GTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb CDRH1 (aa)	495	**GFAFRIYG**
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb CDRH2 (aa)	496	**IWFDGNNK**
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb CDRH3 (aa)	497	**ARAMCPGETGNLLGICYAPDY**
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb VL (aa)	498	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGS**TSNIGSNH** VCWYQQLPGTAPKLLIY**SNN**QRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC**AAWDDR LSGWV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb CDRL1 (aa)	499	**TSNIGSNH**
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb CDRL2 (aa)	500	**SNN**
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb CDRL3 (aa)	501	**AAWDDRLSGWV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb VH (nt)	502	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCGTCT**GGATTCGCCTTCAG AATCTATGGC**ATGCACTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAC TT**ATATGGTTTGATGGAAATAATAAA**TAC TATGCCGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAGTTCCAAGAACACACTG TTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCTCTGTATTACTGT**GCGAGAGC GATGTGCCCAGGCGAAACGGGAAATCTT CTGGGTATCTGCTACGCCCCTGACTAC**TG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
SARS-CoV-2 S2X269-v1 mAb VL (nt)	503	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCACCCTCAGCG TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTCTGGAAGC**ACCTCCAACATCGGA AGTAATCAT**GTATGCTGGTACCAGCAGCTC CCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTAT **AGTAATAAT**CAACGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGG TCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGT**GCA GCATGGGATGACAGACTGAGTGGCTGGG TG**TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCC TAG
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb VH (aa)	504	QVRLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS**GYSISSG YY**WGWIRQPPGKGLEWIGS**IYESGST**YNNPS LKSRVTMSVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVY YC**ARDLWEGDYYRVGDY**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb CDRH1 (aa)	505	**GYSISSGYY**
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb CDRH2 (aa)	506	**IYESGST**
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb CDRH3 (aa)	507	**ARDLWEGDYYRVGDY**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb VL (aa)	508	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS**SSNVGNNY**VSWYQQLPGTAPKLLIY**DNT**KRPSWIPDRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYC**GTWDSSLSVV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb CDRL1 (aa)	509	**SSNVGNNY**
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb CDRL2 (aa)	510	**DNT**
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb CDRL3 (aa)	511	**GTWDSSLSVV**
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb VH (nt)	512	CAGGTGCGGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCT**GGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTAC**TGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGT**ATCTATGAGAGTGGGAGCACC**TACAACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGACCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTATATTACTGT**GCGAGAGACCTCTGGGAAGGTGACTACTACCGAGTGGGGGACTAC**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2X278-v1 mAb VL (nt)	513	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGC**AGCTCCAACGTTGGGAATAATTAT**GTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTAT**GACAATACT**AAGCGACCCTCATGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGACATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGC**GGAACATGGGATAGCAGTCTGAGTGTTGTC**TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb VH (aa)	514	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT SYY**MHWVRQAPGQGLEWMGI**INPSGTST**SY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYLDLSSLRSGDT AVYYC**ATGSWELPSYFDY**WGQGTLITVSS
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb CDRH1 (aa)	515	**GYTFTSYY**
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb CDRH2 (aa)	516	**INPSGTST**
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb CDRH3 (aa)	517	**ATGSWELPSYFDY**
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb VL (aa)	518	DIVMMQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSIYSS Y**LAWYQQKPGQAPRLLIS**GAS**SRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPADFAVYYC**QQYGSSP PT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb CDRL1 (aa)	519	**QSIYSSY**
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb CDRL2 (aa)	520	**GAS**
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb CDRL3 (aa)	521	**QQYGSSPPT**
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb VH (nt)	522	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCATCT**GGATACACCTTCAC CAGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA TA**ATCAACCCTAGTGGTACTAGCACA**AGC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACT ATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTC TACTTGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGGT GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGACCGG GTCGTGGGAGCTACCTTCCTACTTTGACT AC**TGGGGCCAGGGAACCCTGATCACCGTCT CCTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2M7-v1 mAb VL (nt)	523	GACATCGTGATGATGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTATTTAC AGCAGCTAT**TTAGCCTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTCT **GGTGCATCC**AGCAGGGCCACTGGCATCCC AGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGCGGATTTTGCAGTGTATTACTGT**CA GCAGTATGGTAGCTCACCTCCGACG**TTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb VH (aa)	524	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYY**MHWVRQAPGQGLEWMGW**INPISSGT**S YAQTFQGRVTMTSDTSITTAYMELSRLRSDD TAVYYC**ARAAPFYDFWSGYSYFDY**WGQGT LVTVSS
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb CDRH1 (aa)	525	**GYTFTGYY**
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb CDRH2 (aa)	526	**INPISSGT**
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb CDRH3 (aa)	527	**ARAAPFYDFWSGYSYFDY**
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb VL (aa)	528	EIVMMQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSS YL**AWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSSA WT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb CDRL1 (aa)	529	**QSVSSSY**
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb CDRL2 (aa)	530	**GAS**
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb CDRL3 (aa)	531	**QQYGSSAWT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb VH (nt)	532	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTAT**ATGCACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG **GATCAACCCTATCAGTAGTGGCACA**AGCT ATGCACAGACATTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGTGACACGTCCATCACCACAGCCT ACATGGAGCTCAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTATATTACTGT**GCGAGAGCA GCCCCGTTTTACGATTTTTGGAGTGGTTA TTCTTACTTTGACTAC**TGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2M11-v1 mAb VL (nt)	533	GAAATAGTGATGATGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAG CAGCAGCTAC**TTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT AT**GGTGCATCC**AGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT **CAGCAGTATGGTAGCTCAGCGTGGACG**T TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA C
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb VH (aa)	534	EVQLVESGGGMVLPGRSLRLSCAAS**GFTFSN YA**MHWVRQAPGKGLEWVAV**ISYDGSTK**YF ADSVKGRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYC**AKDSETCSSFTCYCDY**WG<u>R</u>GTLVTV SS
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb CDRH1 (aa)	535	**GFTFSNYA**
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb CDRH2 (aa)	536	**ISYDGSTK**
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb CDRH3 (aa)	537	**AKDSETCSSFTCYCDY**
SARS-CoV-2 S2M16-v1	538	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSS**QSVLYSS**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
mAb VL (aa)		**NNKNY**LAWYQQKPGQPPKLLIY**WAS**TRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTIGSLQAEDVAVYYC**Q QYYNTPFT**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb CDRL1 (aa)	539	**QSVLYSSNNKNY**
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb CDRL2 (aa)	540	**WAS**
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb CDRL3 (aa)	541	**QQYYNTPFT**
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb VH (nt)	542	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CATGGTCCTGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCACCTTCAG TAACTATGCC**ATGCACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT T**ATATCGTATGATGGAAGTACTAAA**TACT TTGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACACTTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGT**GCGAAAGATT CAGAGACTTGTAGTAGTTTCACCTGCTAT TGCGACTAC**TGGGGCCGGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2M16-v1 mAb VL (nt)	543	GATATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTCCC TGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCAACTGCAAGTCCAGC**CAGAGTGTTTTAT ACAGCTCCAACAATAAGAACTAC**TTAGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT AAGCTGCTCATTTAC**TGGGCATCT**ACCCGG GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGC AGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCGGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCA GTTTATTACTGT**CAGCAATATTATAATACT CCCTTCACT**TTCGGCCCTGGGACCAAAGTG GATATCAAAC
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb VH (aa)	544	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**GFTFSS YG**MHWVRQAPGKGLEWVTV**IWYDGSNR**Y YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAED TAVYYC**ARAVAGEWYFDY**WGQGTLVTVSS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb CDRH1 (aa)	545	**GFTFSSYG**
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb CDRH2 (aa)	546	**IWYDGSNR**
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb CDRH3 (aa)	547	**ARAVAGEWYFDY**
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb VL (aa)	548	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGD**ALAKHY**A YWYRQKPGQAPVLVIY**KDS**ERPSGIPERFSGS SSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC**QSADSIGSS WV**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb CDRL1 (aa)	549	**ALAKHY**
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb CDRL2 (aa)	550	**KDS**
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb CDRL3 (aa)	551	**QSADSIGSSWV**
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb VH (nt)	552	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCGTCT**GGATTCACCTTCAG TAGCTATGGC**ATGCACTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACA GTT**ATTTGGTATGATGGAAGTAATCGA**TA CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGGACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTTTATTACTGT**GCGAGAGC AGTGGCCGGGGAATGGTACTTTGACTAC** TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2M28-v1 mAb VL (nt)	553	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTG TCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATC ACCTGCTCCGGAGAT**GCATTGGCAAAACA CTAT**GCTTATTGGTACCGGCAGAAGCCAGG CCAGGCCCCTGTGCTGGTGATATAT**AAAGA CAGT**GAGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAG TCACGTTGACCATCAGTGGAGTCCAGGCAG AAGACGAGGCTGACTATTACTGT**CAATCAG CAGACAGCATTGGTAGTTCTTGGGTG**TTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb VH (aa)	554	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAAS**GFNFSS YG**MHWVRQAPGKGLEWVAF**MRYDETNK**Y YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYC**AKDRLLGGPYYDSIGLDY**WGQGT LVTVSS
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb CDRH1 (aa)	555	**GFNFSSYG**
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb CDRH2 (aa)	556	**MRYDETNK**
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb CDRH3 (aa)	557	**AKDRLLGGPYYDSIGLDY**
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb VL (aa)	558	DIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS**QGISSW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**TAS**SLQSGVPSRFS GSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGYSFP YT**FGQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb CDRL1 (aa)	559	**QGISSW**
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb CDRL2 (aa)	560	**TAS**
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb CDRL3 (aa)	561	**QQGYSFPYT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb VH (nt)	562	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGC GTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCGTCT**GGATTCAACTTCAGT AGCTATGGC**ATGCACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATT T**ATGCGGTATGATGAAACTAATAAA**TACT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGT**GCGAAAGATC GGCTATTAGGAGGTCCATATTATGATAG CATTGGGCTTGACTAC**TGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2L49-v1 mAb VL (nt)	563	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCATCTTCCG TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGTCGGGCGAGT**CAGGGTATTAGC AGCTGG**TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC AGGTAAAGCCCCTAAGCTCTTGATCTAT**AC TGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGCGGCAGTGAATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT GAAGATTTTGCAACTTACTATTGT**CAACAG GGTTACAGTTTCCCGTACACT**TTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb VH (aa)	564	EVQLVESGGGLAQPGRSLRLSCAVS**GFSFDD YA**MHWVRQVPGKGLEWVSG**ISWNSGNI**GY ADSAKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRPEDT ALYYC**VKDKHYDSSGYVVNGFDY**WGQGTL VTVSP
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb CDRH1 (aa)	565	**GFSFDDYA**
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb CDRH2 (aa)	566	**ISWNSGNI**
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb CDRH3 (aa)	567	**VKDKHYDSSGYVVNGFDY**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb VL (aa)	568	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS**QDISSY**LAWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**TLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIRSLQPEDFATYYC**QQLHSYPAT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb CDRL1 (aa)	569	**QDISSY**
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb CDRL2 (aa)	570	**AAS**
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb CDRL3 (aa)	571	**QQLHSYPAT**
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb VH (nt)	572	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTTGGCACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCT**GGATTCAGCTTTGATGATTATGCC**ATGCACTGGGTCCGGCAAGTTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGT**ATTAGTTGGAATAGTGGTAACATA**GGCTATGCGGACTCTGCGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT**GTAAAAGATAAACATTATGATAGTAGTGGTTACGTAGTAAATGGATTTGACTAC**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCCCAG
SARS-CoV-2 S2D65-v1 mAb VL (nt)	573	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGT**CAGGACATTAGCAGTTAT**TTGGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**GCTGCATCC**ACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCCGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGT**CAACAGCTTCACAGTTACCCTGCGACG**TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb VH (aa)	574	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFS**GFSLTTSG VG**VAWIRQPPGKALEWLAL**IYWDDDK**RYSP TLRSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTAT YYC**ALHQIMTVFDL**WGRGALVTVSS
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb CDRH1 (aa)	575	**GFSLTTSGVG**
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb CDRH2 (aa)	576	**IYWDDDK**
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb CDRH3 (aa)	577	**ALHQIMTVFDL**
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb VL (aa)	578	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGDYN Y**VSWYQHHPGKAPKLMIY**QVT**NRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**TSYTT SSTLVE**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb CDRL1 (aa)	579	**SSDVGDYNY**
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb CDRL2 (aa)	580	**QVT**
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb CDRL3 (aa)	581	**TSYTTSSTLVE**
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb VH (nt)	582	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACC CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCAGTTTCTCT**GGGTTCTCACTCACC ACTAGTGGAGTGGGT**GTGGCCTGGATCCG TCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACTC**ATTTATTGGGATGATGACAAG**C GCTACAGCCCAACTCTGAGGAGCAGGCTCA CCATCACCAAGGACACCTCCAAGAACCAGG TGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTG TGGACACAGCCACATATTACTGT**GCACTAC ACCAGATTATGACGGTCTTCGATCTC**TGG GGCCGTGGCGCCCTGGTCACTGTCTCCTCA G

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2D97-v1 mAb VL (nt)	583	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT CTGGGTCTCCTGGCCAGTCGATCACCATCTC CTGCACTGGAACC**AGCAGTGACGTTGGTG ATTATAACTAT**GTGTCCTGGTACCAACACC ACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTT AT**CAGGTCACT**AATCGGCCCTCAGGGGTTT CTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAA CACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCA GGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGC**AC TTCCTATACAACCAGTAGTACTCTCGTGG AA**TTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCT TAG
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb VH (aa)	584	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGPFSS SA**ISWVRQAPGQGLEWMGG**IIPMVGTA**NYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**ARDSRYCSGGSCYSVWFDP**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb CDRH1 (aa)	585	**GGPFSSSA**
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb CDRH2 (aa)	586	**IIPMVGTA**
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb CDRH3 (aa)	587	**ARDSRYCSGGSCYSVWFDP**
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb VL (aa)	588	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSY**L NWYQQKPGKAPKVLIY**AAS**SLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTPR T**FGQGTKVEMK
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb CDRL1 (aa)	589	**QSISSY**
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb CDRL2 (aa)	590	**AAS**
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb CDRL3 (aa)	591	**QQSYSTPRT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb VH (nt)	592	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCCCCTTCAG CAGCTCTGCT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG GG**ATCATCCCTATGGTAGGTACAGCA**AAC TATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA TTCGCGCTATTGTAGTGGTGGTAGCTGC TACTCCGTCTGGTTCGACCCC**TGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
SARS-CoV-2 S2D106-v1 mAb VL (nt)	593	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCGGGCAAGT**CAGAGCATTAGC AGCTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTAT**GCT GCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTCCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGT**CAACAGA GTTACAGTACCCCTCGAACG**TTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATGAAAC
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb VH (aa)	594	QVQLVQSGADVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT GYF**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPISGGR**NY TRKFQGRITMNRDTSITTAYMELSRLRSDDTA VYYC**ARDSGGMDYGSGSYFSPPRYGMDV**W GQGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb CDRH1 (aa)	595	**GYTFTGYF**
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb CDRH2 (aa)	596	**INPISGGR**
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb CDRH3 (aa)	597	**ARDSGGMDYGSGSYFSPPRYGMDV**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb VL (aa)	598	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGA**SSDVGAY NF**VSWYQQHPGKAPKLMIY**EVS**NRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAAYYC**SSYTS SNTVV**FGGGTSLTVL
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb CDRL1 (aa)	599	**SSDVGAYNF**
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb CDRL2 (aa)	600	**EVS**
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb CDRL3 (aa)	601	**SSYTSSNTVV**
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb VH (nt)	602	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAC GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGATACACCTTCACC GGCTACTTT**ATACACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTATCAGTGGTGGCAGA**AACT ATACACGGAAGTTTCAGGGCAGGATCACCA TGAACAGGGACACGTCCATCACCACAGCCT ACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGATT CGGGGGGGATGGACTATGGTTCGGGGAG TTATTTTTCCCCCCCCCGATACGGTATGG ACGTC**TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC GTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S2X149-v1 mAb VL (nt)	603	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGGAGCC**AGCAGTGACGTTGGT GCTTATAACTTT**GTCTCCTGGTACCAACAG CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GAGGTCAGT**AATCGGCCCTCAGGGGTT TCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCC AGGCTGAGGACGAGGCTGCTTATTACTGC**A GCTCATATACAAGCAGTAACACTGTGGT A**TTCGGCGGAGGGACCAGCCTGACCGTCCT AG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb VH (aa)	604	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GITVSSN YMTWVRQAPGKGLEWVSV**IYSGGST**FYADS** VRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPDDTAVY YC**ARDLNELGIDC**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb CDRH1 (aa)	605	**GITVSSNY**
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb CDRH2 (aa)	606	**IYSGGST**
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb CDRH3 (aa)	607	**ARDLNELGIDC**
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb VL (aa)	608	DIVMTQTPSSVSASVGDRVTITCRAS**QGISRW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**TLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIRSLQPEDYATYYC**QQANSFP F**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb CDRL1 (aa)	609	**QGISRW**
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb CDRL2 (aa)	610	**AAS**
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb CDRL3 (aa)	611	**QQANSFPF**
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb VH (nt)	612	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCT**GGTATCACCGTCAG TAGCAATTAT**ATGACCTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCAGT T**ATTTATAGCGGTGGCAGCACA**TTCTACG CAGACTCCGTGAGGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATC TTCAAATGAACAGCCTGAGACCTGACGACA CGGCTGTGTATTACTGT**GCGAGAGATCTG AACGAGCTGGGGATTGACTGC**TGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2X179-v1 mAb VL (nt)	613	GATATTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGTCGGGCGAGT**CAGGGTATTAG CCGCTGG**TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT**G CTGCATCC**ACTTTACAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGGAGCCTGCAGC CTGAAGATTATGCAACTTACTATTGT**CAAC AGGCTAACAGTTTCCCTTTT**TTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb VH (aa)	614	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFIN YA**MSWVRQAPGKGLEWVSA**IGLSGGST**NY ADSVKGRFTISRDNSKNTLSLEMNNLRAEDT AVYYC**TKGRGGYFDPFDP**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb CDRH1 (aa)	615	**GFTFINYA**
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb CDRH2 (aa)	616	**IGLSGGST**
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb CDRH3 (aa)	617	**TKGRGGYFDPFDP**
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb VL (aa)	618	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS**QSISSY**L NWYQQIPGKAPNLLIH**AAS**SLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSSPPT**F GQGTKLEIK
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb CDRL1 (aa)	619	**QSISSY**
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb CDRL2 (aa)	620	**AAS**
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb CDRL3 (aa)	621	**QQSYSSPPT**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb VH (nt)	622	GAGGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCT**GGATTCACCTTTATC AACTATGCC**ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCAGCT **ATTGGTCTTAGTGGTGGTAGTACA**AACTA CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CTCCAGAGACAACTCCAAGAACACGCTGTC TTTGGAAATGAACAACCTGCGAGCCGAGGA CACGGCCGTATATTACTGT**ACAAAAGGGA GGGGAGGATATTTTGACCCGTTCGACCC C**TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG
SARS-CoV-2 S2H101-v1 mAb VL (nt)	623	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTTGGGGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGT**CAGAGCATTAG CAGCTAT**TTAAATTGGTATCAGCAGATACC AGGGAAAGCCCCTAACCTCCTGATCCAT**GC TGCATCC**AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTACTGT**CAGCAG AGTTACAGTTCCCCTCCCACT**TTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
Антитело 409_11_1_v2 VH	624	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGPFSS SA**ISWVRQAPGQGLEWMGG**IIPIVGTA**NYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YC**ARDSRYCSGGSCYSVWFDP**WGQGTLVT VSS
Антитело 409_11_1_v2 CDRH2	625	**IIPIVGTA**
Антитело 409_11_1_v3 VH	626	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGPFSS SA**ISWVRQAPGQGLEWMGG**IIPMVGTA**NYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**ARDSRYCSGGSCYSVFFDP**WGQGTLVT VSS
Антитело 409_11_1_v3 CDRH3	627	**ARDSRYCSGGSCYSVFFDP**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_1_v4 VH	628	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGPFSS SAI**SWVRQAPGQGLEWMGG**IIPIVGTA**NYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YC**ARDSRYCSGGSCYSVFFDP**WGQGTLVTV SS
[резервный]	629	[резервный]
Антитело 409_11_2_v1 VH	630	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS**GFSVTTSG VG**VGWIRQPPGKALEYLAL**IYWDDDK**RYST SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTAT YYC**ARHTIPSIFDY**WGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v1 CDRH1	631	**GFSVTTSGVG**
Антитело 409_11_2_v1 CDRH2	632	**IYWDDDK**
Антитело 409_11_2_v1 CDRH3	633	**ARHTIPSIFDY**
Антитело 409_11_2_v2 VH	634	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFDDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v2 CDRH2	635	**IYFDDDK**
Антитело 409_11_2_v3 VH	636	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYDDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v3 CDRH2	637	**IYYDDDK**
Антитело 409_11_2_v4 VH	638	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWEDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v4	639	**IYWEDDK**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
CDRH2		
Антитело 409_11_2_v5 VH	640	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWNDDK**RYST SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v5 CDRH2	641	**IYWNDDK**
Антитело 409_11_2_v6 VH	642	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWDEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_24_v6 CDRH2	643	**IYWDEDK**
Антитело 409_11_2_v7 VH	644	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWDNDK**RYST SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v7 CDRH2	645	**IYWDNDK**
Антитело 409_11_2_v8 VH	646	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFEDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v8 CDRH2	647	**IYFEDDK**
Антитело 409_11_2_v9 VH	648	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFNDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v9 CDRH2	649	**IYFNDDK**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_2_v10 VH	650	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYEDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v10 CDRH2	651	**IYYEDDK**
Антитело 409_11_2_v11 VH	652	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYNDDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v11 CDRH2	653	**IYYNDDK**
Антитело 409_11_2_v12 VH	654	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFDEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v12 CDRH2	655	**IYFDEDK**
Антитело 409_11_2_v13 VH	656	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFDNDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v13 CDRH2	657	**IYFDNDK**
Антитело 409_11_2_v14 VH	658	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYDEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v14 CDRH2	659	**IYYDEDK**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_2_v15 VH	660	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYDNDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v15 CDRH2	661	**IYYDNDK**
Антитело 409_11_2_v16 VH	662	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWEEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v16 CDRH2	663	**IYWEEDK**
Антитело 409_11_2_v17 VH	664	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWENDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v17 CDRH2	665	**IYWENDK**.
Антитело 409_11_2_v18 VH	666	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWNEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v18 CDRH2	667	**IYWNEDK**
Антитело 409_11_2_v19 VH	668	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYWNNDK**RYST SLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v19 CDRH2	669	**IYWNNDK**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_2_v20 VH	670	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFEEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v20 CDRH2	671	**IYFEEDK**
Антитело 409_11_2_v21 VH	672	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFENDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v21 CDRH2	673	**IYFENDK**
Антитело 409_11_2_v22 VH	674	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFNEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
S2X324_v22 CDRH2	675	**IYFNEDK**
Антитело 409_11_2_v23 VH	676	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYFNNDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v23 CDRH2	677	**IYFNNDK**
Антитело 409_11_2_v24 VH	678	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYEEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v24 CDRH2	679	**IYYEEDK**
Антитело 409_11_2_v25 VH	680	

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYENDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2_v25 CDRH2	681	**IYYENDK**
Антитело 409_11_2_v26 VH	682	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYNEDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
Антитело 409_11_2__v26 CDRH2	683	**IYYNEDK**
Антитело 409_11_2_v27 VH	684	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSVTTSG VGVGWIRQPPGKALEYLAL**IYYNNDK**RYSTS LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATY YCARHTIPSIFDYWGQGILVTVSS
S2X324_v27 CDRH2	685	**IYYNNDK**
Антитело 409_11_2 VL	686	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTAT**SSDVGNYN YVSWYQHHPGKAPKLMIYEVS**NRPSGVSNRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**SSYTSS SLL**FGGGTKLTVL
Антитело 409_11_2 CDRL1	687	**SSDVGNYNY**
Антитело 409_11_2 CDRL2	688	**EVS**
Антитело 409_11_2 CDRL3	689	**SSYTSSSLL**
Антитело 409_11_2 VH (nt)	690	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCT**GGGTTCTCAGTCACT ACTAGTGGAGTGGGT**GTGGGCTGGATCCG TCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTACCT TGCACTC**ATTTATTGGGATGATGATAAG**C GCTACAGTACATCTCTGAAGAGCAGGCTCA CTATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGG TGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTG TGGACACAGCCACATATTACTGT**GCACGCC ATACTATACCTTCGATCTTTGACTAC**TGG GGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
Антитело 409_11_2 VL (nt)	691	CAGCCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCT CCTGCACTGCAACC**AGCAGTGACGTTGGT AATTATAACTAT**GTCTCCTGGTACCAACAC CACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATT TAT**GAGGTCAGT**AATCGGCCCTCAGGGGTT TCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCA ACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCC AGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTATTGC**A GCTCATATACAAGCAGCAGTCTACTA**TTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
Антитело 409_11_3_v1 VH	692	EVQLVQSGAAVKKTGASVKVSCKAS**EYIFTE YY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGRT**HY AQKFQGRVTMTRDTSITTAYMELSSLRSDDT AVYYC**ACLAGEWGYCSTTSCKRGIDGMDV** WGQGTTVTVSS
Антитело 409_11_3_v1 CDRH1	693	**EYIFTEYY**
Антитело 409_11_3_v1 CDRH2	694	**INPNSGRT**
Антитело 409_11_3_v1 CDRH3	695	**ACLAGEWGYCSTTSCKRGIDGMDV**
Антитело 409_11_3_v1 VL	696	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS**QSLLHSN GYNY**LNWYLQKPGQSPQLLIY**LGS**NRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**MQ ALQTMYT**FGQGTKLEIR

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_3_v1 CDRL1	697	**QSLLHSNGYNY**
Антитело 409_11_3_v1 CDRL2	698	**LGS**
Антитело 409_11_3_v1 CDRL3	699	**MQALQTMYT**
Антитело 409_11_3_v1 VH (nt)	700	GAGGTGCAACTGGTGCAGTCTGGGGCTGCG GTGAAGAAGACTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GAATACATCTTCACC GAATACTAT**ATACACTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG G**ATCAACCCTAACAGTGGTCGCACA**CACT ATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCA TGACCAGGGACACGTCCATCACCACAGCCT ACATGGAGCTGAGTAGCCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGTGCCTTG CGGGTGAGTGGGGATATTGTAGTACGAC CAGCTGCAAAAGAGGGATTGACGGTATG GACGTC**TGGGGCCAAGGGACCACGGTCAC CGTCTCCTCA
Антитело 409_11_3_v1 VL (nt)	701	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCACTCTCCC TGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCA TCTCCTGCAGGTCTAGT**CAGAGCCTCCTGC ATAGTAATGGATACAACTAT**TTGAATTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAA CTCCTGATCTAT**TTGGGTTCT**AATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGT GGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGC**ATGCAAGCTCTACAAACTAT GTACACT**TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAGAC
S2D106-v1 mAb VH (nt-CO)	702	GAAGTGCAACTAGTGCAAAGTGGTGCAGAA GTGAAGAAGCCTGGCTCTTCTGTGAAAGTGT CTTGCAAGGCCTCTGGCGGCCCATTTTCCAG CTCTGCCATCTCCTGGGTCAGACAGGCTCCC GGCCAAGGACTGGAGTGGATGGGCGGAATC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		ATCCCTATGGTGGGCACCGCCAACTACGCCC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGC TGATGAGTCCACCTCTACAGCCTACATGGAA CTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCTG TGTACTACTGTGCTCGGGACTCTCGGTATTGC TCCGGCGGCAGCTGCTACTCCGTGTGGTTCG ACCCTTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGT GTCCAGC
Антитело 409_11_1_v2 VH (nt-CO)	703	GAAGTGCAACTAGTGCAAAGTGGTGCAGAA GTCAAGAAGCCAGGCTCCAGCGTTAAAGTGT CTTGCAAGGCCTCTGGCGGACCTTTCTCCTCC AGCGCCATCTCCTGGGTGCGGCAGGCTCCTG GCCAAGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCAT CCCCATCGTGGGCACCGCCAACTACGCCCAG AAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACAGCCG ACGAGTCTACCTCCACCGCTTATATGGAACT GTCTTCTCTGCGGTCCGAGGACACCGCTGTG TACTACTGTGCTAGAGATTCTAGATACTGCTC CGGCGGCAGCTGCTACTCCGTGTGGTTTGAC CCTTGGGGCCAGGGAACCCTGGTGACAGTGT CCTCT
Антитело 409_11_1_v3 VH (nt-CO)	704	GAAGTGCAACTAGTGCAAAGTGGTGCAGAA GTCAAGAAGCCTGGATCTTCTGTGAAAGTGT CCTGCAAGGCCTCTGGCGGACCATTTAGCTC CTCTGCCATCTCCTGGGTGCGGCAGGCTCCT GGCCAAGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATC ATCCCCATGGTGGGCACCGCCAACTACGCCC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGC TGACGAGTCCACCTCCACAGCCTACATGGAA CTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTG TGTACTACTGTGCTAGAGATTCTCGGTATTGC TCCGGCGGCTCTTGCTACTCCGTGTTCTTCGA CCCTTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTG

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		TCTAGC
Антитело 409_11_1_v4 VH (nt-CO)	705	GAAGTGCAACTAGTGCAAAGTGGTGCAGAA GTCAAGAAGCCTGGCTCCTCTGTGAAAGTGT CCTGCAAGGCCTCTGGCGGCCCATTTAGCAG CTCTGCCATCTCCTGGGTGCGGCAGGCTCCT GGACAAGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATC ATCCCCATCGTGGGCACAGCTAACTACGCCC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGC CGACGAGTCCACATCTACCGCCTACATGGAA CTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCTG TGTACTACTGTGCTAGAGATTCTCGGTATTGC TCCGGCGGATCTTGCTACTCCGTGTTCTTCGA CCCTTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTG TCTAGC
Антитело 409_11_2_v1 VH (nt - CO)	706	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCT CTGGAGTCGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCAGGCAAGGCCCTGGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTGGGACGACGATAAACGGTATAGCA CTAGCCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGATACATCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v2 VH (nt-CO)	707	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCT CCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCAGACAGCC TCCAGGCAAGGCCCTCGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTTCGATGATGACAAGCGGTATAGCA CCTCTCTGAAATCTCGGCTGACAATCACCAA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		GGACACATCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v3 VH (nt - CO)	708	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTAGCGGCTTCTCCGTGACCACCT CTGGAGTCGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAAGCTCTGGAGTACCTGGCCCTG ATCTACTACGACGATGACAAGCGGTATAGCA CATCTCTGAAGTCCAGACTGACCATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCAGTGGATACAGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v4 VH (nt-CO)	709	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAACCAACACAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTAGCGGCTTCTCCGTGACCACCT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCAGACAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATATCTCGCTCTG ATCTACTGGGAGGACGACAAGCGGTACTCCA CCAGCCTGAAGTCTCGGCTGACCATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACAGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v5 VH (nt - CO)	710	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAGCCTACACAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCA GCGGCGTGGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		TCCAGGAAAAGCTCTCGAGTACCTGGCCCTG ATCTACTGGAACGACGACAAGCGGTACTCCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCAG CATCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v6 VH (nt-CO)	711	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTAGCGGCTTCTCCGTGACCACAT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCAGACAGCC TCCAGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTGGGACGAGGACAAGCGGTATTCCA CCTCTCTGAAATCTCGGCTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v7 VH (nt - CO)	712	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCA GCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTCGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTGGGACAACGACAAGCGGTATAGCA CTTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACAGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v8	713	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
VH (nt - CO)		TCGTGAAGCCTACACAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCA GCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCAGACAGC CTCCAGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCT GATCTACTTCGAGGACGACAAGCGGTATTCC ACCTCTCTGAAATCTCGGCTGACAATCACCA AGGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGAC CATGACCAACATGGATCCTGTGGATACCGCT ACCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCT CCATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCT GGTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v9 VH (nt - CO)	714	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTCTCCGGCTTTTCTGTGACCACCT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTCGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTTCAACGACGACAAGCGGTATAGCA CTAGCCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGATACATCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v10 VH (nt - CO)	715	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTCAC ATGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACTA GCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAACC ACCTGGCAAAGCTCTGGAATACCTGGCCCTG ATCTACTACGAGGACGACAAGCGGTATTCTA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACCATCACCAA GGATACATCCAAGAACCAGGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v11 VH (nt - CO)	716	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACAT CTGGAGTGGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCC TCCAGGCAAGGCCCTCGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTACAACGACGACAAGCGGTATTCCA CCTCTCTGAAAAGCCGGCTGACTATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACAGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v12 VH (nt - CO)	717	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACAACTA GCGGAGTCGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTTCGATGAGGACAAGCGGTATAGCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v13 VH (nt - CO)	718	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCA GCGGCGTCGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCAGGAAAAGCTCTGGAGTACCTGGCCCTG ATCTACTTCGACAACGACAAGCGGTATTCTA CTTCTCTGAAGTCCAGACTGACCATCACCAA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACAATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v14 VH (nt - CO)	719	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC ATGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCA GCGGAGTCGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCC TCCAGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTACGACGAGGACAAGCGGTATTCCA CCTCTCTGAAATCTCGGCTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGATCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v15 VH (nt - CO)	720	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAGCCCACACAGACCCTGACACTGAC CTGCACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCT CCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCAGACAGCC TCCAGGCAAAGCTCTCGAGTACCTGGCCCTG ATCTACTACGACAACGACAAGCGGTACTCCA CCTCTCTGAAGTCTCGGCTGACTATCACCAA GGATACAAGCAAGAACCAAGTGGTGCTGAC CATGACCAACATGGATCCTGTGGACACCGCT ACCTACTATTGTGCCAGACACACCATCCCTTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v16 VH (nt - CO)	721	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACACAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACAA GCGGAGTCGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		TCCAGGCAAAGCTCTGGAATACCTGGCCCTG ATCTACTGGGAGGAGGACAAGCGGTATTCCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACTATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC TATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v17 VH (nt - CO)	722	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTAGCGGCTTCTCCGTGACCACCT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTGGGAGAACGACAAGCGGTATAGCA CATCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACTTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v18 VH (nt - CO)	723	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTCAAACCAACTCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCCGGCTTCTCCGTGACCACAT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTGGAACGAGGACAAGCGGTATAGCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC TATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCAGC
Антитело	724	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
409_11_2_v19 VH (nt - CO)		TGGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCT CTGGAGTGGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCAGGCAAGGCCCTCGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTGGAACAACGACAAGCGGTATAGCA CATCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA AGATACCTCCAAGAATCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v20 VH (nt - CO)	725	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACAA GCGGAGTGGGCGTGGGCTGGATCAGACAGC CTCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCT GATCTACTTCGAGGAGGACAAGCGGTATTCC ACCTCTCTGAAGTCTCGGCTCACAATCACCA AGGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGAC CATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCT ACCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCT CCATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCT GGTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v21 VH (nt - CO)	726	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTAGCGGCTTCTCCGTGACTACAT CTGGCGTGGGAGTCGGCTGGATCCGGCAGCC TCCAGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTTCGAGAACGACAAGCGGTATAGCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA AGATACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCTCT
Антитело 409_11_2_v22 VH (nt - CO)	727	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTCTCCGGCTTTTCTGTGACCACAT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTTCAACGAGGACAAGCGGTATAGCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTG GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCTGTGG ATACTGCTACCTACTACTGCGCCAGACACAC CATCCCCTCCATCTTCGACTACTGGGGCCAG GGCATCCTGGTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v23 VH (nt - CO)	728	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACTACCT CTGGAGTCGGCGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTTCAACAACGACAAGCGGTATAGCA CATCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAATCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v24 VH (nt - CO)	729	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAACCAACCCAGACCCTGACACTCAC ATGTACTTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACAA GCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTACGAGGAGGACAAGCGGTATTCTA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACCATCACCAA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v25 VH (nt - CO)	730	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTCAAACCAACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTCTCCGGCTTTTCTGTGACTACAT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCTGGCAAGGCCCTGGAATACCTGGCTCTG ATCTACTACGAGAACGACAAGCGGTATTCCA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCAG CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTGACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v26 VH (nt - CO)	731	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACTACAA GCGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC TCCAGGCAAAGCTCTGGAATACCTGGCCCTG ATCTACTACAACGAGGACAAGCGGTATTCTA CCTCTCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGACACCTCCAAGAACCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGATACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело 409_11_2_v27 VH (nt - CO)	732	CAAATCACTCTAAAGGAAAGTGGTCCAACTC TGGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGAC CTGTACCTTTTCTGGCTTCTCCGTGACCACCT CTGGCGTGGGAGTGGGCTGGATCCGGCAGCC

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
		TCCAGGCAAGGCCCTCGAGTACCTGGCTCTG ATCTACTACAACAACGACAAGCGGTATTCTA CTAGCCTGAAGTCCAGACTGACAATCACCAA GGATACATCCAAAAATCAAGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCTGTGGACACCGCTA CCTACTACTGCGCCAGACACACCATCCCCTC CATCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCATCCTG GTCACCGTGTCCAGC
Антитело S2D106-v1.1 VH (nt)	733	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCCCCTTCAG CAGCTCTGCT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG **GGATCATCCCTATGGTAGGTACAGCA**AAC TATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA TTCGCGCTATTGTAGTGGTGGTAGCTGC TACTCCGTCTGGTTCGACCCC**TGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
Антитело 409_11_1_v2 VH (nt)	734	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCCCCTTCAG CAGCTCTGCT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG **GGATCATCCCTATAGTAGGTACAGCA**AAC TATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA TTCGCGCTATTGTAGTGGTGGTAGCTGC TACTCCGTCTGGTTCGACCCC**TGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_1_v3 VH (nt)	735	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCCCCTTCAG CAGCTCTGCT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG GG**ATCATCCCTATGGTAGGTACAGCA**AAC TATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA TTCGCGCTATTGTAGTGGTGGTAGCTGC TACTCCGTCTTCTTCGACCCC**TGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
Антитело 409_11_1_v4 VH (nt)	736	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCTTCT**GGAGGCCCCTTCAG CAGCTCTGCT**ATCAGCTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAG GG**ATCATCCCTATAGTAGGTACAGCA**AAC TATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCC TACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGA TTCGCGCTATTGTAGTGGTGGTAGCTGC TACTCCGTCTTCTTCGACCCC**TGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
Антитело S2E12-v1.1 VL (nt)	737	GATATTGTGTTGACGCAGACTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAG CAGCAGTTAC**TTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT AT**GGTGCATCC**AGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT **CAGCAGTATGTTGGCTTAACAGGGTGGA CG**TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_4_v2 VL (aa)	738	DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY**LAWYQQKPGQAPRALIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYVGLTGWT**FGQGTKVEIK
Антитело 409_11_4_v2 VL (nt)	739	GATATTGTGTTGACGCAGACTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAGCAGCAGTTAC**TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG**GCC**CTCATCTAT**GGTGCATCC**AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT**CAGCAGTATGTTGGCTTAACAGGGTGGACG**TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
Антитело 409_3_1_v2 VH (aa)	740	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTGYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**NFAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS
Антитело 409_3_1_v3 VH (aa)	741	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTGYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**NFAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSDDTAVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS
Антитело 409_3_1_v4 VH (aa)	742	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTGYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**NFAQKFQGRVTMTRATSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS
Антитело 409_3_1_v5 VH (aa)	743	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTGYY**IHWVRQAPGQGLEWMGW**INPNSGGT**NFAQKFQGRVTMTRDTSFSTAYMELSRLRSDDTAVYYC**ASSGYLGYYYYGMDV**WGQGTTVTVSS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_4_v3 VL (aa)	744	DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVS SSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**Q QYVGLTGFT**FGQGTKVEIK
Антитело 409_11_4_v3 CDRL3 (aa)	745	**QQYVGLTGFT**
Антитело 409_11_4_v4 VL (aa)	746	DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVS SSY**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**Q QYVGLTGYT**FGQGTKVEIK
Антитело 409_11_4_v4 CDRL3 (aa)	747	**QQYVGLTGYT**
Антитело 409_11_4_v5 VH (aa)	748	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGF **IVVGSGNT**NYAQKFHERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY CSGGSCSDGFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v6 VH (aa)	749	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGY **IVVGSGNT**NYAQKFHERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY CSGGSCSDGFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v7 VH (aa)	750	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGW **IVVGSGNT**NYAQKFH ERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY CSGGSCSDAFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v7 CDRH3 и N-концевой Ala-Ser (aa)	751	**ASPYCSGGSCSDAFDI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_4_v8 VH (aa)	752	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGW **IVVGSGNT**NYAQKFHERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY** **SSGGSSSDGFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v8 CDRH3 и N-концевой Ala-Ser (aa)	753	**ASPYSSGGSSSDGFDI**
Антитело 409_11_4_v9 VH (aa)	754	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFT SSA**VQWVRQARGQRLEWVGW **IVVGSGNT**NYAQKFHERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY** **PSGGSPSDGFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v9 CDRH3 и N-концевой Ala-Ser (aa)	755	**ASPYPSGGSPSDGFDI**
Антитело 409_11_4_v10 VH (aa)	756	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGW **IVVGSGNT**NYAQKFHERVTITRDMSTSTA MELSSLRSEDTAVYYCAS**PY** **ASGGSASDGFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v10 CDRH3 и N-концевой Ala-Ser (aa)	757	**ASPYASGGSASDGFDI**
Антитело 409_11_4_v11 VH (aa)	758	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGF **IVVGSGNT**NYAQKFH ERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY** **CSGGSCSEGFDI**WGQGTMVTVSS

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Антитело 409_11_4_v12 VH (aa)	759	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS **GFTFTSSA**VQWVRQARGQRLEWVGW **IVVGSGNT**NYAQKFHERVTITRDMS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS**PY CSGGSCSEGFDI**WGQGTMVTVSS
Антитело 409_11_4_v12 CDRH3 и N-концевой Ala-Ser (aa)	760	**ASPYCSGGSCSEGFDI**
Антитело 409_11_4_v13 VH (aa)	761	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS**GFTFTS SA**VQWVRQARGQRLEWVGA**IVVGSGNT**NY AQKFHERVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAS**PYCSGGSCSDGFDI**WGQGTMVTVS S
Антитело 409_11_1_v5 VH (aa)	762	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGPFSS SA**ISWVRQAPGQGLEWMGG**IIPMVGTA**NYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**ARDSRYASGGSAYSVWFDP**WGQGTLV TVSS
Антитело 409_11_1_v5 CDRH3 (aa)	763	**ARDSRYASGGSAYSVWFDP**
Антитело 409_11_1_v6 VH (aa)	764	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGPFSS SA**ISWVRQAPGQGLEWMGG**IIPMVGTA**NYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYC**ARDSRYSSGGSSYSVWFDP**WGQGTLVT VSS
Антитело 409_11_1_v6 CDRH3 (aa)	765	**ARDSRYSSGGSSYSVWFDP**
SARS-CoV-2 S2E12-v1 mAb CDRH3 (IMGT) (aa)	766	**PYCSGGSCSDGFDI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
Тяжелая цепь SARS-CoV-2 S2E12-v1 (MLNS)	767	QVQLVQSGPEVKKPGTSVRVSCKAS**GFTFTS SA**VQWVRQARGQRLEWVGW**IVVGSGNT**NY AQKFHERVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAS**PYCSGGSCSDGFDI**WGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPGK
Легкая цепь VL SARS-CoV-2 409_11_4_v2	768	DIVLTQTPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSSY** LAWYQQKPGQAPRALIY**GAS**SRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYVGL TGWT**FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SARS-CoV-2 409_11_4_v7 CDRH3 (IMGT) (aa)	769	**PYCSGGSCSDAFDI**
SARS-CoV-2 409_11_4_v8 CDRH3 (IMGT) (aa)	770	**PYSSGGSSSDGFDI**
SARS-CoV-2 409_11_4_v9 CDRH3 (IMGT) (aa)	771	**PYPSGGSPSDGFDI**
SARS-CoV-2 409_11_4_v10 CDRH3 (IMGT) (aa)	772	**PYASGGSASDGFDI**
SARS-CoV-2 409_11_4_v11 и 409_11_4_v12 CDRH3	773	**PYCSGGSCSEGFDI**

Описание последовательности	SEQ ID NO.	Последовательность
(IMGT) (aa)		

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Человеческие антитела, связывающие белок-шип SARS-CoV-2

Моноклональные антитела выделяли у пациентов-людей, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2. Вкратце, В-клетки памяти, иммортализованные с помощью ВЭБ (вирус Эпштейна-Барр), сортировали на основе связывания с полным эктодоменом белка-шипа SARS-CoV-2 в тримерной префузионной конформации. Фрагмент биотина присоединяли к С-концу белка-шипа, а биотинилированный шип связывали с флуоресцентным стрептавидином (флуорофор AF647) и использовали для окрашивания В-клеток, которые затем сортировали по связыванию с тримерным префузионным белком-шипом на основе флуоресценции. Моноклональные антитела, идентифицированные этим способом, рекомбинантно экспрессировали в клетках ExpiCHO, временно котрансфицированных плазмидами, экспрессирующими тяжелую и легкую цепи.

Пример 2

Связывание антител с RBD SARS-CoV-1 и RBD SARS-CoV-2

Связывание моноклональных антител, выделенных от пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, с RBD белка-шипа SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 оценивали с использованием иммуноферментных анализов (ELISA).

Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали RBD SARS-CoV-2 (произведенным в лаборатории; остатки 331-550 шипа от BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, номер доступа MN908947) или RBD SARS-CoV (также описанным в настоящем документе как SARS-CoV-1) (Sino Biological). Лунки промывали и блокировали PBS+1%BSA (бычий сывороточный альбумин) в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем инкубировали с серийно разведенными рекомбинантными моноклональными антителами в течение 1 часа при комнатной температуре. Связанные антитела обнаруживали путем инкубации конъюгированных с щелочной фосфатазой козьих антител против IgG человека (Southern Biotechnology: 2040-04) в течение 1 часа при комнатной температуре и проявляли с помощью 1 мг/мл п-нитрофенилфосфатного субстрата в 0,1 М глициновом буфере (pH 10,4) в течение 30 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность (OD) измеряли при длине волны 405 нм в считывающем устройстве ELISA

(спектрофотометр Powerwave 340/96, BioTek).

Результаты анализа ELISA показаны на фигурах 1A-1D. На каждой фигуре связывание с RBD SARS-CoV-2 показано на верхней панели, а связывание с RBD SARS-CoV-1 показано на нижней панели. Рассчитанные значения EC50 (в нг/мл) показаны в полях на правой стороне фигур и в таблице 3.

Таблица 3. Связывание (EC50 нг/мл) антител с RBD SARS (ELISA)

Антитело	EC50: RBD SARS-CoV-2	EC50: RBD SARS-CoV-1
S2X11	18,70	-
S2X14	26,57	-
S2X16	17,02	-
S2X19	19,44	-
S2X21	20,38	-
S2X25	25,69	-
S2X28	-	-
S2X30	37,94	-
S2X33	34,01	-
S2X35	48,26	84,64
S2X41	20,01	-
S2X42	23,45	26,08
S2X47	92,02	-
S2X52	14,18	-
S2X55	13,75	-
S2X56	12,73	-
S2X58	22,91	-
S2X59	12,56	-
S2X67	17,91	-
S2X71	11,53	-
S2X73	12,03	-
S2X76	11,73	-
S2X78	14,34	-

Дальнейшие анализы с использованием той же процедуры проводили с дополнительными антителами. Результаты показаны на фигурах 8A и 8B. На каждой из

этих фигур связывание с RBD SARS-CoV-2 показано на левой панели и связывание с RBD SARS-CoV-1 показано на правой панели. Рассчитанные значения EC50 (в нг/мл) показаны в полях на правой стороне каждой панели.

Такие же процедуры проводили с другими антителами. Результаты показаны на фигурах 10A-10E. На каждой из этих фигур связывание с RBD SARS-CoV-2 показано на верхней панели, а связывание с SARSRBD SARS-CoV-1 показано на нижней панели. Рассчитанные значения EC50 (в нг/мл), где доступны, показаны в полях на правой стороне каждой панели. В этом анализе антитело S2E12 (аминокислотная последовательность VH SEQ ID NO: 399; аминокислотная последовательность VL SEQ ID NO: 403) связывало RBD SARS-CoV-2 с EC50 43,40 нг/мл.

Связывание дополнительных антител с RBD SARS-CoV-2 определяли аналогичными методами. Результаты показаны на фигурах 22A и 22B. Рассчитанные значения EC50 показаны в полях справа от каждого графика.

Пример 3

Связывание антител с белками-шипами SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 и RBD SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2

Связывание некоторых моноклональных антител человека, выделенных от пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2, с белком-шипом SARS-CoV-2 и с RBD белка-шипа SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 оценивали с помощью иммуноферментных анализов (ELISA).

Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали субъединичным S1 белком-шипом SARS-CoV (Sino Biological), RBD SARS-CoV-2 (произведенным в лаборатории; остатки 331-550 шипа из BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, номер доступа MN908947) или RBD SARS-CoV (Sino Biological). Лунки промывали и блокировали PBS+1%BSA в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем инкубировали с серийно разведенными рекомбинантными моноклональными антителами в течение 1 часа при комнатной температуре. Связанные антитела обнаруживали путем инкубации конъюгированных с щелочной фосфатазой козьих антител против IgG человека (Southern Biotechnology: 2040-04) в течение 1 часа при комнатной температуре и проявляли с помощью 1 мг/мл п-нитрофенилфосфатного субстрата в 0,1 М глициновом буфере (pH 10,4) в течение 30 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность (OD) измеряли при длине волны 405 нм в считывающем устройстве ELISA (спектрофотометр Powerwave 340/96, BioTek).

Результаты анализа ELISA показаны на фигурах 4A-4N. Рассчитанные значения EC50 (в нг/мл) показаны в полях на правой стороне каждой фигуры.

Связывание дополнительных моноклональных антител с белком-шипом SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 и с RBD белка-шипа SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 оценивали с использованием аналогичных методов. Результаты показаны на фигурах 18A-18E. Рассчитанные значения EC50 (нг/мл) показаны в полях на правой стороне каждой фигуры.

Связывание дополнительных моноклональных антител с белком-шипом SARS-CoV-1, RBD шипа SARS-CoV-1 и RBD шипа SARS-CoV-2 определяли аналогичными методами. Результаты показаны на фигурах 20A, 20B, 21A и 21B. Поля справа от графиков показывают рассчитанные значения EC50 (нг/мл).

Пример 4

Конкурентное связывание антител и ACE2 человека за связывание RBD

Конкурентное связывание рекомбинантных моноклональных антител и ACE2 человека с RBD измеряли с помощью конкурентного ELISA. Рекомбинантные антитела получали с использованием моноклональных антител, выделенных у пациентов, которые выздоровели от инфекции SARS-CoV-2.

Вкратце, планшеты ELISA покрывали рекомбинантным ACE2 человека (произведенным в лаборатории). Покрытие проводили с ACE2 при 2 мкг/мл в PBS. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4 °C и блокировали с помощью блокатора казеина (1% казеин от Thermofisher) в течение 1 часа при комнатной температуре. Серийные разведения моноклональных антител инкубировали с RBD SARS-CoV-2 при 20 нг/мл (RBD, слитый с Fc мыши, из Sino Biological) в течение 30 минут при 37 °C, а затем переносили на планшеты, покрытые ACE2, для дополнительной инкубации при комнатной температуре. Планшеты промывали, и связывание RBD с ACE2 обнаруживали с использованием поликлонального козьего антитела против Fc-AP мыши (Southern Biotech). После дополнительной промывки добавляли субстрат для AP (щелочная фосфатаза) pNPP (п-нитрофенилфосфат, Sigma) и планшеты инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре перед измерением оптической плотности при 405 нм с помощью спектрофотометра (Powerwave340 Biotek). Результаты показаны на фигуре 2.

Дальнейшие анализы проводили с использованием аналогичных методов для дополнительных моноклональных антител. Результаты показаны на фигурах 13A, 13B, 23A и 23B. На этих фигурах рассчитанные значения IC50 показаны справа от каждого графика.

Пример 5

Нейтрализация MLV, псевдотипированного SARS-CoV-2, рекомбинантными моноклональными антителами человека

Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, выздоровевших от инфекции

SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2.

Вкратце, использовали вирус мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированный белком-шипом SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp). Клетки VeroE6 использовали в качестве клеток-мишеней и высевали за один день до добавления вируса и антител. SARS-CoV-2pp активировали трипсином TPCK в концентрации 10 мкг/мл. Активированный SARS-CoV-2pp добавляли к серии разведений антител и инкубировали в течение 48 часов. Начальная концентрация антител составляла 5 мкг/мл на антитело, 3-кратное разведение. Люминесценцию измеряли после аспирации супернатанта клеточной культуры и добавления субстрата Bio-Glo (Promega).

Результаты показаны на фигурах 3A-3F. Рассчитанные значения IC50, в нг/мл, показаны справа от каждой из этих фигур. В таблице 4 приведены рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 в нг/мл.

Таблица 4. Нейтрализация в отношении MLV, псевдотипированного белком SARS-CoV-2

	нг/мл		
Антитело	IC50	IC80	IC90
S2X47	3	12	25
S2X16	6	22	46
S2X56	8	38	94
S2X55	11	31	57
S2X30	15	31	46
S2X58	19	40	62
S2X76	11	37	74
S2X71	12	48	109
S2X11	28	64	103
S2X28*	13	573	5185
S2X19	22	80	169
S2X14	39	127	255
S2X52	37	134	284
S2X41	41	140	285
S2X78	29	122	285
S2X21	42	138	279

S2X35	92	320	661
S2X33	35	412	1734
S2X25	79	532	1624
S2X73	41	229	628
S2X59	52	234	563
S2X67	45	225	573
S2X42	--	--	--

Дополнительные моноклональные антитела, выделенные у пациентов, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2, с использованием той же процедуры. Результаты показаны на фигурах 5A-5D и фигурах 7A-7D. Антитело, отмеченное как «S2H58» на фигуре 7D, содержит аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 228, и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 238. Рассчитанные значения EC50 для антител на фигурах 5A-5D показаны в поле справа от каждой фигуры. Рассчитанные значения EC50 и EC90 для антител на фигурах 7A-7D показаны в таблице 5.

Таблица 5. Нейтрализация в отношении MLV, псевдотипированного белком SARS-CoV-2

Антитело	EC50 (нг/мл)	EC90 (нг/мл)
SN12	37,22	79,099
S2N19	98,71	516,291
S2N22	36,19	58,835
S2N24	65,53	167,841
S2N25	39,22	88,528
S2N27	55,97	129,421
S2N28	32,72	174,533
S2N41	0,1125	-
S2X11	50,77	245,392
S2X71	19,09	174,137
S2X76	33,19	67,599
S2H58	9,653	54,544

Антитело	EC50 (нг/мл)	EC90 (нг/мл)
SN12	37,22	79,099
S2H67	60,12	221,856
S309	727,2	1472,870

Дополнительные моноклональные антитела, выделенные у пациентов, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2, с использованием той же процедуры. Результаты показаны на фигурах 9A-9F. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 показаны под графиком на каждой фигуре. Антитело S2E12, показанное на Фигуре 9E, содержит аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 399 (CDRH1-H3 SEQ ID NO: 400, 401 и 766, соответственно) и аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 403 (CDRL1-CDRL3 SEQ ID NO: 404-406, соответственно).

Нейтрализацию инфекции другими антителами анализировали с использованием аналогичных методов. Результаты показаны на фигурах 11A-11D. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 показаны справа от каждой фигуры.

Другие антитела тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2, с использованием аналогичных методов. Результаты показаны на фигурах 17A-17C. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 показаны под каждым графиком.

Другие антитела тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса, псевдотипированного SARS-CoV-2, с использованием аналогичных методов. Результаты показаны на фигурах 19A-19E. Рассчитанные значения IC50, IC80 и IC90 показаны на графике справа на каждой фигуре.

Пример 6

Нейтрализация живого SARS-CoV-2 антителами

Моноклональные антитела, выделенные у пациентов, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении живого вируса SARS-CoV-2.

Вкратце, клетки Vero E6, культивированные в DMEM с добавлением 10% FBS (VWR) и 1× пенициллина/стрептомицина (Thermo Fisher Scientific), высевали в белые 96-луночные планшеты по 20000 клеток/лунку и прикрепляли в течение ночи. Серийные разведения моноклональных антител 1:4 инкубировали с 200 pfu SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020, пассаж 3, пассированный в клетках Vero E6) в течение 30 минут при

37 °C в помещении BSL-3. Супернатант клеток удаляли и добавляли смесь вирус-антитело к клеткам. Через 24 часа после инфицирования клетки фиксировали 4% параформальдегидом в течение 30 минут, затем два раза промывали PBS (pH 7,4) и пермеабилизировали 0,25% Triton X-100 в PBS в течение 30 минут. После блокирования в 5% сухом молоке/PBS в течение 30 минут клетки инкубировали с первичным антителом, нацеленным на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 (Sino Biological, кат. 40143-R001), при разведении 1:2000 в течение 1 часа. После промывки и инкубации с вторичным антителом, меченным Alexa647, смешанным с 1 мкг/мл Hoechst33342, в течение 1 часа, планшеты визуализировали на автоматизированном считывателе изображений клеток (Cytation 5, Biotek), и нуклеокапсид-положительные клетки подсчитывали с использованием программного обеспечения, поставляемого производителем. Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad Prism 8.0).

Результаты показаны на фигурах 6A и 6B, а также в таблицах 6 и 7 (значения EC50 и EC90, нг/мл). Рассчитанные значения IC50 (нг/мл) приведены в таблице 8.

Таблица 6.

X (Интерполированный)	S309-v2 LS (введенный)	S2X71 (введенный)	S2X30 (введенный)	S2X56 (введенный)	S2X76 (введенный)	S2X16 (введенный)	S2X35 (введенный)	S2X28 (введенный)	S2X55 (введенный)	S2X11 (введенный)
287,351	90,000									
81,753	50,000									
37,711		90,000								
7,417		50,000								
24,483			90,000							
6,720			50,000							
72,423				90,000						
15,551				50,000						
18,972					90,000					
5,243					50,000					
34,097						90,000				
7,570						50,000				
376,690							90,000			
94,413							50,000			
53,786								90,000		

X (Интерполированный)	S309-v2 LS (введенный)	S2X71 (введенный)	S2X30 (введенный)	S2X56 (введенный)	S2X76 (введенный)	S2X16 (введенный)	S2X35 (введенный)	S2X28 (введенный)	S2X55 (введенный)	S2X11 (введенный)
7,373								50,000		
29,826									90,000	
11,470									50,000	
19,539										90,000
6,693										50,000

Таблица 7.

X (Интерполированный)	S309-v2 LS (введенный)	S2X71 (введенный)	S2X30 (введенный)	S2X56 (введенный)	S2X58 (введенный)	S2X76 (введенный)	S2X16 (введенный)	S2X35 (введенный)	S2X28 (введенный)	S2X55 (введенный)	S2X11 (введенный)
452,707	90,000										
199,976	50,000										
110,659		90,000									
24,449		50,000									
351,094			90,000								
132,514			50,000								
364,145				90,000							
95,154				50,000							
228,754					90,000						
58,650					50,000						
108,265						90,000					
34,773						50,000					
156,012							90,000				
36,085							50,000				
840,691								90,000			
243,758								50,000			
159,046									90,000		
35,974									50,000		
101,959										90,000	

X (Интерполированный)	S309-v2 LS (введенный)	S2X71 (введенный)	S2X30 (введенный)	S2X56 (введенный)	S2X58 (введенный)	S2X76 (введенный)	S2X16 (введенный)	S2X35 (введенный)	S2X28 (введенный)	S2X55 (введенный)	S2X11 (введенный)
34,220										50,000	
86,467											90,000
23,224											50,000

Таблица 8.

Антитело	IC50 Эсперимент 1	IC90 Эсперимент 1	IC50 Эксперимент 2	IC90 Эксперимент 2
S309-v2 LS	81,75	297	201,8	452
S2X71	7,417	32	24,59	110
S2X30	6,720	24	134,4	351
S2X56	15,49	72	94,92	364
S2X58	-	-	58,09	228
S2X76	5,243	19	34,56	108
S2X16	7,512	34	35,55	156
S2X35	94,41	377	237,4	840
S2X28	7,140	54	35,75	159
S2X55	11,44	30	35,48	102
S2X11	6,679	20	22,53	86

Двадцать два дополнительных антитела, наряду со сравнительным антителом S309-v2 (VH, как представлено в SEQ ID NO: 342, VL, как представлено в SEQ ID NO: 346 (CDRH1-H3 и L1-L3, как представлено в SEQ ID NO: 343-345 и 347-349, соответственно)), тестировали в анализах нейтрализации в отношении живого вируса SARS-CoV-2 с использованием аналогичных методов. Результаты показаны на фигурах 16A-16D. S2H58-v2 содержит аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 228, и аминокислотную последовательность VL (легкая цепь каппа), представленную в SEQ ID NO: 238. S2E12 содержит аминокислотную последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 399 (CDRH1-H3, представленные в SEQ ID NO: 400, 401 и 766, соответственно), и аминокислотную последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 403 (CDRL1-L3, представленные в SEQ ID NO: 404-406, соответственно). Рассчитанные значения IC50 (нг/мл) приведены в таблицах 9-12. Рассчитанные значения

EC50 и EC90 (нг/мл) приведены в таблицах 13-16.

Таблица 9.

Антитело	IC50
S309-v2	123,8
S2N22	13,58
S2N12	23,68
S2N28	17,59
S2N25	13,64
S2H58-v2	6,337

Таблица 10.

Антитело	IC50
S309-v2	145,7
S2E9	24,93
S2E6	13,52
S2E13	около 14,02
S2K4	26,36
S2E14	8,300
S2E7	24,43
S2E12	5,409

Таблица 11.

Антитело	IC50
S309-v2	146,0
S2H37	48,67
S2H73	12,72
S2H40	18,63
S2H70	52,69
S2H71	5,580

Таблица 12.

Антитело	IC50
S309-v2	173,7

Антитело	IC50
S2X30	11,42
S2H58-v1	8,362
S2H66	633,0
S2H62	24,17
S2H30	28,80

Таблица 13.

Антитело	EC50	EC90
S309-v2	126	438
S2N22	13	46
S2N12	25	77
S2N28	18	44
S2N25	13	49
S2H58-v2	6	19

Таблица 14.

Антитело	EC50	EC90
S309-v2	145	342
S2E6	16	70
S2E9	25	66
S2E13	14	17
S2K4	13	49
S2E14	9	41
S2E12	5	16

Таблица 15.

Антитело	EC50	EC90
S309-v2 (с мутациями Fc M428L и N434S)	151	461
S2H37	49	169
S2H73	13	65
S2H40	20	65
S2H70	52	234

S2H71	6	20

Таблица 16.

Антитело	EC50	EC90
S309-v2 (с мутациями Fc M428L и N434S)	174	588
S2X30	12	34
S2H58	8	23
S2H66	584	5000
S2H62	24	82
S2H30	27	121

Анализы нейтрализации проводили с использованием дополнительных моноклональных антител с использованием аналогичных методов. Результаты показаны на фигурах 25A и 25B. На фигуре 25A показаны результаты для четырех антител, а также сравнительных антител S309 N55Q LS и S2X193. S309 N55Q LS (также упоминаемый в настоящем документе как S309-v2) содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 342, и последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 346, и содержит мутации M428L и N434S в Fc-области. На фигуре 25B показаны результаты для антител S2X129 и S2X132, а также четырех сравнительных антител. IC50 и интерполированные значения EC50 и EC90 (нг/мл) показаны в таблице 17.

Таблица 17.

Антитело	IC50	EC50	EC90
S309 N55Q_MLNS (2 измерения)	268,4; 205,4	256; 194	635; 634
S2X127	17,18	17	54
S2X129 (2 измерения)	5,379; 4,104	5; 4	12; 12
S2X132 (2 измерения)	16,50; 9,265	16; 9	38; 24
S2X190	24,18	23	64
S2X193	26,69	26	61
S2X195	17,85	17	47
S2X219	20,63	20	69
S2X246	7,894	8	22

Нейтрализацию другими антителами (выраженные в виде рекомбинантного IgG1 с

Fc дикого типа или Fc, модифицированным M428L/N434S («LS»)), оценивали с использованием псевдовируса VSV-luc(spike D19). Графики показаны на фигуре 26; значения IC50 и интерполированные значения EC50 и EC90 (нг/мл) показаны в таблице 18.

Таблица 18.

Антитело	IC50	EC50	EC90
S309 (wt)	25,69	25,8	121
S2E12-LS	1,401	1,4	11,9
S2M11-v1-LS	0,9143	1,1	14,4
S2D106-LS	3,376	3,6	15,4
409_11_3_v1-LS	4,085	5,3	40,9
S2X227-v2-LS	4,446	5,3	27,5
409_11_2_v1-LS	2,327	2,4	9,3

Эти антитела также тестировали в отношении нейтрализации живого SARS-CoV-2. Графики показаны на фигуре 27; данные получены из трех повторностей лунок SARS-CoV-2-luc, MOI 0,1, 6 ч инфекции. IC50 и интерполированные значения EC50 и EC90 (нг/мл) показаны в таблице 19.

Таблица 19.

Антитело	IC50	EC50	EC90
S2E12-LS	4,844	5	30
S2M11-v1-LS	3,214	4	11
S2D106-LS	4,485	6	22
409_11_3_v1-LS	8,233	10	39
S2X227-v2-LS	7,061	10	44
409_11_2_v1-LS	5,073	5	20
S309	84,30	79	289

Пример 7

Получение вариантов антител S2X16, S2X30, S2X35 и S2X47

Рекомбинантные антитела IgG1 получали с использованием последовательностей VH и VL антител S2X16, S2X30, S2X35 и S2X47 или их сконструированных вариантов. Комбинации получали, как указано в Таблице 20. Каждое из антител получали путем

временной трансфекции и экспрессии плазмидного вектора, кодирующего рекомбинантное антитело в клетках HD 293F (GenScript). Клетки собирали на 4 день, и экспрессию IgG подтверждали с помощью вестерн-блоттинга и анализа титра белка A.

Таблица 20.

Антитело	VH (WT/Вариант)	VH аминокислота SEQ ID NO:	VL (WT/Вариант)	VL аминокислота SEQ ID NO:
S2X16-11	WT	22	WT	26
S2X16-21	W50F	150	WT	26
S2X16-12	WT	22	N33Q	154
S2X13-23	W50F	150	G34A	157
S2X30-11	WT	42	WT	46
S2X30-21	D112E	163	WT	46
S2X30-12	WT	42	W94F	168
S2X35-11	WT	129	WT	133
S2X35-21	W50F	173	WT	133
S2X35-31	W109F	175	WT	133
S2X35-41	W50F-W109F-I110A	178	WT	133
S2X47-11	WT	52	WT	56
S2X47-21	W111F	186	WT	56
S2X47-12	WT	52	W92F-W99F	194
S2X47-33	W36F	189	W92F	196
S2X47-42	W36F-W111F	191	W92F-W99F	194

Пример 8

Варианты антител S2H58 и S2N22

Рекомбинантные антитела IgG1 получали с использованием последовательностей VH и VL моноклональных антител S2H58 и S2N22 или их сконструированных вариантов. Комбинации получали, как указано в Таблице 21. Каждое из антител получали путем временной трансфекции и экспрессии плазмидного вектора, кодирующего рекомбинантное антитело в клетках HD 293F (GenScript). Клетки собирали на 4 день, и экспрессию IgG подтверждали с помощью вестерн-блоттинга и анализа титра белка A.

Таблица 21.

Антитело	VH (WT/Вариант)	VH аминокислота SEQ ID NO:	VL (WT/Вариант)	VL аминокислота SEQ ID NO:
S2H58-11	WT	228	WT	238
S2H58-21	W50F	350	WT	238
S2H58-31	W50F-S55A	351	WT	238
S2H58-32	W50F-S55A	351	V34G	355
S2H58-43	W50F-S55A-L102A	353	M94I	357
S2N22-11	WT	312	WT	316
S2N22-21	N56Q	359	WT	316
S2N22-31	N56G	361	WT	316
S2N22-41	T58A	363	WT	316
S2N22-51	Y57P	365	WT	316
S2N22-61	T58A-S63A	367	WT	316
S2N22-71	T58A-S63A-M34I	368	WT	316

Пример 9

Вариантные антитела S2E12

Рекомбинантные антитела IgG1 получали с использованием последовательностей VH и VL моноклонального антитела S2E12 и их сконструированных вариантов. Аминокислотные последовательности V-области S2E12 и некоторые сконструированные варианты S2E12 обобщены в Таблице 22.

Таблица 22.

Антитело	VH аминокислота SEQ ID NO.	VL аминокислота SEQ ID NO.
S2E12	399	403
409_11_4_v2	399	738
409_11_4_v3	399	744
409_11_4_v4	399	746
409_11_4_v5	748	403
409_11_4_v6	749	403
409_11_4_v7	750	403
409_11_4_v8	752	403

Антитело	VH аминокислота SEQ ID NO.	VL аминокислота SEQ ID NO.
409_11_4_v9	754	403
409_11_4_v10	756	403
409_11_4_v11	758	403
409_11_4_v12	759	403
409_11_4_v13	761	403

Пример 10

Нейтрализация SARS-CoV-2 рекомбинантными антителами

Моноклональные антитела человека, выделенные у пациентов, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2, экспрессировали рекомбинантно и тестировали в анализах нейтрализации в отношении вируса (VSV), псевдотипированного SARS-CoV-2.

Рекомбинантные моноклональные антитела серийно разводили и инкубировали с постоянным количеством VSV-deltaG-luc, псевдотипированного SARS-CoV-2 (штамм BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, номер доступа MN908947), в течение 1,5 часов при 37 °C. Клетки VeroE6 затем добавляли в полную среду DMEM и планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37 °C. Для измерения количества люциферазы, экспрессируемой в инфицированных клетках, аспирировали культуральную среду и добавляли субстрат люциферазу набор реактивов для анализа гена люциферазы Bright-Glo™ (Promega AG), нагретую до комнатной температуры. После 10-минутной инкубации в темноте на шейкере сигналы измеряли в люминометре с использованием 1 секунды времени интеграции.

Результаты для некоторых моноклональных антител показаны на Фигурах 12A-12D. Рассчитанные значения IC50 и IC90 (нг/мл) показаны ниже каждого графика.

Пример 11

Связывание антител с RBD с помощью Octet

Аффинность и авидность связывания антител S2X193, S2X195, S2X219, S2X244, S2X246, S2X256, S2X269 и S2X278 в отношении RBD SARS-CoV-2 измеряли с помощью Octet. Антитело наносили на штифты с белком A в концентрации 2,7 мкг/мл. RBD SARS-CoV-2 наносили на 5 минут при 6 мкг/мл, 1,5 мкг/мл или 0,4 мкг/мл. Диссоциацию измеряли в течение 7 минут. Результаты показаны на фигурах 14A-14H. На каждом графике вертикальная пунктирная линия указывает начало фазы диссоциации.

Аффинность и авидность связывания антител S2X193, S2X195, S2X219, S2X244, S2X246, S2X256, S2X269 и S2X278, наряду с четырьмя сравнительными антителами, в

отношении RBD SARS-CoV-1 также измеряли с помощью Octet. Антитело наносили на штифты с белком A в концентрации 2,7 мкг/мл. RBD SARS-CoV-1 наносили на 5 минут при 6 мкг/мл. Диссоциацию измеряли в течение 7 минут. Результаты показаны на фигуре 15. На каждом графике вертикальная пунктирная линия указывает начало фазы диссоциации.

Пример 12

Количественная эпитоп-специфическая серология белка-шипа SARS-CoV-2

Связывание антитела с белком-шипом SARS-CoV-2 анализировали с помощью данных конкурентных анализов антител, крио ЭМ и кристаллографии. С помощью этого анализа идентифицировали антигенные сайты Ia, Ib, Ic, Id, II и IV RBD шипа. Карта, показывающая эти сайты и антитела, которые связываются в пределах каждого сайта, показана на фигуре 24.

Пример 13

Связывание антител S2E12 с RBD SARS-CoV-2

Связывание S2E12 и вариантов антител S2E12 с RBD SARS-CoV-2 измеряли с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Эксперименты SPR проводили с использованием прибора Biacore T200 с использованием одноциклового кинетического подхода. Антитела захватывали на поверхности и вводили увеличивающиеся концентрации очищенного RBD SARS-CoV-2. Кинетику ассоциации и диссоциации контролировали и аппроксимировали к модели связывания для определения аффинности.

Результаты приведены в таблицах 23 и 24. Антитело «S2E12-11» получали из супернатанта клеток CHO, трансформированных для экспрессии антитела S2E12. Антитело S2E12 WT (VH с SEQ ID NO: 399, VL с SEQ ID NO: 403) получали с использованием очищенного антитела, полученного в трансформированных клетках HEK. KD/KD_WT представляет собой значение KD для указанного антитела, деленное на значение KD для S2E12 WT. KD_WT/KD представляет собой значение KD для S2E12 WT, деленное на значение KD для указанного антитела. Пустые клетки указывают на то, что связывание не измерялось с помощью этого анализа.

Таблица 23.

Антитело	Ka (1/Mc)	Kd (1/c)	KD (M)	KD/KD_WT
S2E12 WT	1,98E+06	0,002335	1,18E-09	1,0
S2E12-11	2,42E+06	0,003174	1,31E-09	1,1
409_11_4_v5	2,68E+06	0,03576	1,33E-08	0,098
409_11_4_v3	1,18E+06	0,01527	1,30E-08	0,100

409_11_4_v7	1,86E+06	0,009129	4,90E-09	0,267
409_11_4_v8				
409_11_4_v9				
409_11_4_v10				
409_11_4_v11				

Таблица 24.

Антитело	KD (M) [первая фаза]	KD_WT/KD
S2E12 WT	2,28E-09	1,00
409_11_4_v4	2,59E-08	0,09
409_11_4_v2	7,88E-10	2,89
409_11_4_v6	2,04E-08	0,11
409_11_4_v12	4,53E-08	0,05
409_11_4_v13	5,14E-08	0,04

Пример 14

ACE2-независимый механизм нейтрализации SARS-CoV-2 антителами

Исследовали механизмы нейтрализации для антител в отношении инфекции SARS-CoV-2. В следующих экспериментах, если не указано иное, антитело S309 (VH с SEQ ID NO: 139, VL с SEQ ID NO: 143) экспрессировали в виде рекомбинантного IgG1 с мутациями M428L и N434S. Исследовали влияние сверхэкспрессии ACE2 на нейтрализацию инфекции с помощью антитела S309. Клетки Vero E6 или Vero E6-TMPRSS2 инфицировали SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020) при MOI 0,01 в присутствии S309 (10 мкг/мл). Клетки фиксировали через 24 часа после инфицирования, вирусный нуклеокапсидный белок подвергали иммуноокрашиванию и количественному определению. Окрашивание нуклеокапсида практически отсутствовало в клетках, обработанных антителами. S309 имело IC50 (нг/мл), равную 65, в клетках Vero E6 и, равную 91, в клетках Vero E6-TMPRSS2 (данные не показаны).

Панель из семи линий клеток (HeLa, 293T (wt), Vero E6, Huh7, 293T ACE2, MRC 5-ACE2-TMPRSS2, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5, A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10) инфицировали SARS-CoV-2-Nluc или VSV, псевдотипированным белком-шипом SARS-CoV-2, в присутствии S309. Сигнал люциферазы определяли количественно через 24 часа после инфицирования. Максимальные значения нейтрализации S309 были такими, как показано в таблице 25.

Таблица 25. Максимальные значения нейтрализации для S309

Тип клетки	Вирус/псевдотип	
	SARS-CoV-2-Nluc	Псевдотипированный VSV
Vero E6	более 99 %	более 99 %
Vero E6-TMPRSS2	более 99 %	96%
Huh7	98%	78%
293T ACE2	26%	34%
MRC5-ACE2-TMPRSS2	87%	45%
A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5	89%	65%
A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10	81%	42 %

Данные по нейтрализации S2E12 показаны на фигуре 53 (SARS-CoV-2-Nluc) и фигуре 54 (псевдотипированный VSV). Примечательно, что S2E12 показал сопоставимую нейтрализующую активность на всех клетках-мишенях.

Связывание очищенного, флуоресцентно-меченного белка-шипа SARS-CoV-2 с этими линиями клеток количественно определяли с помощью проточной цитометрии. Клетки HeLa и 239T WT имели самые низкие значения MFI, за которыми следовали клетки Huh7 и VeroE6. Клетки 293T ACE2 (самые высокие), MRC 5-ACE2-TMPRSS2 (третьи самые высокие), A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5 (четвертые самые высокие) и A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10 (вторые самые высокие) имели более высокие значения MFI. Определяли корреляцию между максимальной нейтрализующей активностью в отношении связывания шипа для S309; значения корреляции Спирмена (Spearman) для S309 составляли: r составлял минус 0,94 для обеих вирусных моделей. p составлял 0,017. См. фигуру 55

Чтобы дополнительно охарактеризовать линии клеток, чувствительные к SARS-CoV-2, семь линий клеток, описанных выше, инкубировали с очищенным, флуоресцентно-меченным белком-шипом SARS-CoV-2 или RBD белка, и связывание белка количественно определяли с помощью проточной цитометрии. В порядке убывания MFI линии клеток представляли собой: A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10; 293T ACE2; MRC 5-ACE2-TMPRSS2; A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5; Vero E6; Huh7; 293T (wt); и HeLa.

Отобранные лектины и опубликованные кандидаты в рецепторы проверяли с использованием клеток HEK293T, инфицированных псевдовирусами VSV SARS-CoV-2. ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 дали самые высокие сигналы. ACE2 обеспечивал сигнал приблизительно 10^5 относительных люминесцентных единиц (RLU), а DC-SIGN, SIGLEC-1 и L-SIGN имели сигналы приблизительно 10^4 RLU. Все остальные

протестированные лектины/кандидаты дали сигналы около 10^2-10^3 RLU.

Клетки HEK 293T, HeLa и MRC5 временно трансдуцировали для сверхэкспрессии DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2 и инфицировали псевдовирусами VSV SARS-CoV-2. Неинфицированные клетки и нетрансдуцированные клетки включали в качестве контролей. В клетках HEK293T ACE2, DC-SIGN, SIGLEC-1 и L-SIGN обеспечивали значительное усиление инфекции. В клетках HeLa и MRC5 только ACE2 усиливал инфекцию.

Стабильные линии клеток HEK293T, сверхэкспрессирующие DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2, инфицировали аутентичным SARS-CoV-2 (MOI 0,1), фиксировали и иммуноокрашивали через 24 часа для нуклеопротеина SARS-CoV-2. В качестве контролей использовали клетки дикого типа (инфицированные и неинфицированные). Усиленное окрашивание наблюдалось в клетках, сверхэкспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC-1, и окрашивание было значительно увеличено в клетках, сверхэкспрессирующих ACE2.

Стабильные линии клеток инфицировали SARS-CoV-2-Nluc, и уровни люциферазы определяли количественно через 24 часа. В порядке возрастания RLU: неинфицированные (около 10^2-10^3 RLU); исходные 293T (около 10^4 RLU); DC-SIGN (около 10^5 RLU); L-SIGN (около 10^5 RLU); SIGLEC-1 (около 10^5-10^6 RLU); ACE2 (более 10^7 RLU).

Стабильные линии клеток инкубировали с различными концентрациями mAb против SIGLEC1 (клон 7-239) и инфицировали SARS-CoV-2-Nluc. Инфекция в процентах необработанных клеток оставалась близкой к превосходящей 100 % в клетках 293T, экспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN или ACE2, но опускалась ниже 50 % (0,2 мкг/мл анти-SIGLEC) до уровня, близкого к 0 (1 мкг/мл или 5 мкг/мл анти-SIGLEC) в клетках 293T, экспрессирующих SIGLEC-1.

Уровни экспрессии отдельных клеток потенциальных кандидатов (ко)рецептора SARS-CoV-2 определяли в различных типах клеток легкого, полученных из Human Lung Cell Atlas (Атлас клеток легких человека) (nature.com/articles/s41586-020-2922-4). DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 экспрессируются в различных типах клеток в легком на уровнях, аналогичных или даже выше, чем ACE2.

Связывание антител, нацеленных на DC-/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC1 или ACE2 на клетках HEK293T, стабильно сверхэкспрессирующих соответствующий рецептор связывания, анализировали с помощью проточной цитометрии и иммунофлуоресцентного анализа. Клетки HEK 293T, сверхэкспрессирующие соответствующие рецепторы связывания, инфицировали VSV, псевдотипированным белком-шипом дикого типа или мутантным белком-шипом SARS-COV-2 линии B1.1.7. Люминесценцию анализировали на

следующий день после инфицирования. Инфекция усиливалась в клетках, экспрессирующих рецепторы связывания. Инфекция VSV, псевдотипированным любым белком-шипом, была аналогичной для каждой тестируемой группы. Клетки, экспрессирующие ACE2, давали самый высокий сигнал люминесценции.

Клетки Vero E6, in vitro дифференцированные moDC или PBMC инфицировали SARS-CoV-2 с MOI 0,01. Через 24 часа после инфицирования клетки фиксировали, иммуноокрашивали на вирусный нуклеокапсидный белок и количественно определяли инфицированные клетки. Только клетки VeroE6 показали инфекцию (около 7 % клеток). Супернатант инфицированных клеток отбирали через 24, 48 и 72 часа и количественно определяли титр инфекционного вируса с помощью анализа FFU на клетках Vero E6.

Оценивали основные типы клеток с обнаруживаемым геномом SARS-CoV-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) и мокроте тяжелых пациентов с COVID-19. Строили график t-SNE, и определеляли количество каждого типа клеток SARS-CoV-2+ (всего n составляет 3085 клеток от 8 субъектов в публикации Ren et al. Cell 2021). Типы клеток включали T, NK, плазму, нейтрофилы, макрофаги, реснитчатые, плоскоклеточные и секреторные. Экспрессию ACE2, DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 и их комбинаций оценивали для каждого типа клеток. Фигуры 65-66.

Количества транскриптов ACE2, DC-SIGN (CD209), L-SIGN (CLEC4M), SIGLEC1 коррелировали с количеством РНК SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 RNA) в макрофагах и секреторных клетках. Корреляция была основана на подсчетах (до преобразования логарифма), от Ren et al. Cell 2021.

Репрезентативные данные, демонстрирующие экспрессию рецепторов в стабильных линиях клеток HEK293T, показаны на фигуре 41.

Репрезентативные данные, демонстрирующие способность псевдовируса VSV, экспрессирующего S-белок SARS-CoV-2 с репортером люциферазы, инфицировать клетки HEK293T, оценивали с использованием люминесцентного анализа, и они показаны на фигуре 42 (также см. фигуру 57); экспрессия DC-SIGN или L-SIGN увеличивала уровни инфекции псевдовирусом более чем в 10 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT, и экспрессия ACE2 увеличивала уровни инфекции псевдовирусом более чем в 100 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT.

Нейтрализующую активность mAb S309 в отношении псевдовируса VSV оценивали в сконструированных клетках HEK293T. Данные показаны на фигуре 43; S309 полностью нейтрализовало инфекцию через DC-SIGN и L-SIGN и, в меньшей степени, ACE2.

Способность живого SARS-CoV-2 с репортером люциферазы инфицировать клетки

HEK293T исследовали с помощью люминесцентного анализа. Данные показаны на фигуре 44; экспрессия DC-SIGN или L-SIGN увеличивала уровни инфекции живым вирусом более чем в 3 раза по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT, и экспрессия ACE2 увеличивала уровни инфекции живым вирусом более чем в 100 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT. См. также фигуру 58, на которой показана инфекция, определяемая окрашиванием нуклеопротеина SARS-CoV-2.

Нейтрализующую активность S309 в отношении псевдовируса VSV оценивали в сконструированных клетках HEK293T. Данные показаны на фигуре 45; S309 полностью нейтрализовало инфекцию через DC-SIGN и L-SIGN и, в меньшей степени, нейтрализовало инфекцию через ACE2.

Проводили эксперименты для изучения того, может ли антитело S309 или S2E12 нейтрализовать проникновение SARS-CoV-2 через SIGLEC-1. В следующих экспериментах антитело S309 (VH с SEQ ID NO: 139, VL с SEQ ID NO: 143) и антитело S2E12 (VH с SEQ ID NO: 399, VL с SEQ ID NO: 403) экспрессировали в виде рекомбинантного IgG1 с мутациями M428L и N434S. Вкратце, стабильные линии клеток HEK293T получали, как описано выше, для сверхэкспрессии DC-SIGN/L-SIGN, DC-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2. Данные экспрессии показаны на фигуре 46. Как показано на фигуре 47; экспрессия DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC увеличивала уровни инфекции живым вирусом более чем в 10 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT, и экспрессия ACE2 увеличивала уровни инфекции псевдовирусом более чем в 100 раз по сравнению с инфекцией клеток HEK293T WT. Как показано на фигуре 48, S309 полностью нейтрализовало инфекцию через DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1. Как показано на фигуре 49, S2E12 полностью нейтрализовало инфекцию через SIGLEC-1 и ACE2.

Экспрессию DC-SIGN (CD209) и других белков рецепторов клеточной поверхности, включая SIGLEC-1 и другие SIGLEC, определяли на различных типах клеток. Данные обобщены на фигурах 50A и 50B.

Проводили дальнейшие эксперименты для исследования функции(-ий) DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1 при инфекции SARS-CoV-2. В одном наборе экспериментов клетки HEK293T, стабильно экспрессирующие DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2, инфицировали живым SARS-CoV-2 Nluc при трех различных множественностях заражений (MOI): 0,01, 0,1 и 1). Инфекцию определяли с использованием относительных люминесцентных единиц и сравнивали с инфекцией в клетках HEK293T (исходных). Данные показаны на фигуре 51. При наименьшем тестируемом MOI наблюдалось увеличение инфекции в клетках, экспрессирующих DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC. На самом высоком тестируемом MOI, инфекция дополнительно не усиливалась по сравнению

с исходной при экспрессии DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC. Эти данные показывают, что исходные клетки 293T восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, и L-SIGN, DC-SIGN и SIGLEC-1 усиливают уровни инфекции, но не функционируют как первичные рецепторы инфекции.

В другом наборе экспериментов клетки 293T, клетки HeLa и клетки MRC5 временно трансдуцировали лентивирусом, кодирующим DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC-1 или ACE2, и инфицировали псевдовирусом VSV через три дня после трансдукции. Данные показаны на фигуре 52. В то время как клетки 293T показали низкий уровень восприимчивости (по сравнению с неинфицированными с нетрансдуцированными), клетки HeLa и MRC5 были абсолютно устойчивы к вирусу. Низкий уровень инфекции в клетках 293T может быть увеличен путем экспрессии L-SIGN, DC-SIGN или SIGLEC-1, что соответствует роли этих белков в качестве факторов связывания. Клетки HeLa и MRC5 оставались устойчивыми к инфекции даже после экспрессии L-SIGN, DC-SIGN или SIGLEC-1 и становились восприимчивыми только после экспрессии ACE2. Эти данные показывают, что L-SIGN, DC-SIGN и SIGLEC-1 не являются первичными рецепторами для SARS-CoV-2.

Проводили транс-инфекцию, слияние клеток и дополнительные анализы нейтрализации инфекции. На фигуре 71 показана нейтрализация на клетках Vero E6 с использованием антител S309, S2E12 и S2X333. На фигуре 72 показана нейтрализация на клетках Vero E6-TMPRSS2 с использованием тех же антител. На фигурах 75 и 76 показана нейтрализация инфекции этими антителами на различных типах клеток. На фигурах 77-80 показаны результаты анализов слияния клеток и ингибирования слияния. На фигурах 81-84 показана нейтрализация инфекции антителами на стабильной линии клеток HEK293T, сверхэкспрессирующей ACE2, SIGLEC1, DC-SIGN или L-SIGN.

Пример 15

Эффективность in vivo антитела S309 и комбинации антител S309 и S2E12

Эффективность S309 и комбинации S309 и S2E12 исследовали на сирийских хомяках. Эта животная модель представляет собой на сегодняшний день наиболее релевантную модель инфекции SARS-CoV-2, которая не требовала in vivo сверхэкспрессии ACE2 для поддержания продуктивной инфекции и заболевания. Профилактическое введение S309 индуцировало дозозависимую защиту от инфекции SARS-CoV-2 и повреждения тканей у хомяков, что демонстрировали уровни вирусной РНК, вирусная нагрузка, а также гистопатологическая оценка легких (фигура 56A, левая колонка). Эти данные показывают, что плохая и неполная нейтрализация проникновения S309 in vitro при использовании клеток, сверхэкспрессирующих ACE2, не нарушала in

vivo эффективность mAb без RBM. Аналогичные результаты были получены с использованием комбинации антител S309 и S2E12 (фигура 56A, правая колонка).

S309, несущее мутацию N297A, имеет сниженную способность запускать эффекторные функции вследствие снижения взаимодействия с рецепторами Fcγ. Это было дополнительно подтверждено снижением связывания варианта S309-N297A с моноцитами хомяка в селезенке. Эффективность in vivo, измеренная с mAb N297A, аналогична или совсем немного уступает S309 wt, что указывает на то, что нейтрализующая способность mAb преобладает над его способностью осуществлять эффекторную функцию в этих условиях. Концентрация S309 в сыворотке, необходимая для снижения вирусной РНК в легких на 90 %, составляла 9 мкг/мл (фигура 56B, левая колонка). Аналогичные результаты были получены с использованием комбинации антител S309 и S2E12 (фигура 56B, правая колонка).

Пример 16

Дальнейшие исследования in vivo с использованием антитела S2E12-v2

Проводили доклиническое исследование с использованием приматов, не являющихся человеком, для оценки фармакокинетики и потенциальной безопасности перекрестной реактивности с тканями для S2E12-v2 (показано на фигуре 99 как «S2E12»), имеющего аминокислотную последовательность VH с SEQ ID NO: 399 и аминокислотную последовательность VL с SEQ ID NO: 738, и содержащего мутации Fc M428L и N434S. Как показано на фигурах 99 и 100, однократная доза 5 мг/кг S2E12-v2 MLNS имела средний $T_{1/2}$ (на 3 животных) 25,4 дня. Исследования перекрестной реактивности с тканями (с использованием CHO-CoV2-S шипа, CHO-CoV2S шип:CHO в соотношении 1:1 и CHO в качестве контроля) не выявили перекрестного реакционного окрашивания S2E12-v2 в любой ткани при 1,25, 0,3125 или 0,078125 мкг/мл.

Пример 17

Дальнейшие исследования нейтрализации

Исследовали потенциальное влияние известных мутаций SARS-CoV-2 на нейтрализующую активность S2E12. Следующие отдельные мутации в SARS-CoV-2 S имели менее чем 3-кратное снижение нейтрализации S2E12 в отношении живого SARS-CoV-2 или псевдовируса SARS-CoV-2: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; K417N; T478K; S494P; A520S; N501T; A522S; Y453F; P384L.

Пример 18

Материалы и методы

Скрининг на основе проточной цитометрии в отношении связывания с S-белком CoV, экспрессируемым на клетках млекопитающих

Клетки ExpiCHO трансфицировали S-белком SARS-CoV-2. Затем моноклональные антитела тестировали с помощью проточной цитометрии в концентрации 10 мкг/мл на их способность окрашивать клетки ExpiCHO, экспрессирующие S-белок SARS-CoV-2 трансфектантов.

Временная экспрессия рекомбинантного белка SARS-CoV-2

Полноразмерный S-ген штамма SARS-CoV-2 (2019-nCoV-S) изолята BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019 (номер доступа MN908947) кодон-оптимизировали для экспрессии клеток человека и клонировали в вектор экспрессии phCMV1 (Genlantis). Клетки Expi-CHO временно трансфицировали phCMV1-SARS-CoV-2-S, phCMV1-MERS-CoV-S (London1/2012), SARS-spike_pcDNA.3 (штамм SARS) или пустой (empty) phCMV1 (имитация) с использованием Expifectamine CHO Enhancer. Через два дня после трансфекции клетки собирали, фиксировали или фиксировали и пермеабилизировали сапонином для иммуноокрашивания панелью моноклональных антител, реагирующих на рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV. Для обнаружения использовали меченное Alexa647 вторичное антитело против Fc IgG человека. Связывание антитела с трансфицированными клетками анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием клеточного анализатора ZE5 (Biorard) и программного обеспечения FlowJo (TreeStar). Положительное связывание определяли дифференциальным окрашиванием CoV-S трансфектантов по сравнению с имитационными трансфектантами.

Эксперименты по конкурированию с использованием Octet (BLI, биослойная интерферометрия)

Если в настоящем документе не указано иное, для иммобилизации S1 субъединцы белка SARS-CoV (Sino Biological Europe GmbH) использовали анти-His сенсоры (BIOSENSOR ANTI-PENTA-HIS (HIS1K)). Сенсоры гидратировали в течение 10 мин кинетическим буфером (KB; 0,01% BSA без эндотоксинов, 0,002^ Tween-20, 0,005% NaN3 в PBS). Затем субъединицу S1 белка SARS-CoV загружали в течение 8 мин в концентрации 10 мкг/мл в KB. Антитела ассоциировали в течение 6 мин при 15 мкг/мл для полноразмерных mAb nCoV-10 и nCov-6 mAb или 5 мкг/мл для Fab nCoV-4 и в последующем эксперименте, включающем nCoV-1 все при 10 мкг/мл. Затем конкурирующие антитела ассоциировали в той же концентрации в течение дополнительных 6 минут.

Эксперименты по конкурированию с использованием Octet (BLI, биослойная интерферометрия)

Для экспериментов по конкурированию ACE2, ACE2-His (Bio-Techne AG) загружали в течение 30 минут при 5 мкг/мл в KB на анти-HIS биосенсоры (HIS2)

(Molecular Devices-ForteBio). SARS-CoV-1 RBD-rabbitFc или SARS-CoV-2 RBD-mouseFc (Sino Biological Europe GmbH) в концентрации 1 мкг/мл ассоциировали в течение 15 минут после предварительной инкубации с антителом или без антитела (30 мкг/мл, 30 минут). Диссоциацию наблюдали в течение 5 минут.

Определение аффинности с использованием Octet (BLI, биослойная интерферометрия)

Для определения K_D полноразмерных антител использовали биосенсоры белка A (Pall ForteBio) для иммобилизации рекомбинантных антител при 2,7 мкг/мл в течение 1 минуты после этапа гидратации в течение 10 минут с помощью кинетического буфера. Кривые ассоциации регестрировали в течение 5 минут путем инкубации сенсоров, покрытых антителами, с различной концентрацией RBD SARS-CoV-1 (Sino Biological) или RBD SARS-CoV-2 (произведенный в лаборатории; остатки 331-550 белка-шипа BetaCoV/Wuhan-Hu-1/2019, номер доступа MN908947). Самая высокая протестированная концентрация RBD составляла 10 мкг/мл, затем серийно разбавляли 1:2,5. Диссоциацию регистрировали в течение 9 минут, перемещая сенсоры в лунки, содержащие КВ. Значения K_D рассчитывали с использованием глобальной модели соответствия (Octet). Использовали оборудование Octet Red96 (ForteBio).

Для определения K_D полноразмерных антител по сравнению с Fab-фрагментами His-меченные RBD SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2 загружали в концентрации 3 мкг/мл в КВ в течение 15 минут на анти-HIS биосенсоры (HIS2) (Molecular Devices, ForteBio). Ассоциацию полноразмерного антитела и Fab проводили в КВ при 15 мкг/мл и 5 мкг/мл соответственно в течение 5 минут. Диссоциацию в КВ измеряли в течение 10 минут.

Связывание ELISA

Реакционную способность mAb в отношении субъединицы S1 белка-шипа SARS-CoV-2 (штамм WH20) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 3 мкг/мл субъединицы S1 рекомбинантного белка-шипа SARS-CoV-2 (Sino. Biological). Лунки промывали и блокировали PBS+1%BSA в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем инкубировали с серийно разведенными mAb в течение 1 часа при комнатной температуре. Связанные mAb обнаруживали путем инкубации конъюгированных с щелочной фосфатазой козьих антител против IgG человека (Southern Biotechnology: 2040-04) в течение 1 часа при комнатной температуре и проявляли с помощью 1 мг/мл п-нитрофенилфосфатного субстрата в 0,1 М глициновом буфере (pH 10,4) в течение 30 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность (OD) измеряли при длине волны 405 нм в считывающем устройстве ELISA (спектрофотометр Powerwave 340/96,

BioTek).

Анализ нейтрализации

Если не указано иное, использовали вирус мышиного лейкоза (MLV), псевдотипированный белком-шипом SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2pp) или белком-шипом SARS-CoV-1 (SARS-CoV-1pp). В качестве клеток-мишеней использовали DBT-клетки, стабильно трансфицированные ACE2 (DBT-ACE2). SARS-CoV-2pp или SARS-CoV-1pp активировали трипсином TPCK в концентрации 10 мкг/мл. Активированный SARS-CoV-2pp или SARS-CoV-1pp добавляли к серии разведений антител (начиная с конечной концентрации 50 мкг/мл на антитело, 3-кратное разведение). Клетки DBT-ACE2 добавляли к смесям антитело-вирус и инкубировали в течение 48 часов. Люминесценцию измеряли после аспирации супернатанта клеточной культуры и добавления устойчивого субстрата GLO (Promega).

Если не указано иное, в анализах нейтрализации псевдочастиц используется система псевдотипирования репортеров люциферазы на основе VSV (Kerafast). Псевдочастицы VSV и антитело смешивали в DMEM и оставляли инкубироваться в течение 30 минут при 37 °C. Инфекционную смесь затем инкубировали с клетками Vero E6 в течение 1 часа при 37 °C с последующим добавлением DMEM с Pen-Strep и 10% FBS (инфекционная смесь не удаляется). Клетки инкубировали при 37 °C в течение 18-24 часов. Люциферазу измеряли с помощью планшетного ридера Ensight (Perkin Elmer) после добавления реагента Bio-Glo (Promega).

SPR одноциклового кинетического подхода

Эксперименты SPR проводили с использованием прибора Biacore T200 с использованием одноциклового кинетического подхода. S309 IgG захватывали на поверхности и вводили возрастающие концентрации очищенного RBD SARS-CoV-2 гликозилированного или дегликозилированного. Кинетику ассоциации и диссоциации контролировали и аппроксимировали к модели связывания для определения аффинности.

Экспрессия рекомбинантных антител

Рекомбинантные антитела экспрессировали в клетках ExpiCHO, временно котрансфицированных плазмидами, экспрессирующими тяжелую и легкую цепи, как описано ранее. (Stettler et al. (2016) Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. Science, 353(6301), 823–826). Моноклональные антитела S303, S304, S306, S309, S310 и S315 экспрессировали в виде антител rIgG-MLNS. Мутация LS обеспечивает более длительный период полувыведения in vivo. (Zalevsky et al. (2010) Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. Nature Biotechnology, 28(2), 157–159)

Выравнивание последовательностей

Геномные последовательности SARS-CoV-2 загружали из GISAID 29 марта 2020 г. с использованием фильтров «полный (более 29 000 п.н. (пар нуклеотидов))» и «исключение с низким охватом». Последовательности летучих мышей и панголина удаляли с получением последовательностей только для человека. ORF (открытая рамка считывания) белка-шипа локализовали путем выполнения выравнивания генома эталонного белка (YP_009724390.1) с GeneWise2. Неполные совпадения и ORF, содержащие вставку/делецию, сохраняли и включали в последующий анализ. Нуклеотидные последовательности транслировали in silico с использованием seqkit. Удаляли последовательности с более чем 10 % неопределенных аминокислот (из-за распознавания N оснований). Выравнивание нескольких последовательностей проводили с использованием MAFFT. Варианты определяли путем сравнения выровненных последовательностей (n составляет 2229) с эталонной последовательностью с использованием R/Bioconductor Package Biostrings. Аналогичную стратегию использовали для извлечения и трансляции последовательностей белка-шипа из геномов SARS-CoV, полученных из ViPR (критерии поиска: коронавирус, связанный с SARS, полноразмерные геномы, хозяин-человек, депонированный до декабря 2019 года, чтобы исключить SARS-CoV-2, n составляет 53). Исходные последовательности генома SARS-CoV содержали все основные опубликованные штаммы, такие как Urbani, Tor2, TW1, P2, Frankfurt1 и другие. Последовательности панголина, показанные в Tsan-Yuk Lam et al, получали из GISAID. Последовательности летучих мышей из трех кладов сарбековирусов, как показано в Lu et al (Lancet 2020), получали из Genbank. Последовательности циветы и енотовидной собаки аналогичным образом получали из Genbank.

Генерация стабильных сверхэкспрессирующих линий клеток

Лентивирусы получали путем котрансфекции клеток Lenti-X 293T (Takara) с лентивирусными экспрессионными плазмидами, кодирующими DC-SIGN (CD209), L-SIGN (CLEC4M), SIGLEC1, TMPRSS2 или ACE2 (все получены из Genecopoeia) и соответствующими лентивирусными хелперными плазмидами. Через сорок восемь часов после трансфекции лентивирус в супернатанте собирали и концентрировали ультрацентрифугированием в течение 2 часов при 20000 об/мин. Lenti-X 293T (Takara), Vero E6 (ATCC), MRC5 (Sigma-Aldrich), A549 (ATCC) трансдуцировали в присутствии 6 мкг/мл полибрена (Millipore) в течение 24 ч. Затем трансдуцировали линии клеток, сверхэкспрессирующие два трансгена. Отбор с помощью пуромицина и/или бластицидина (Gibco) начинали через два дня после трансдукции, а селекционный реагент оставляли в питательной среде для всего последующего культивирования. Одноклеточные клоны получали из линии клеток A549-ACE2-TMPRSS2, все другие линии клеток представляют

собой популяции клеток.

Нейтрализация SARS-CoV-2

Клетки Vero E6 или Vero E6-TMPRSS2, культивированные в DMEM с добавлением 10% FBS (VWR) и 1× пенициллина/стрептомицина (Thermo Fisher Scientific), высевали в белые 96-луночные планшеты по 20000 клеток/лунку. Серийные разведения моноклональных антител 1:4 инкубировали с 200 pfu SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020, пассаж 3, пассированный в клетках Vero E6) в течение 30 минут при 37 °C в помещении BSL-3. Супернатант клеток удаляли и добавляли смесь вирус-антитело к клеткам. Через 24 часа после инфицирования клетки фиксировали 4% параформальдегидом в течение 30 минут, затем два раза промывали PBS (pH 7,4) и пермеабилизировали 0,25% Triton X-100 в PBS в течение 30 минут. После блокирования в 5% сухом молоке/PBS в течение 30 минут клетки инкубировали с первичным антителом, нацеленным на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 (Sino Biological, кат. 40143-R001) при разведении 1:2000 в течение 1 часа. После промывки и инкубации с вторичным антителом, меченным Alexa647, смешанным с 1 мкг/мл Hoechst33342, в течение 1 часа, планшеты визуализировали на автоматизированном считывателе изображений клеток (Cytation 5, Biotek), а нуклеокапсид-положительные клетки подсчитывали с использованием программного обеспечения, поставляемого производителем.

Нейтрализация SARS-CoV-2-Nluc

Нейтрализацию определяли с использованием SARS-CoV-2-Nluc, инфекционного клона SARS-CoV-2 (на основе штамма 2019-nCoV/USA_WA1/2020), кодирующего нанолюциферазу вместо вирусного ORF7, который демонстрирует сопоставимую кинетику роста с вирусом дикого типа (Xie et al., Nat Comm, 2020, https://doi.org/10.1038/s41467-020-19055-7). Клетки высевали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном при 20000 клеток/лунку (293T клетки высевали в лунки, покрытые поли-L-лизином, при 35000 клеток/лунку) и культивировали в течение ночи при 37 °C. На следующий день готовили 9-точечные 4-кратные серийные разведения антител в инфекционной среде (DMEM + 10% FBS). SARS-CoV-2-Nluc разводили в инфекционной среде при указанной MOI, добавляли к разведениям антител и инкубировали в течение 30 мин при 37 °C. Среду удаляли из клеток, добавляли комплексы mAb-вирус и клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 часов. Среду удаляли из клеток, добавляли субстрат люциферазы Nano-Glo (Promega) в соответствии с рекомендациями производителя, инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре и измеряли сигнал люциферазы на планшетном считывателе VICTOR Nivo (Perkin Elmer).

Продукция и нейтрализация VSV, псевдотипированного SARS-CoV-2

Для получения вируса везикулярного стоматита, псевдотипированного SARS-CoV-2, клетки Lenti-X 293T (Takara) высевали в 10-сантиметровые чашки для 80% конфлюэнтности на следующий день. На следующий день клетки трансфицировали плазмидой, кодирующей S-гликопротеин SARS-CoV-2 (YP_009724390.1) с усечением 19 аа с С-конца с использованием TransIT-Lenti (Mirus Bio) в соответствии с инструкциями производителя. Через один день после трансфекции клетки инфицировали VSV(G*ΔG-люциферазой) (Kerafast) при MOI 3 инфекционных единиц/клетка. Вирусный инокулят промывали через один час и клетки инкубировали в течение еще одного дня при 37 °C. Клеточный супернатант, содержащий VSV, псевдотипированный SARS-CoV-2, собирали на 2 день после трансфекции, центрифугировали при 1000 x g в течение 5 минут для удаления клеточного дебриса, аликвотировали и замораживали при минус 80 °C.

Для нейтрализации вируса клетки высевали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном при 20000 клеток/лунку (293T клетки высевали в лунки, покрытые поли-L-лизином, при 35000 клеток/лунку) и культивировали в течение ночи при 37 °C. На следующий день готовили 9-точечные 4-кратные серийные разведения антител в среде. VSV, псевдотипированный SARS-CoV-2, разводили 1:30 в среде в присутствии 100 нг/мл антитела против VSV-G (клон 8G5F11, абсолютное антитело) и добавляли 1:1 к каждому разведению антитела. Смеси вирус:антитело инкубировали в течение 1 часа при 37 °C. Среду удаляли из клеток и 50 мкл смеси вирус:антитело добавляли к клеткам. Через час после инфицирования во все лунки добавляли 100 мкл среды и инкубировали в течение 17-20 часов при 37 °C. Среду удаляли и добавляли 50 мкл реагента Bio-Glo (Promega) в каждую лунку. Планшет встряхивали на планшетном шейкере при 300 об/мин при комнатной температуре в течение 15 минут и считывали RLU на планшет-ридере EnSight (Perkin-Elmer).

Скрининг рецептора связывания на основе трансфекции

Клетки Lenti-X 293T (Takara) трансфицировали плазмидами, кодирующими следующие кандидаты рецепторов (все приобретены у Genecopoeia): ACE2 (NM_021804), DC-SIGN (NM_021155), L-SIGN (BC110614), LGALS3 (NM_002306), SIGLEC1 (NM_023068), SIGLEC3 (XM_057602), SIGLEC9 (BC035365), SIGLEC10 (NM_033130), MGL (NM_182906), MINCLE (NM_014358), CD147 (NM_198589), ASGR1 (NM_001671.4), ASGR2 (NM_080913), NRP1 (NM_003873). Через один день после трансфекции клетки инфицировали VSV, псевдотипированным SARS-CoV-2, в разведении 1:20 в присутствии 100 нг/мл антитела против VSV-G (клон 8G5F11, абсолютное антитело) при 37 °C. Через час после инфицирования во все лунки добавляли 100 мкл среды и инкубировали в течение 17-20 часов при 37 °C. Среду удаляли и добавляли 50 мкл реагента Bio-Glo

(Promega) в каждую лунку. Планшет встряхивали на планшетном шейкере при 300 об/мин при комнатной температуре в течение 15 минут и считывали RLU на планшет-ридере EnSight (Perkin-Elmer).

Транс-инфекция

Исходные клетки HeLa или клетки HeLa, стабильно экспрессирующие DC-SIGN, L-SIGN или SIGLEC1, высевали по 5000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты с прозрачным дном с черными стенками. Через день клетки достигали около 50% конфлюэнтности и инокулировали VSV, псевдотипированным SARS-CoV-2, в разведении 1:10 в присутствии 100 нг/мл антитела против VSV-G (клон 8G5F11, абсолютное антитело) при 37 °C в течение 2 ч. Для опосредованного антителом ингибирования транс-инфекции клетки предварительно инкубировали с 10 мкг/мл антитела против SIGLEC1 (Biolegend, клон 7-239) в течение 30 минут. После 2 ч инокуляции клетки промывали четыре раза полной средой и добавляли 10000 клеток VeroE6-TMPRSS2 на лунку и инкубировали 17-20 ч при 37 °C для транс-инфекции. Среду удаляли и добавляли 50 мкл реагента Bio-Glo (Promega) в каждую лунку. Планшет встряхивали на планшетном шейкере при 300 об/мин при комнатной температуре в течение 15 минут и считывали RLU на планшет-ридере EnSight (Perkin-Elmer).

Слияние клеток CHO-S-клеток

Клетки CHO, стабильно экспрессирующие S-гликопротеин SARS-CoV-2, высевали в 96-луночные планшеты для микроскопии (Thermo Fisher Scientific) при 12’500 клеток/лунку и на следующий день добавляли к клеткам различные концентрации mAb и маркера ядер Hoechst (окончательное разведение 1:1000) и инкубировали в течение дополнительных 24 часов. Степень слияния устанавливали с использованием Cytation 5 Imager (BioTek), а протокол обнаружения объектов использовали для обнаружения ядер в качестве объектов и измерения их размера. Ядра слитых клеток (то есть синцитий) находятся агрегированными в центре синцитии и распознаются как уникальный большой объект, который гейтирован в соответствии с его размером. Площадь объектов в слитых клетках, деленная на общую площадь всех объектов, умноженная на 100, обеспечивает процент слитых клеток.

Иммунофлуоресцентный анализ

Клетки HEK 293T высевали на 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином (Sigma-Aldrich), и фиксировали через 24 часа после высева 4% параформальдегидом в течение 30 минут, за которым следует две промывки PBS (pH 7,4) и пермеабилизация 0,25% Triton X-100 в PBS в течение 30 минут. Клетки инкубировали с первичными антителами против DC-SIGN/L-SIGN (Biolegend, кат. 845002, разведение 1:500), против

DC-SIGN (Cell Signaling, кат. 13193S, разведение 1:500), против SIGLEC1 (Biolegend, кат. 346002, разведение 1:500) или против Ace2 (R&D Systems, кат. AF933, разведение 1:200), разбавленными 3% сухим молоком/PBS, в течение 2 часов при комнатной температуре. После промывки и инкубации с вторичным меченным Alexa647 антителом, смешанным с 1 мкг/мл Hoechst33342, в течение 1 часа, планшеты визуализировали на инвертированном флуоресцентном микроскопе (Echo Revolve).

ACE2/TMPRSS2 RT-qPCR

РНК экстрагировали из клеток с использованием набора NucleoSpin RNA Plus (Macherey-Nagel) в соответствии с протоколом производителя. РНК обратно транскрибировали с использованием набора для обратной транскрипции кДНК высокой емкости (High Capacity cDNA Reverse Transcription kit, Applied Biosystems) в соответствии с инструкциями производителя. Внутриклеточные уровни ACE2 (Прямой праймер: CAAGAGCAAACGGTTGAACAC, Обратный праймер: CCAGAGCCTCTCATTGTAGTCT), HPRT (Прямой праймер: CCTGGCGTCGTGATTAGTG, Обратный праймер: ACACCCTTTCCAAATCCTCAG) и TMPRSS2 (Прямой праймер: CAAGTGCTCCRACTCTGGGAT, Обратный праймер: AACACACCGRTTCTCGTCCTC) количественно определяли с использованием Luna Universal qPCR Master Mix (New England Biolabs) в соответствии с протоколом производителя. Уровни Ace2 и TMPRSS2 были нормализованы относительно HPRT. В качестве эталонного образца использовали клетки Hela. Все qPCR проводили на системе ПЦР в реальном времени QuantStudio 3 (QuantStudio 3 Real-Time PCR System, Applied Biosystems).

Получение и биотинилирование шипа SARS2 D614G

Префузионно стабилизированный шип SARS2 D614G (содержащий аминокислотную последовательность от Q14 до K1211) с C-концевым сайтом расщепления TEV, фолдон фибритина бактериофага T4, 8x His-, Avi- и EPEA-меткой трансфицировали в клетки HEK293 Freestyle, используя 293fectin в качестве реагента для трансфекции. Клетки оставляли продуцировать белок в течение трех дней при 37 °C. Затем супернатант собирали с помощью центрифугирования клеток в течение 30 минут при 500 xg, а затем еще одного оборота в течение 30 минут при 4000 xg. Супернатант клеточной культуры фильтровали через фильтр 0,2 мкм и загружали в колонку с аффинной матрицей C-tag объемом 5 мл, предварительно уравновешенную 50 мМ Трис pH 8 и 200 мМ NaCl. Шип SARS2 D614G элюировали, используя 10 объемов колонки 100 мМ Трис, 200 мМ NaCl и 3,8 мМ пептида SEPEA. Пик элюирования концентрировали и вводили на гель-фильтрационную колонку Superose 6 с увеличением 10/300 GL, используя

50 мМ Трис pH 8 и 200 мМ NaCl в качестве рабочего буфера. Фракции SEC, соответствующие монодисперсному шипу SARS2 D614G, собирали и мгновенно замораживали в жидком азоте для хранения при минус 80 °C. Очищенный белок-шип SARS2 D614G биотинилировали с использованием набора для биотинилирования BirA500 от Avidity. К 50 мкг белка-шипа добавляли 5 мкг BirA и 11 мкл BiomixA и BiomixB. Конечная концентрация белка-шипа во время реакции биотинилирования составляла около 1 мкМ. Реакцию оставляли протекать в течение 16 часов при 4 °C. Затем белок обессоливали с использованием двух спин-колонок Zeba, предварительно уравновешенных 1x PBS pH 7,4.

Анализ проточной цитометрии для DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 и ACE-2

Клетки HEK 293T, экспрессирующие DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC1 или ACE2, ресуспендировали при 4×10^6 клеток/мл и 100 мкл на лунку высевали на 96-луночные планшеты с V-образным дном (Corning, 3894). Планшет центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 минут и промывали PBS (pH 7,4). Клетки ресуспендировали в 200 мкл PBS, содержащего краситель для жизнеспособности Ghost violet 510 (Cell Signaling, кат. 13-0870-T100, разведение 1:1000), инкубировали в течение 15 минут на льду, а затем промывали. Клетки ресуспендировали в 100 мкл буфера FACS, приготовленного с 0,5% BSA (Sigma-Aldrich) в PBS, содержащем первичные антитела в разведении 1:100: мышиное против DC/L-SIGN (Biolegend, кат. 845002), кроличье против DC-SIGN (Cell Signaling, кат. 13193), мышиное против SIGLEC1 (Biologend, кат. 346002) или козье против ACE2 (R&D Systems, кат. AF933). После 1 часа инкубации на льду клетки дважды промывали и ресуспендировали в буфере FACS, содержащем вторичные антитела, меченные Alexa Fluor-488, в разведении 1:200: козье антимышиное (Invitrogen, кат. A11001), козье антикроличье (Invitrogen кат. A11008) или ослиное антикозье (Invitrogen кат. A11055). После инкубации в течение 45 минут на льду клетки трижды промывали 200 мкл буфера FACS и фиксировали 200 мкл 4% PFA (Alfa Aesar) в течение 15 минут при комнатной температуре. Клетки промывали три раза, ресуспендировали в 200 мкл буфера FACS и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием проточного цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter).

Проточная цитометрия связывание шипа и RBD SARS-CoV-2 с клетками

Биотинилированный белок-шип SARS-CoV-2 D614G (Spikebiotin, произведенный в лаборатории) или биотинилированный рецептор-связывающий домен шипа SARS-CoV-2 (RBDbiotin, Sino Biological, 40592-V08B) инкубировали с Alexa Fluor® 647 стрептавидином (AF647-strep, Invitrogen, S21374) в объемном соотношении 1:20 в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем меченые белки хранили при 4 °C до

дальнейшего использования. Клетки диссоциировали с помощью TrpLE Express (Gibco, 12605-010), и 10^5 клеток трансфицировали в каждую лунку 96-луночного планшета с V-образным дном (Corning, 3894). Клетки дважды промывали в буфере для проточной цитометрии (2% FBS в PBS (без Ca/Mg)) и окрашивали Spikebiotin-AF647-strep в конечной концентрации 20 мкг/мл или RBDbiotin-AF647-strep в конечной концентрации 7,5 мкг/мл в течение 1 часа на льду. Окрашенные клетки дважды промывали буфером для проточной цитометрии, ресуспендировали в 1% PFA (Electron Microscopy Sciences, 15714-S) и анализировали с помощью Cytoflex LX (Beckman Coulter).

Рекомбинантная экспрессия mAb, специфичных к SARS-CoV-2.

Человеческие mAb выделяли из клеток плазмы или B-клеток памяти иммунных доноров SARS-CoV-2, как описано ранее. Рекомбинантные антитела экспрессировали в клетках ExpiCHO при 37 °C и 8% CO_2. Клетки трансфицировали с использованием ExpiFectamine. В трансфицированные клетки через 1 день после трансфекции добавляли ExpiCHO Feed и ExpiFectamine CHO Enhancer. Супернатант клеточной культуры собирали через восемь дней после трансфекции и фильтровали через фильтр 0,2 мкм. Рекомбинантные антитела аффинно очищали на устройстве ÄKTA xpress FPLC с использованием 5 мл колонки HiTrap™ MabSelect™ PrismA с последующим заменой буфера на гистидиновый буфер (20 мМ гистидин, 8% сахароза, pH 6) с использованием колонки для обессоливания HiPrep 26/10

Модель инфекции SARS-CoV-2 у хомяка

Получение вируса

Штамм SARS-CoV-2, используемый в этом исследовании, BetaCov/Belgium/GHB-03021/2020 (EPI ISL 109 407976|2020-02-03), выделяли из мазка из носоглотки, взятого у бессимптомного пациента, подтвержденного согласно RT-qPCR, который вернулся из Уханя, Китай, в феврале 2020 года. Тесную связь со штаммом прототипа Wuhan-Hu-1 2019-nCoV (номер доступа GenBank 112 MN908947.3) подтверждали филогенетическим анализом. Инфекционный вирус выделяли путем последовательного пассирования на клетках HuH7 и Vero E6; для исследования, описанного здесь, использовали вирус пассажа 6. Титр маточного раствора вируса определяли путем конечного разведения на клетках Vero E6 методом Рида-Мюнха.

Клетки

Клетки Vero E6 (почка африканской зеленой мартышки, ATCC CRL-1586) культивировали в минимальной питательной среде (Gibco) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Integro), 1% L-глутамина (Gibco) и 1% бикарбоната (Gibco). Титрование до конечной точки проводили с использованием среды, содержащей 2 %

фетальной бычьей сыворотки вместо 10 %.

Модель инфекции SARS-CoV-2 у хомяков

Модель инфекции SARS-CoV-2 хомяка была описана ранее. Конкретный дизайн исследования показан на схеме ниже. Вкратце, золотистых сирийских хомяков дикого типа (Mesocricetus auratus) приобретали у Janvier Laboratories и содержали по два в вентилируемых изоляторных клетках (IsoCage N Biocontainment System, Tecniplast) с неограниченным доступом к пище и воде и добавке в клетке (деревянный блок). Животных акклиматизировали в течение 4 дней до начала исследования. Условия содержания и экспериментальные процедуры утверждали комитетом по этике экспериментов на животных Лёвенского католического университета (лицензия P065-2020). Самок старых хомяков в возрасте 6-8 недель анестезировали кетамином/ксилазином/атропином и инокулировали интраназально 50 мкл, содержащими 2×10^6 TCID50 SARS-CoV-2 (день 0).

Схема обработки

Животных профилактически обрабатывали за 48 часов до инфицирования внутрибрюшинным введением (в/б) и контролировали на предмет внешнего вида, поведения и массы тела. На 4 день после инфицирования (p.i.) хомяков умерщвляли путем внутрибрюшинной инъекции 500 мкл долетала (200 мг/мл пентобарбитал натрия, Vétoquinol SA). Легкие собирали, и вирусную РНК и инфекционный вирус количественно определяли с помощью RT-qPCR и титрования вируса до конечной точки, соответственно. Образцы крови отбирали до инфициирования для анализа ФК.

RT-qPCR SARS-CoV-2

Собранные легочные ткани гомогенизировали с использованием разрушения гранул (Precellys) в 350 мкл буфера RLT (RNeasyMinikit, Qiagen) и центрифугировали (10000 об/мин, 5 мин) для осаждения клеточного дебриса. РНК экстрагировали в соответствии с инструкциями производителя. Из 50 мкл элюата 4 мкл использовали в качестве матрицы в реакциях RT-qPCR. RT-qPCR проводили на платформе LightCycler96 (Roche) с использованием набора iTaq Universal Probes One-Step RT-qPCR kit (BioRad) с праймерами N2 и зондами, нацеленными на нуклеокапсид. Стандарты кДНК SARS-CoV-2 (IDT) использовали для экспрессии копий вирусного генома на мг ткани или на мл сыворотки.

Титрование вирусов до конечной точки

Легочные ткани гомогенизировали с использованием разрушения гранул (Precellys) в 350 мкл минимальной питательной среды и центрифугировали (10000 об/мин, 5 мин, 4 °C) для осаждения клеточного дебриса. Для количественной оценки инфекционных

частиц SARS-CoV-2 титрование до конечных точек проводили на конфлюентных клетках Vero E6 в 96-луночных планшетах. Вирусные титры рассчитывали с помощью метода Рида-Мюнха с использованием калькулятора Линденбаха и выражали как 50% инфицирующую дозу для тканевой культуры (TCID50) на мг ткани.

Гистология

Для гистологического исследования легкие фиксировали в течение ночи в 4% формальдегиде и заливали в парафин. Срезы тканей (5 мкм) анализировали после окрашивания гематоксилином и эозином и оценивали повреждение легких экспертом-патологом слепым методом. Оцениваемые параметры, к которым относился кумулятивный балл от 1 до 3, были следующими: конгестия, внутриальвеолярная геморрагическая, апоптотические тела в стенке бронха, некротизирующий бронхиолит, периваскулярный отек, бронхопневмония, периваскулярное воспаление, перибронхиальное воспаление и васкулит.

Связывание иммунокомплексов с моноцитами хомяка

Иммунокомплексы (IC) получали путем комплексообразования mAb S309 (IgG хомяка, либо wt, либо N297A) с биотинилированным антиидиотипическим фрагментом fab и Alexa-488-стрептавидином с использованием точного молярного соотношения (4:8:1, соответственно). Предварительно сгенерированные флуоресцентные IC серийно разбавляли и инкубировали при 4 °C в течение 3 часов со свежевосстановленными спленоцитами хомяка, полученными от наивного животного. Затем клеточное связывание оценивали с помощью цитометрии после исключения мертвых клеток и физического гейтинга на популяции моноцитов. Результаты выражены как средняя флуоресцентная интенсивность Alexa-488 всей популяции моноцитов.

Биоинформационный анализ

Обработанные данные для атласа клеток легких человека (HLCA) и аннотации клеточного типа загружали с Github (github.com/krasnowlab/HLCA). Обработанные данные одноклеточного транскриптома и аннотации эпителиальных и иммунных клеток легких от инфицированных SARS-CoV-2 индивидуумов загружали из базы данных NCBI GEO (ID: GSE158055) и Github (github.com/zhangzlab/covid_balf). Доступные данные для последовательности из второго исследования одноклеточной транскриптомики согласно Liao et al. загружали из NCBI SRA (ID: PRJNA608742) для проверки показаний, соответствующих вирусной РНК. Долю sgRNA (единая направляющая РНК) относительно геномной РНК оценивали путем подсчета TRS-содержащих показаний, поддерживающих соединение лидер-TRS. Критерии и методы определения показаний соединения лидер-TRS адаптировали из Alexandersen et al. Ссылка на вирусный геном и аннотация TRS

основывались на Wuhan-Hu-1 NC_045512.2/MN908947[49]. Только в 2 образцах от индивидуумов с тяжелой формой COVID-19 были обнаружены показания соединения лидер-TRS (SRR11181958, SRR11181959).

Различные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, можно комбинировать, получая дополнительные варианты осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявок США, заявки на патенты США, иностранные патенты, иностранные заявки на патенты и непатентные публикации, упомянутые в данном описании и/или перечисленные в информационном листе заявки, включая заявку на патент США № 63/022,392, поданную 8 мая 2020 года, заявку на патент США № 63/024,372, поданную 13 мая, 2020, заявку на патент США № 63/027,814, поданную 20 мая, 2020, заявку на патент США №63/029,338, поданную 22 мая, 2020, заявку на патент США № 63/031,286, поданную 28 мая, 2020, заявку на патент США № 63/033,045, поданную 1 июня, 2020, заявку на патент США № 63/036,683, поданную 9 июня, 2020, заявку на патент США № 63/039,939, поданную 16 июня, 2020, заявку на патент США № 63/046,465, поданную 30 июня, 2020, заявку на патент США № 63/057,767, поданную 28 июля, 2020, заявку на патент США № 63/090,667, поданную 12 октября, 2020, заявку на патент США № 63/113,450, поданную 13 ноября, 2020, заявку на патент США № 63/153,784, поданную 25 февраля, 2021, и заявку на патент США № 63/170,368, подданую 2 апреля, 2021, полностью включены посредством ссылки в данный документ. Аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения еще нескольких дополниительных вариантов осуществления.

В настоящие варианты осуществления можно вносить указанные и другие изменения в свете вышеприведенного подробного описания. В целом, термины, используемые в следующей формуле изобретения, не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничена описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

(i) CDRH1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 400, 23, 33, 43, 53, 63, 75, 85, 97, 107, 120, 130, 140, 147, 160, 170, 174, 183, 190, 199, 209, 219, 229, 241, 255, 265, 275, 285, 299, 313, 323, 333, 370, 380, 390, 410, 420, 430, 435, 445, 455, 465, 475, 485, 495, 505, 515, 525, 535, 545, 555, 565, 575, 585, 595, 605, 615, 631 и 693 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три кислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линией аминокислоту;

(ii) CDRH2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 401, 24, 34, 44, 54, 64, 76, 86, 98, 108, 121, 131, 141, 148, 151, 161, 171, 184, 200, 210, 220, 230, 242, 256, 266, 276, 286, 300, 314, 324, 334, 352, 360, 362, 364, 366, 371, 381, 391, 411, 421, 431, 436, 446, 456, 466, 476, 486, 496, 506, 516, 526, 536, 546, 556, 566, 576, 586, 596, 606, 616, 625, 632, 635, 637, 639, 641, 643, 645, 647, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 663, 665, 667, 669, 671, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685 и 694 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линей аминокислоту;

(iii) CDRH3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 766, 25, 35, 45, 55, 65, 77, 87, 99, 109, 122, 132, 142, 149, 162, 164, 165, 172, 176, 177, 179, 180, 185, 187, 188, 201, 211, 221, 231, 243, 257, 267, 277, 287, 301, 315, 325, 335, 354, 372, 382, 392, 412, 422, 432, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, 527, 537, 547, 557, 567, 577, 587, 597, 607, 617, 627, 633, 695, 751, 753, 755, 757, 760, 763, 765 и 402 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линей аминокислоту;

(iv) CDRL1 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 404, 27, 37, 47, 57, 67, 79, 89, 101, 111, 124, 134, 144, 152, 155, 156, 158, 159, 166, 181, 192, 203, 213, 223, 233, 245, 259, 269, 279, 289, 303, 317, 327, 337, 356, 374, 384, 394, 414, 424, 439, 449, 459, 469, 479, 489, 499, 509, 519, 529, 539, 549, 559, 569, 579, 589, 599, 609, 619, 687 и 697 или их варианта последовательности,

содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линей аминокислоту;

(v) CDRL2 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 405, 28, 38, 48, 58, 68, 80, 90, 102, 112, 125, 135, 145, 153, 167, 182, 193, 204, 214, 224, 234, 246, 260, 270, 280, 290, 304, 318, 328, 338, 375, 385, 395, 415, 425, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 688 и 698 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; и/или

(vi) CDRL3 содержит или состоит из аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 406, 29, 39, 49, 59, 69, 81, 91, 103, 113, 126, 136, 146, 169, 195, 197, 205, 215, 225, 235, 247, 261, 271, 281, 291, 305, 319, 329, 339, 358, 376, 386, 396, 416, 426, 441, 451, 461, 471, 481, 491, 501, 511, 521, 531, 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 611, 621, 689, 699, 745 и 747 или их варианта последовательности, содержащего одну, две или три аминокислотные замены, одна или более из которых необязательно представляет собой консервативную замену и/или замену на кодируемую зародышевой линией аминокислоту,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, которое способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro, и/или на животной модели инфекции in vivo, и/или у человека.

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

(i) 400, 401, 766 и 404-406, соответственно;

(ii) 400-402 и 404-406, соответственно;

(iii) 43-45 и 47-49, соответственно;

(iv) 53-55 и 57-59, соответственно;

(v) 63-65 и 67-69, соответственно;

(vi) 75-77 и 79-81, соответственно;

(vii) 85-87 и 89-91, соответственно;

(viii) 97-99 и 101-103, соответственно;

(ix) 107-109 и 111-113, соответственно;

(x) 120-122 и 124-126, соответственно;

(xi) 130-132 и 134-136, соответственно;

(xii) 23 или 147, любой из 24, 148 или 151, 25 или 149, любой из 27, 152, 155, 156, 158 или 159, 28 или 153 и 29, соответственно;

(xiii) 43 или 160, 44 или 161, любой из 45, 162, 164 или 165, 47 или 166, 48 или 167 и 49 или 169, соответственно;

(xiv) любой из 130, 170 или 174, 130, 131, 132, 134 или 181, 135 или 182 и 136, соответственно;

(xv) любой из 53, 183 или 190, 54 или 184, любой из 55, 185, 187 или 188, 57 или 192, 58 или 193 и любой из 59, 195 или 197, соответственно;

(xvi) 199-201 и 203-205, соответственно;

(xvii) 209-211 и 213-215, соответственно;

(xviii) 219-221 и 223-225, соответственно;

(xix) 229-231 и 233-235, соответственно;

(xx) 241-243 и 245-247, соответственно;

(xxi) 255-257 и 259-261, соответственно;

(xxii) 265-267 и 269-271, соответственно;

(xxiii) 275-277 и 279-281, соответственно;

(xxiv) 285-287 и 289-291, соответственно;

(xxv) 299-301 и 303-305, соответственно;

(xxvi) 313-315 и 317-319, соответственно;

(xxvii) 323-325 и 327-329, соответственно;

(xxviii) 333-335 и 337-339, соответственно;

(xxix) 229, 230 или 352, 231 или 354 и 233 или 356, 234 и 235 или 358, соответственно;

(xxx) 313, любой из 314, 360, 362, 364 или 366, 315 и 317-319, соответственно;

(xxxi) 370-372 и 374-376, соответственно;

(xxxii) 380-382 и 384-386, соответственно;

(xxxiii) 390-392 и 394-396, соответственно;

(xxxiv) 23-25 и 27-29, соответственно;

(xxxv) 410-412 и 414-416, соответственно;

(xxxvi) 420-422 и 424-426, соответственно;

(xxxvii) 435-437 и 439-441, соответственно;

(xxxviii) 445-447 и 449-451, соответственно;

(xxxix) 455-457 и 459-461, соответственно;

(xxxx) 465-467 и 469-471, соответственно;

(xxxxi) 475-477 и 479-481, соответственно;

(xxxxii) 485-487 и 489-491, соответственно;

(xxxxiii) 494-497 и 499-501, соответственно;

(xxxxiv) 505-507 и 509-511, соответственно;

(xxxxv) 515-517 и 519-521, соответственно;

(xxxxvi) 525-527 и 529-531, соответственно;

(xxxxvii) 535-537 и 539-541, соответственно;

(xxxxviii) 545-547 и 549-551, соответственно;

(xxxxix) 555-557 и 559-561, соответственно;

(xxxxx) 565-567 и 569-571, соответственно;

(xxxxxi) 575-577 и 579-581, соответственно;

(xxxxxii) 585, 586 или 625, 587 или 627 и 589-591, соответственно;

(xxxxxiii) 595-597 и 599-601, соответственно;

(xxxxxiv) 605-607 и 609-611, соответственно;

(xxxxxv) 615-617 и 619-621, соответственно;

(xxxxxvi) 631, 632, или 635, или 637, или 639, или 641, или 643, или 645, или 647, или 649, или 651, или 653, или 655, или 657, или 661, или 663, или 665, или 667, или 669, или 671, или 673, или 675, или 677, или 679, или 681, или 683, или 685, 633 и 697-699, соответственно;

(xxxxxvii) 693-695 и 697-699, соответственно;

(xxxxxviii) 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757 или 760 и 404, 405 и любой из 745 или 747, соответственно;

(xxxxxxix) 585, 586 и 762 или 764 и 589-591, соответственно;

(xxxxxxx) 33-35 и 37-39, соответственно; или

(xxxxxxxi) 400, 401, 766, 404, 405 или вариант 405, содержащий одну, две или три аминокислотные замены, где каждая из одной, двух или трех аминокислотных замен необязательно представляет собой консервативную аминокислотную замену, и 406, соответственно.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее CDRH1, CDRH2 и CDRH3 аминокислотной последовательности VH, представленной в SEQ ID NO: 399, и CDRL1, CDRL2 или вариант CDRL2, содержащий одну, две или три аминокислотные замены, где каждая из одной, двух или трех аминокислотных замен

необязательно представляет собой консервативную аминокислотную замену, и CDRL3 аминокислотной последовательности VL, представленной в SEQ ID NO: 738, где CDR представляют собой CDR согласно IMGT,

и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в: (a) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 406, соответственно; (b) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 406, соответственно; (c) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 406, соответственно; (d) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 406, соответственно; (e) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 406, соответственно; (f) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 404, 405 и 406, соответственно; (g) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 745, соответственно; (h) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 745, соответственно; (i) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 745, соответственно; (j) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 745, соответственно; (k) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 745, соответственно; (l) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 405, 405 и 745, соответственно; (m) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 747, соответственно; (n) SEQ ID NO: 400, 401, 769, 404, 405 и 747, соответственно; (o) SEQ ID NO: 400, 401, 770, 404, 405 и 747, соответственно; (p) SEQ ID NO: 400, 401, 771, 404, 405 и 747, соответственно; (q) SEQ ID NO: 400, 401, 772, 404, 405 и 747, соответственно; или (r) SEQ ID NO: 400, 401, 773, 404, 405 и 747, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в: (a) SEQ ID NO: 400, 401, 766, 404, 405 и 406, соответственно.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 4-6, содержащее аминокислотные последовательности, представленные в: (a) SEQ ID NO: 400,

401, 402, 404, 405 и 406; (b) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 406; (c) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 406; (d) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 406; (e) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 406; (f) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 406; (g) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 745; (h) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 745; (i) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 745; (j) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 745; (k) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 745; (l) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 745; (m) SEQ ID NO: 400, 401, 402, 404, 405 и 747; (n) SEQ ID NO: 400, 401, 751, 404, 405 и 747; (o) SEQ ID NO: 400, 401, 753, 404, 405 и 747; (p) SEQ ID NO: 400, 401, 755, 404, 405 и 747; (q) SEQ ID NO: 400, 401, 757, 404, 405 и 747; или (r) SEQ ID NO: 400, 401, 760, 404, 405 и 747.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 4-7, содержащее в VH аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 400, аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 401, и аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 402, и в VL аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 404, аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 405, и аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 406.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 525, 526, 527, 529, 530 и 531, соответственно,

и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 585, 586 или 625, 587 или 627, 589, 590 и 591, соответственно,

и где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR) H1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 229, 230, 231, 233, 234 и 235, соответственно,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

12. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-11, где:

(i) VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 399, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 254, 264, 274, 284, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361, 363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 764, где вариация является необязательно ограниченной одной или более каркасными областями, и/или вариация содержит одну или более замен на кодируемую зародышевой линией аминокислоту; и/или

(ii) VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 738, 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133, 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696, 744 и 746, где вариация является необязательно ограниченной одной или более каркасными областями, и/или вариация содержит одну или более замен на кодируемую зародышевой линией аминокислоту.

13. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 85% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей

по меньшей мере 85% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

14. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-13, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

15. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-14, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

16. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 97% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 97% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

17. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-16, где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 99% идентичность аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738.

18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, где VH и VL имеют по меньшей мере 85% идентичность (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) аминокислотным последовательностям, представленным в:

(i) SEQ ID NO: 524 и 528, соответственно;

(ii) SEQ ID NO: 584, или 624, или 626, или 628 и 588, соответственно;

(iii) SEQ ID NO: 228, или 740, или 741, или 742, или 743 и 232, соответственно; или

(iv) SEQ ID NO: 228, или 740, или 741, или 742, или 743 и 238, соответственно.

19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-18, где VH содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VH, представленной в Таблице 2, и где VL содержит или состоит из любой аминокислотной последовательности VL, представленной в Таблице 2, где необязательно VH и VL содержат или состоят из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO:

(i) 399 и 403 или 738, соответственно;

(ii) 32 и 36, соответственно;

(iii) 42 и 46, соответственно;

(iv) 52 и 56, соответственно;

(v) 62 и 66, соответственно;

(vi) 72 и 66, соответственно;

(vii) 74 и 78, соответственно;

(viii) 84 и 88, соответственно;

(ix) 84 и 88, соответственно;

(x) 96 и 100, соответственно;

(xi) 106 и 110, соответственно;

(xii) 119 и 123, соответственно; или

(xiii) 129 и 133, соответственно;

(xiv) 22 или 150 и 26, 154 или 157, соответственно;

(xv) 42 или 163 и 46 или 168, соответственно;

(xvi) любой из 129, 173, 175 или 178 и 133, соответственно;

(xvii) любой из 52, 186, 189 или 191 и любой из 56, 194 или 196, соответственно;

(xviii) 198 и 202, соответственно;

(xix) 208 и 212, соответственно;

(xx) 218 и 222, соответственно;

(xxi) 228 и 232 или 238, соответственно;

(xxii) 240 и любой из 244, 250 или 252, соответственно;

(xxiii) 254 и 258, соответственно;

(xxiv) 264 и 268, соответственно;

(xxv) 274 и 278, соответственно; или

(xxvi) 284 и любой из 288, 294 или 296, соответственно;

(xxvii) 298 и любой из 302, 308 или 310, соответственно;

(xxviii) 312 и 316, соответственно;

(xxix) 322 и 326, соответственно;

(xxx) 332 и 336, соответственно;

(xxxi) любой из 228, 350, 351 или 353 и 232, 238, 355 или 357, соответственно;

(xxxii) любой из 312, 359, 361, 363, 365, 367 или 368 и 316, соответственно;

(xxxiii) 369 и 373, соответственно;

(xxxiv) 379 и 383, соответственно;

(xxxv) 389 и 393, соответственно;

(xxxvi) 22 и 26, соответственно;

(xxxvii) 409 и 413, соответственно;

(xxxviii) 419 и 423, соответственно;

(xxxix) 434 и 438, соответственно;

(xxxx) 444 и 448, соответственно;

(xxxxi) 454 и 458, соответственно;

(xxxxii) 464 и 468, соответственно;

(xxxxiii) 474 и 478, соответственно;

(xxxxiv) 484 и 488, соответственно;

(xxxxv) 494 и 498, соответственно;

(xxxxvi) 504 и 508, соответственно;

(xxxxvii) 514 и 518, соответственно;

(xxxxviii) 524 и 528, соответственно;

(xxxxix) 534 и 538, соответственно;

(xxxxx) 544 и 548, соответственно;

(xxxxxi) 554 и 558, соответственно;

(xxxxxii) 564 и 568, соответственно;

(xxxxxiii) 574 и 578, соответственно;

(xxxxxiv) 584 и 588, соответственно;

(xxxxxv) 594 и 598, соответственно;

(xxxxxvi) 604 и 608, соответственно;

(xxxxxvii) 614 и 618, соответственно;

(xxxxxviii) 624, 626 или 628 и 588, соответственно;

(xxxxxix) 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682 или 684 и 686, соответственно;

(xxxxxx) 692 и 696, соответственно;

(xxxxxxi) любой из 740-743 и 238, соответственно;

(xxxxxxii) любой из 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761 и любой из 403, 744 и 746, соответственно; или

(xxxxxxiii) 762 или 764 и 588, соответственно.

20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

22. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

23. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

24. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой

из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 744,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 746,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

26. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 524, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 528,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

27. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 584, 624, 626 и 628, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 588,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

28. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 228, 740, 741, 742 и 743, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 232,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с

поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

29. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 228, 740, 741, 742 и 743, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 238,

где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, экспрессируемым на клеточной поверхности клетки-хозяина и/или на вирионе.

30. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL), где VH содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и VL содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36.

31. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 33-35, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 37-39, соответственно.

32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 3-31, которое способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 на модели инфекции in vitro, и/или на животной модели инфекции in vivo, и/или у человека.

33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-32, которое:

(i) распознает эпитоп в мотиве связывания рецептора ACE2 (RBM, SEQ ID NO: 5) SARS-CoV-2;

(ii) способно блокировать взаимодействие между SARS-CoV-2 (например, RBM SARS-CoV-2) и ACE2 человека;

(iii) способно связываться с S-белком SARS-CoV-2;

(iv) распознает эпитоп, который является консервативным в ACE2 RBM SARS-CoV-2 и в ACE2 RBM SARS-CoV-1;

(v) обладает перекрестной реактивностью в отношении SARS-CoV-2 и

коронавируса SARS-CoV-1;

(vii) распознает эпитоп в поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2, который не входит в RBM ACE2;

(viii) способно связываться с тримером S-белка SARS-CoV-2 в префузионной конформации;

или

(ix) любая комбинация (i)-(viii).

34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-33, которое представляет собой изотип IgG, IgA, IgM, IgE или IgD.

35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-34, которое представляет собой изотип IgG, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-35, которое является человеческим, гуманизированным или химерным.

37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-36, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает человеческое антитело, моноклональное антитело, очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv или scFab.

38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 37, где scFv содержит более одного домена VH и более одного домена VL.

39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-38, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 39, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент.

41. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 39 или п. 40, содержащее:

(i) первый VH и первый VL; и

(ii) второй VH и второй VL,

где первый VH и второй VH различные и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 22, 32, 42, 52, 62, 72, 74, 84, 96, 106, 119, 129, 139, 150, 163, 173, 175, 178, 186, 189, 191, 198, 208, 218, 228, 240, 254, 264, 274, 284, 298, 312, 322, 332, 350, 351, 353, 359, 361,

363, 365, 367, 368, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 434, 444, 454, 464, 474, 484, 494, 504, 514, 524, 534, 544, 554, 564, 574, 584, 594, 604, 614, 624, 626, 628, 630, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 692, 740, 741, 742, 743, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759, 761, 762 и 764, и

где первый VL и второй VL различные и каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 26, 36, 46, 56, 66, 78, 88, 94, 100, 110, 123, 133, 143, 154, 157, 168, 194, 196, 202, 212, 222, 232, 238, 244, 250, 252, 258, 268, 278, 288, 294, 296, 302, 308, 310, 316, 326, 336, 355, 357, 373, 383, 393, 403, 413, 423, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, 528, 538, 548, 558, 568, 578, 588, 598, 608, 618, 686, 696 738, 744 и 746;

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

42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 40 или п. 41, содержащее:

(i) первый VH и первый VL; и

(ii) второй VH и второй VL,

где первый VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 139 и 342, и первый VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (т.е. 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 143 и 346, и где второй VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 и 761, и второй VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% (т.е. 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичность аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 403, 744 и 746.

43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 39 или п. 40,

содержащее первую антигенсвязывающую часть, имеющую первую специфичность, и вторую антигенсвязывающую часть, имеющую вторую специфичность, где первая антигенсвязывающая часть содержит VH, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, и VL, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 738 или SEQ ID NO: 403.

44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 43, где вторая антигенсвязывающая часть содержит VH, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и VL, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143.

45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 43, где вторая антигенсвязывающая часть содержит VH, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342, и VL, который содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 346.

46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-45, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит полипептид Fc или его фрагмент.

47. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 46, где полипептид Fc или его фрагмент содержит:

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

(ii) мутацию, которая усиливает связывание с FcγR по сравнению с эталонным полипептидом Fc, который не содержит мутацию.

48. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 47, где мутация, которая усиливает связывание с FcRn, включает: M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I; Q311I; D376V; T307A; E380A или любую их комбинацию.

49. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 47 или п. 48, где мутация, которая усиливает связывание с FcRn, включает:

(i) M428L/N434S;

(ii) M252Y/S254T/T256E;

(iii) T250Q/M428L;

(iv) P257I/Q311I;

(v) P257I/N434H;

(vi) D376V/N434H;

(vii) T307A/E380A/N434A или

(viii) любую комбинацию (i)-(vii).

50. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 47-49, где мутация, которая усиливает связывание с FcRn, включает M428L/N434S.

51. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 47-50, где мутация, которая усиливает связывание с FcγR, включает S239D; I332E; A330L; G236A или любую их комбинацию.

52. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 47-51, где мутация, которая усиливает связывание с FcγR, включает:

(i) S239D/I332E;

(ii) S239D/A330L/I332E;

(iii) G236A/S239D/I332E или

(iv) G236A/A330L/I332E.

53. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 47-52, где полипептид Fc содержит мутацию L234A и мутацию L235A.

54. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-53, содержащее мутацию, изменяющую гликозилирование, причем мутация, изменяющая гликозилирование, включает N297A, N297Q или N297G, и/или которое является агликозилированным и/или афукозилированным.

55. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-54, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с EC50 менее 500 нг/мл, менее 250 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 16 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 14 нг/мл, менее 13 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл или менее 2 мг/мл, как измерено с помощью ELISA (необязательно, непрямого ELISA и/или сэндвич-ELISA) и/или проточной цитометрии, где поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 экспрессируется на клеточной поверхности клетки-хозяина.

56. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-55, способное связываться с RBD (рецептор-связывающий домен) поверхностного гликопротеина SARS-CoV-2 с EC50 менее 500 нг/мл, менее 250 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 16 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 14 нг/мл, менее 13 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее

8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл или менее 2 мг/мл, как измерено с помощью ELISA (необязательно, непрямого ELISA и/или сэндвич-ELISA) и/или проточной цитометрии, где поверхностный гликопротеин SARS CoV-2 экспрессируется на клеточной поверхности клетки-хозяина.

57. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-56, способное связываться с RBD SARS-CoV-2 с KD менее 5×10^{-8} M, менее 4×10^{-8} M, менее 3×10^{-8} M, менее 2×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M, менее 5×10^{-10} M, менее 1×10^{-10} M, менее 5×10^{-11} M, менее 1×10^{-11} M, менее 5×10^{-12} M или менее 1×10^{-12} M, как определено с помощью биослойной интерферометрии (BLI), необязательно с использованием инструмента Octet с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, нанесенным на штифты с белком A, необязательно в концентрации 2,7 мкг/мл, и RBD SARS-CoV-2, нанесенным в течение 5 минут в концентрации 6 мкг/мл, 1,5 мкг/мл или 0,4 мкг/мл, дополнительно необязательно с измерением диссоциации в течение 7 минут.

58. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-57, способное связываться с RBD SARS-CoV-2 с KD менее 6×10^{-8} M, менее 5×10^{-8} M, менее 4×10^{-8} M, менее 3×10^{-8} M, менее 2×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 4×10^{-9} M, менее 3×10^{-9} M, менее 2×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M или менее 8×10^{-10} M, как определено с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR), необязательно с использованием инструмента Biacore T200 с использованием одноциклового кинетического подхода.

59. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-58, способное связываться с RBD SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между (i) RBD и (ii) ACE2 человека и/или SIGLEC-1 человека.

60. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-59, способное нейтрализовать:

(i) инфекцию псевдовирусом SARS-CoV-2, необязательно:

(i)(a) с IC50 нейтрализации менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл, менее 3 нг/мл, менее 2 нг/мл или менее 1 нг/мл, предпочтительно менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл, менее 4 нг/мл, менее 3 нг/мл, менее 2 нг/мл или менее 1 нг/мл, и/или

(i)(b) с IC80 нейтрализации менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл или менее

25 нг/мл, предпочтительно менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл или менее 25 нг/мл, и/или

(i)(c) с EC90 нейтрализации менее 300 нг/мл, менее 200 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл, 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл или менее 10 нг/мл, где дополнительно необязательно псевдовирус SARS-CoV-2 включает псевдовирус VSV (вирус везикулярного стоматита) и/или псевдовирус MLV (вирус лейкемии мышей), и/или

(i)(d) псевдовирус SARS-CoV-2 включает псевдовирус VSV и/или псевдовирус MLV; и/или

(ii) инфекцию живым SARS-CoV-2, необязательно

(ii)(a) с EC50 менее 60 нг/мл, менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5/нг мл или менее 4 нг/мл, предпочтительно менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5 нг/мл и менее 4 нг/мл, и/или

(ii)(b) с EC90 менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл, менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл, менее 12 нг/мл, менее 11 нг/мл, менее 10 нг/мл, менее 9 нг/мл, менее 8 нг/мл, менее 7 нг/мл, менее 6 нг/мл, менее 5/нг мл или менее 4 нг/мл, предпочтительно менее 30 нг/мл, менее 25 нг/мл, менее 20 нг/мл, менее 15 нг/мл или менее 12 нг/мл, и/или

(ii)(c) в течение 6-часового периода с множественностью заражения 0,1; и/или

(iii) инфекцию живым SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, клетке HEK293T), которая экспрессирует, необязательно сконструирована для сверхэкспрессии, DC-SIGN, L-SIGN, SIGLEC или ACE2; и/или

(iv) инфекцию живым SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (например, клетке HEK293T), которая экспрессирует, необязательно сконструирована для сверхэкспрессии, SIGLEC-1 или ACE2, где нейтрализация инфекции включает полную нейтрализацию инфекции.

61. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-60, способное нейтрализовать инфекцию вариантом SARS-CoV-2, который содержит любую из следующих мутаций в поверхностном гликопротеине по сравнению с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2, содержащим SEQ ID NO: 3: N501Y; S477N; N439K; L452R; E484K; K417N; T478K; S494P; A520S; N501T; A522S; Y453F; P384L.

62. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 61, способное

нейтрализовать инфекцию вариантом SARS-CoV-2 с активностью, которая менее чем в 3 раза ниже, чем активность, с которой антитело или антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует инфекцию SARS-CoV-2, имеющим аминокислотную последовательность поверхностного гликопротеина, представленную в SEQ ID NO:3.

63. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-62, способное активировать FcγRIIa, FcγRIIIa или оба, где необязательно:

(i) FcγRIIa содержит аллель H131; и/или

(ii) FcγRIIIa содержит аллель V158; и/или

(iii) активацию определяют с использованием клетки-мишени, экспрессирующей S SARS-CoV-2, такой как клетка CHO (яичник китайского хомячка), и репортерной клетки, экспрессирующей репортер, управляемый NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), такой как люцифераза.

64. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-63, содержащее:

(a) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 8;

(b) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 6, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 9;

(c) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 7, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 8; или

(d) аминокислотную последовательность CH1-CH3, представленную в SEQ ID NO: 7, и аминокислотную последовательность CL, представленную в SEQ ID NO: 9.

65. Выделенное антитело, содержащее:

(i) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 767; и

(ii) аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 768.

66. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-65, имеющее период полувыведения in vivo у примата, не являющегося человеком, от 20 до 30 дней, или от 22 до 28 дней, или от 23 до 27 дней, или от 24 до 26 дней, или около 25 дней.

67. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 20 до около 30 нг/мл.

68. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 10 до около 20 нг/мл.

69. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 5 до около 10 нг/мл.

70. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и/или нейтрализовать инфекцию клетки-мишени с IC50 от около 1 до около 5 нг/мл.

71. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-70, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент способно нейтрализовать инфекцию SARS-CoV-2 и не конкурируют с ACE2 человека за связывание с S-белком SARS-CoV-2,

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

72. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое конкурируют за связывание с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-71.

73. Выделенный полинуклеотид, кодирующий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-72 или кодирующий VH, тяжелую цепь, VL и/или легкую цепь антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

74. Полинуклеотид по п. 73, где полинуклеотид содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или рибонуклеиновую кислоту (РНК), где РНК необязательно включает матричную РНК (мРНК).

75. Полинуклеотид по п. 73 или п. 74, который является кодон-оптимизированным для экспрессии в клетке-хозяине.

76. Полинуклеотид по любому из пп. 73-75, содержащий полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий, или состоящий из полинуклеотидной последовательности согласно любой одной или более из SEQ ID NO: 30, 31, 40, 41, 50, 51, 60, 61, 70, 71, 73, 82, 83, 92, 93, 95, 104, 105, 114, 115, 116, 117,

118, 127, 128, 137, 138, 206, 207, 216, 217, 226, 227, 236, 237, 239, 248, 249, 251, 253, 262, 263, 272, 273, 282, 283, 292, 293, 295, 297, 306, 307, 309, 311, 320, 321, 330, 331, 340, 341, 377, 378, 387, 388, 397, 398, 407, 408, 417, 418, 427, 428, 433, 442, 443, 452, 453, 462, 463, 472, 473, 482, 483, 492, 493, 502, 503, 512, 513, 552, 523, 532, 533, 542, 543, 552, 553, 562, 563, 572, 573, 582, 583, 592, 593, 602, 603, 612, 613, 622, 623, 690, 691, 700-737 и 739.

77. Полинуклеотид по любому из пп. 73-76, содержащий:

(i) полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий, или состоящий из нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 407; и

(ii) полинуклеотид, имеющий по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичность, или содержащий, или состоящий из нуклеотидной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 408, 737 или 739.

78. Рекомбинантный вектор, содержащий полинуклеотид по любому из пп. 73-77.

79. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по п. 77 и/или вектор по п. 78, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к клетке-хозяину.

80. В-клетка человека, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 73-77, где полинуклеотид является гетерологичным по отношению к В-клетке человека, и/или где В-клетка человека является иммортализованной.

81. Композиция, содержащая:

(i) антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-72;

(ii) полинуклеотид по любому из пп. 73-77;

(iii) рекомбинантный вектор по п. 78;

(iv) клетку-хозяина по п. 79; и/или

(v) В-клетку человека по п. 80,

и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель.

82. Композиция по п. 81, содержащая два или более антитела или антигенсвязывающих фрагмента по любому из пп. 1-72.

83. Композиция по п. 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143.

84. Композиция по п. 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 33-35, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 37-39, соответственно; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 144-146, соответственно.

85. Композиция по п. 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139 или 342, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143 или 346; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761, и VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 403, 744 или 746.

86. Композиция по п. 82, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 144-146, соответственно; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, и вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где CDRH1, CDRH2 и CDRH3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, 760, соответственно, и CDRL1, CDRL2 и CDRL3 содержат или состоят из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно.

87. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

(i)(a) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 32, и

(i)(b) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 36; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее

(ii)(a) VH, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 139, и

(ii)(b) VL, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 143.

88. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 400, 402 и 766, соответственно, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 404, 405 и 406, соответственно; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 140, 141 или 343 и 142, соответственно, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 144, 145 и 146, соответственно.

89. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 399, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139 или 342, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143.

90. Композиция по любому из пп. 82-89, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию M428L и мутацию N434S.

91. Композиция по любому из пп. 82-90, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию G236A, мутацию A330L и мутацию I332E.

92. Композиция, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 73-77, инкапсулированный в молекулу-носитель, где молекула-носитель необязательно содержит липид, средство доставки, полученное из липида, такое как липосома, твердая липидная наночастица, маслянистая суспензия, субмикронная липидная эмульсия, липидный микропузырь, обратная липидная мицелла, кохлеарная липосома, липидная микротрубочка, липидный микроцилиндр, липидная наночастица (LNP) или наноразмерная платформа.

93. Композиция, содержащая:

(i) первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между

поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и первым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1; и

(ii) второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, способное связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и вторым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1,

где первый рецептор клеточной поверхности и второй рецептор клеточной поверхности являются различными.

94. Способ лечения коронавирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества:

(i) антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-72;

(ii) полинуклеотида по любому из пп. 73-77;

(iii) рекомбинантного вектора по п. 78;

(iv) клетки-хозяина по п. 79;

(v) В-клетки человека по п. 80, и/или

(vi) композиции по любому из пп. 81-93.

95. Способ лечения коронавирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, у субъекта, включающий введение указанному субъекту:

(i) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 400, 402 и 766, соответственно, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 404, 405 и 406, соответственно; и

(ii) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, представленные в SEQ ID NO: 140, 141 или 343 и 142, соответственно, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, представленные в SEQ ID NO: 144, 145 и 146, соответственно.

96. Способ лечения коронавирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, у субъекта, включающий введение указанному субъекту:

(i) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(i)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в

SEQ ID NO: 399, и

(i)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 403 или SEQ ID NO: 738; и

(ii) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которое способно связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и содержит

(ii)(a) VH, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139 или 342, и

(ii)(b) VL, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143.

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

(i)(a) аминокислотные последовательности VH и VL согласно SEQ ID NO: 32 и 36, соответственно; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 33-35 и 37-39, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143; или

(ii)(b) аминокислоты CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146.

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

(i)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотные последовательности VH и VL согласно SEQ ID NO: 32 и 36, соответственно; или

(ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 33-35 и 37-39, соответственно.

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

(i)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139 или 342, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143 или 346; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761 и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 403, 744 или 746; или

(ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, 760, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно.

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

(i)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 399, 748, 749, 750, 752, 754, 756, 758, 759 или 761 и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 403, 744 или 746; или

(i)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 400, 401 и любой из 751, 753, 755, 757, 760, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 404, 405 и любой из 406, 745 и 747, соответственно;

второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, содержащего:

(ii)(a) аминокислотную последовательность VH согласно SEQ ID NO: 139 или 342, и аминокислотную последовательность VL согласно SEQ ID NO: 143 или 346; или

(ii)(b) аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 согласно SEQ ID NO: 140-142, соответственно, или 343-345, соответственно, и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 согласно SEQ ID NO: 144-146, соответственно.

101. Способ по любому из пп. 95-100, где каждый из первого антитела или

антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию M428L и мутацию N434S.

102. Способ по любому из пп. 95-101, где каждый из первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержит полипептид Fc IgG1, содержащий мутацию G236A, мутацию A330L и мутацию I332E.

103. Способ лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту:

(i) первого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, способного связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и первым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1; и

(ii) второго антитела или антигенсвязывающего фрагмента, способного связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и ингибировать взаимодействие между поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и вторым рецептором клеточной поверхности, выбранным из ACE2, DC-SIGN, L-SIGN и SIGLEC-1,

где первый рецептор клеточной поверхности и второй рецептор клеточной поверхности являются различными.

104. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-72, полинуклеотид по любому из пп. 73-77, рекомбинантный вектор по п. 78, клетка-хозяин по п. 79, B-клетка человека по п. 80 и/или композиция по любому из пп. 81-93 для применения в способе лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

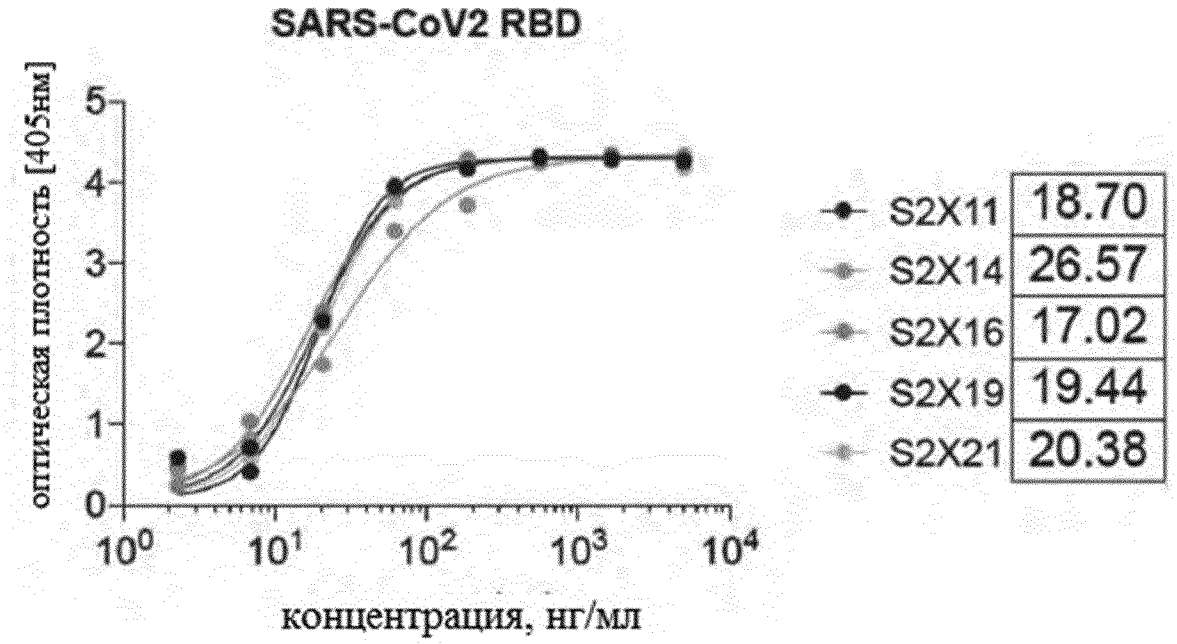
105. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-72, полинуклеотид по любому из пп. 73-77, рекомбинантный вектор по п. 78, клетка-хозяин по п. 79, B-клетка человека по п. 80 и/или композиция по любому из пп. 81-93 для применения в получении лекарственного препарата для лечения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.

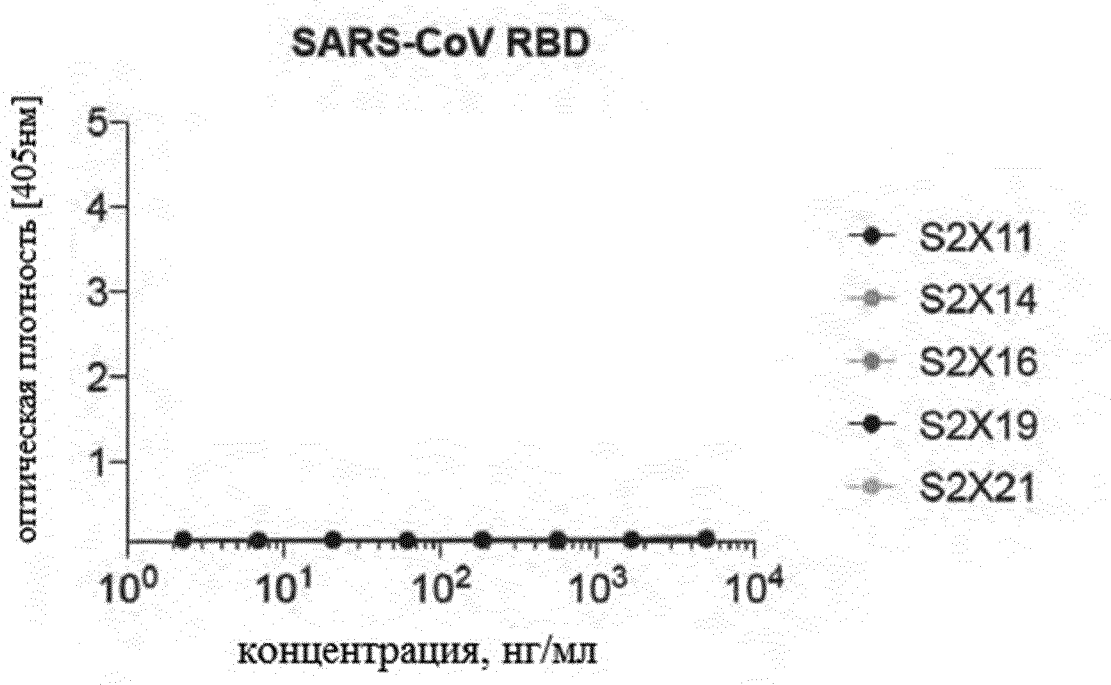
106. Способ диагностики инфекции SARS-CoV-2 in vitro, включающий:

(i) приведение в контакт образца, полученного от субъекта, с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-72 и

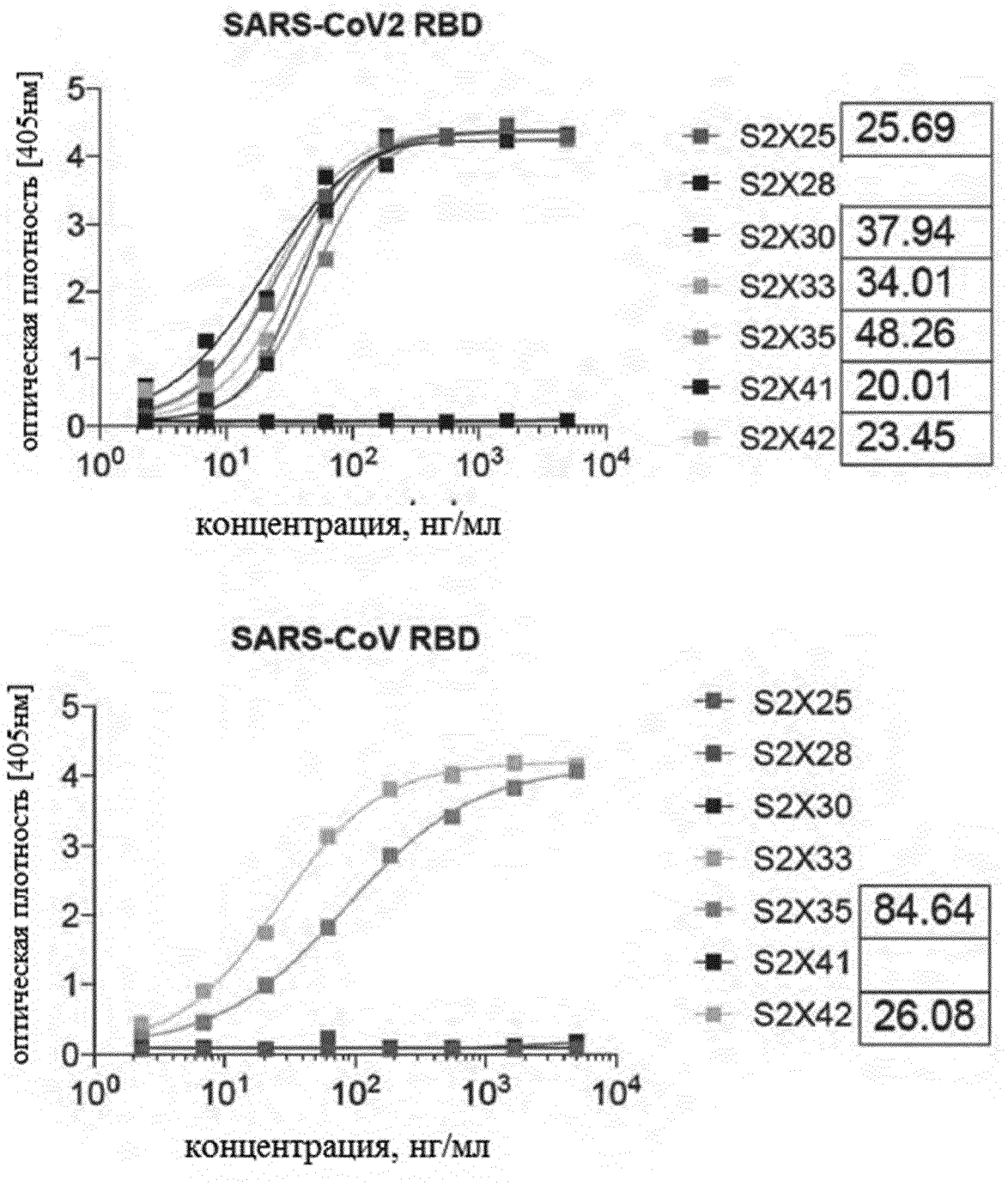
(ii) обнаружение комплекса, содержащего антиген и антитело или содержащего антиген и антигенсвязывающий фрагмент.

107. Способ по п. 106, где образец включает кровь, полученную от субъекта.

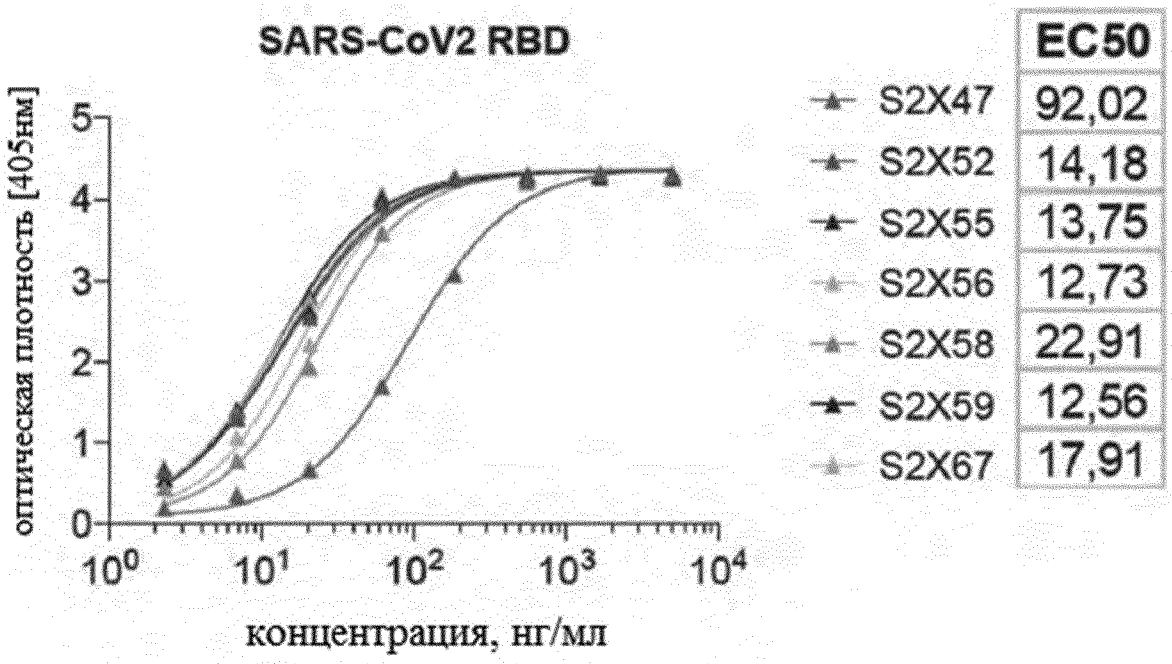

SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность [405нм]
0
1
2
3
4
5
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
концентрация, нг/мл
S2X11 18.70
S2X14 26.57
S2X16 17.02
S2X19 19.44
S2X21 20.38

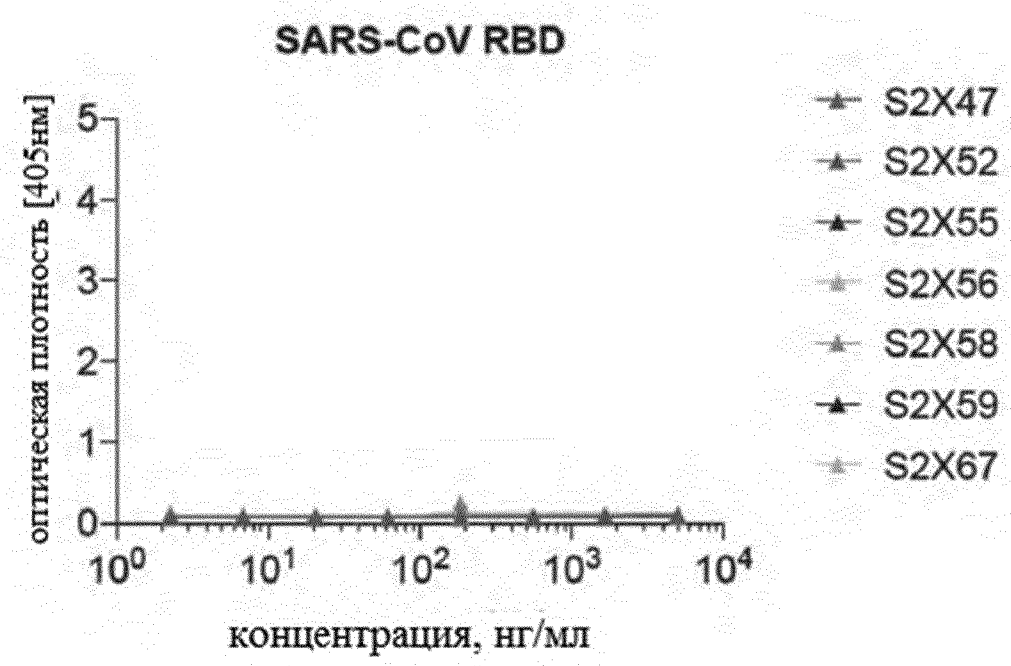

SARS-CoV RBD
оптическая плотность [405нм]
0
1
2
3
4
5
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
концентрация, нг/мл
S2X11
S2X14
S2X16
S2X19
S2X21

ФИГУРА 1А

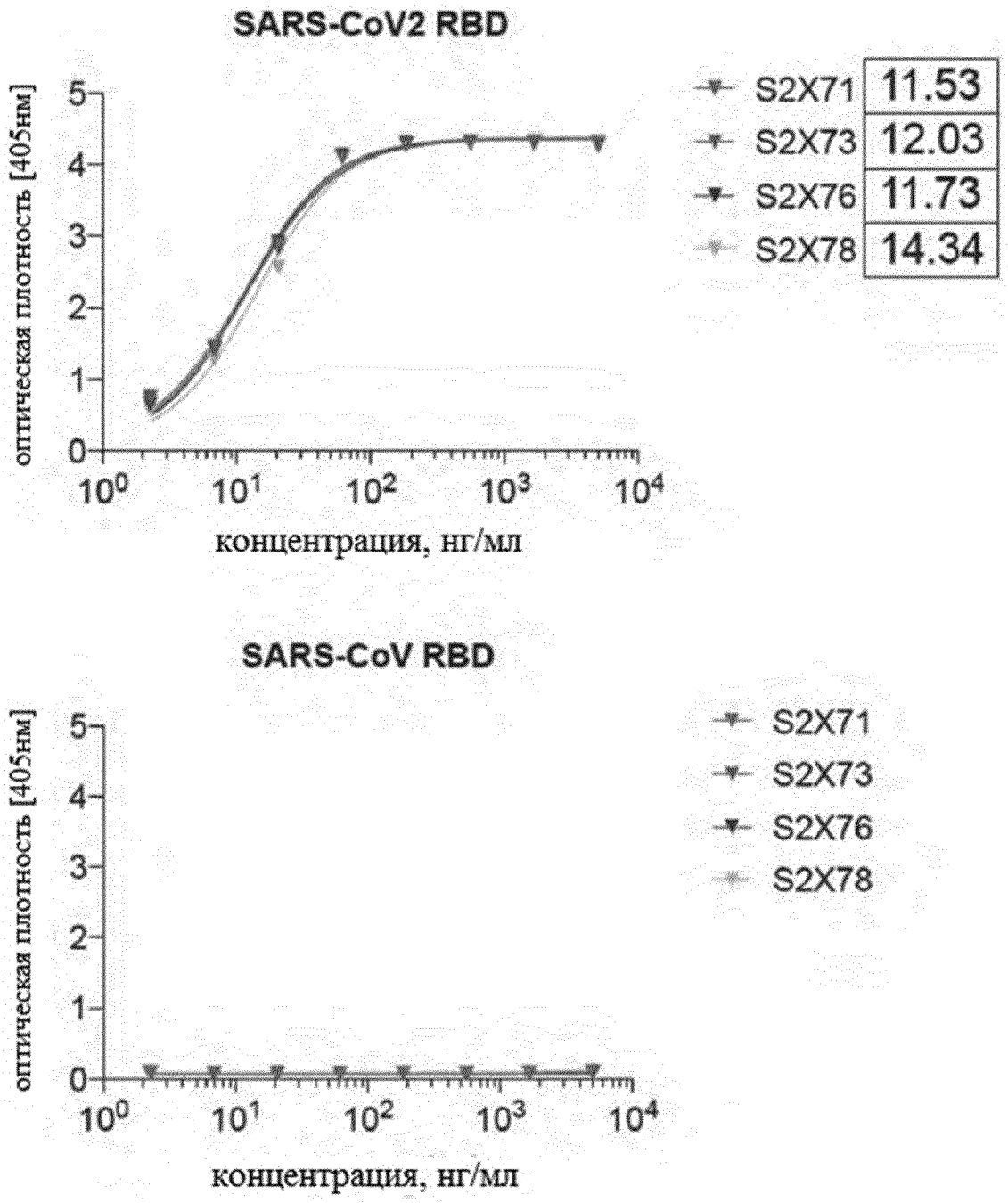

SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность [405нм]
концентрация, нг/мл
S2X25 25.69
S2X28
S2X30 37.94
S2X33 34.01
S2X35 48.26
S2X41 20.01
S2X42 23.45
SARS-CoV RBD
оптическая плотность [405нм]
концентрация, нг/мл
S2X25
S2X28
S2X30
S2X33
S2X35 84.64
S2X41
S2X42 26.08

ФИГУРА 1В

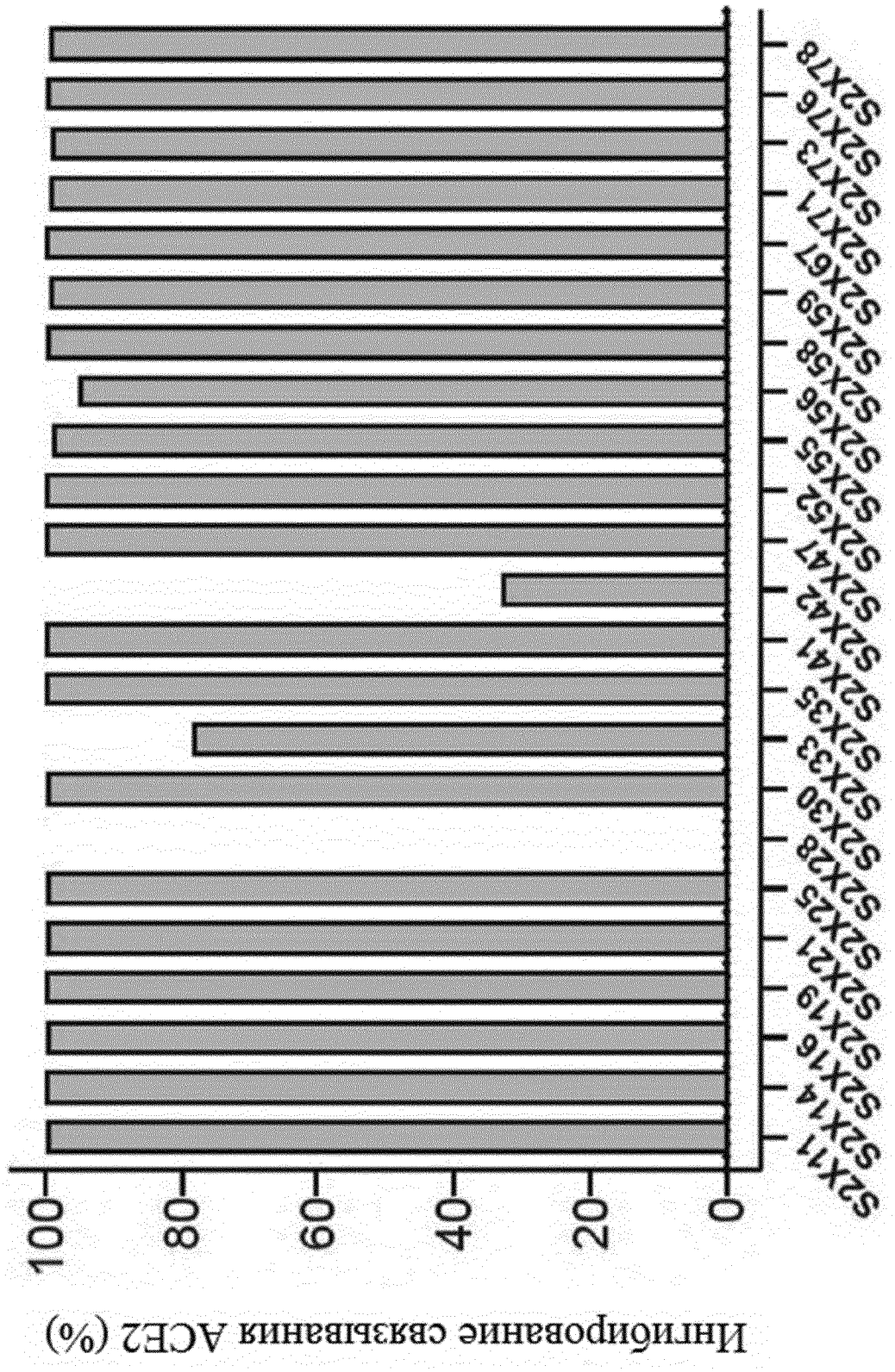

SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность [405нм]
концентрация, нг/мл
EC50
S2X47 92,02
S2X52 14,18
S2X55 13,75
S2X56 12,73
S2X58 22,91
S2X59 12,56
S2X67 17,91


SARS-CoV RBD
оптическая плотность [405нм]
концентрация, нг/мл
S2X47
S2X52
S2X55
S2X56
S2X58
S2X59
S2X67

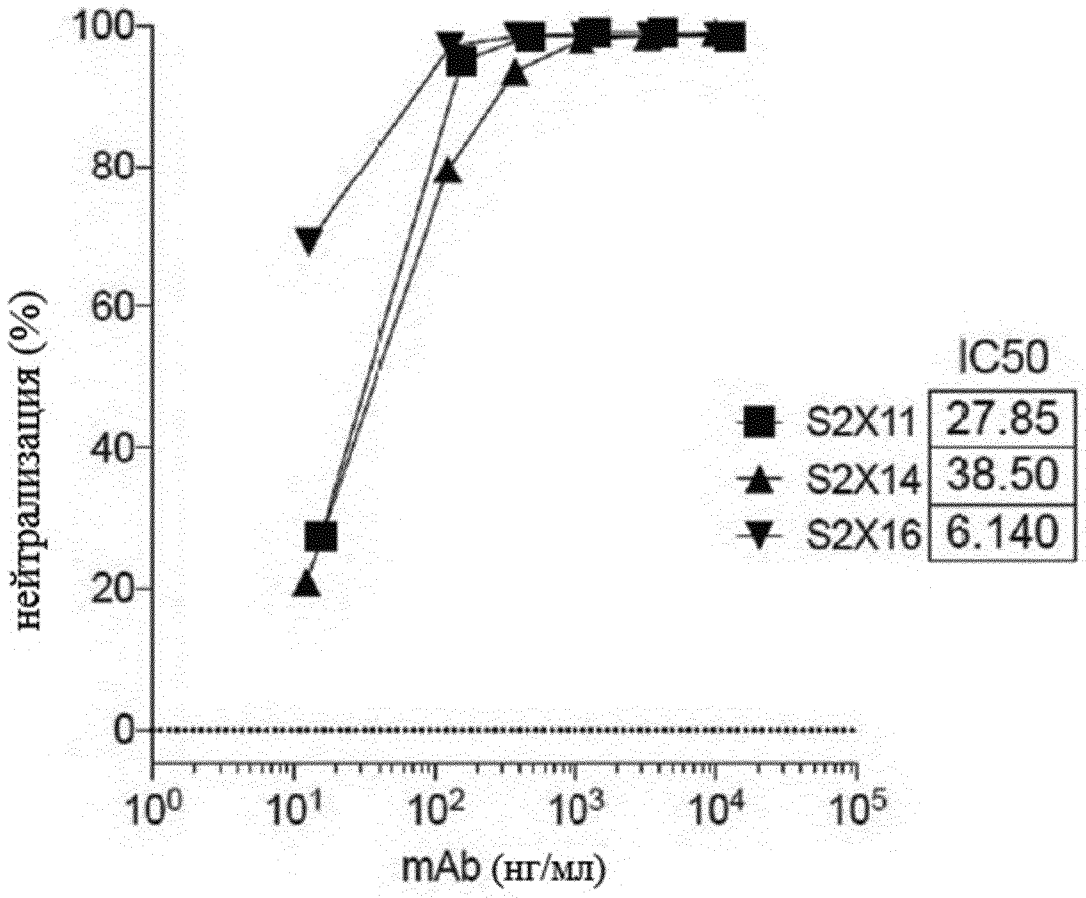
ФИГУРА 1С


SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность [405нм]
концентрация, нг/мл
S2X71 11.53
S2X73 12.03
S2X76 11.73
S2X78 14.34
SARS-CoV RBD
оптическая плотность [405нм]
концентрация, нг/мл
S2X71
S2X73
S2X76
S2X78

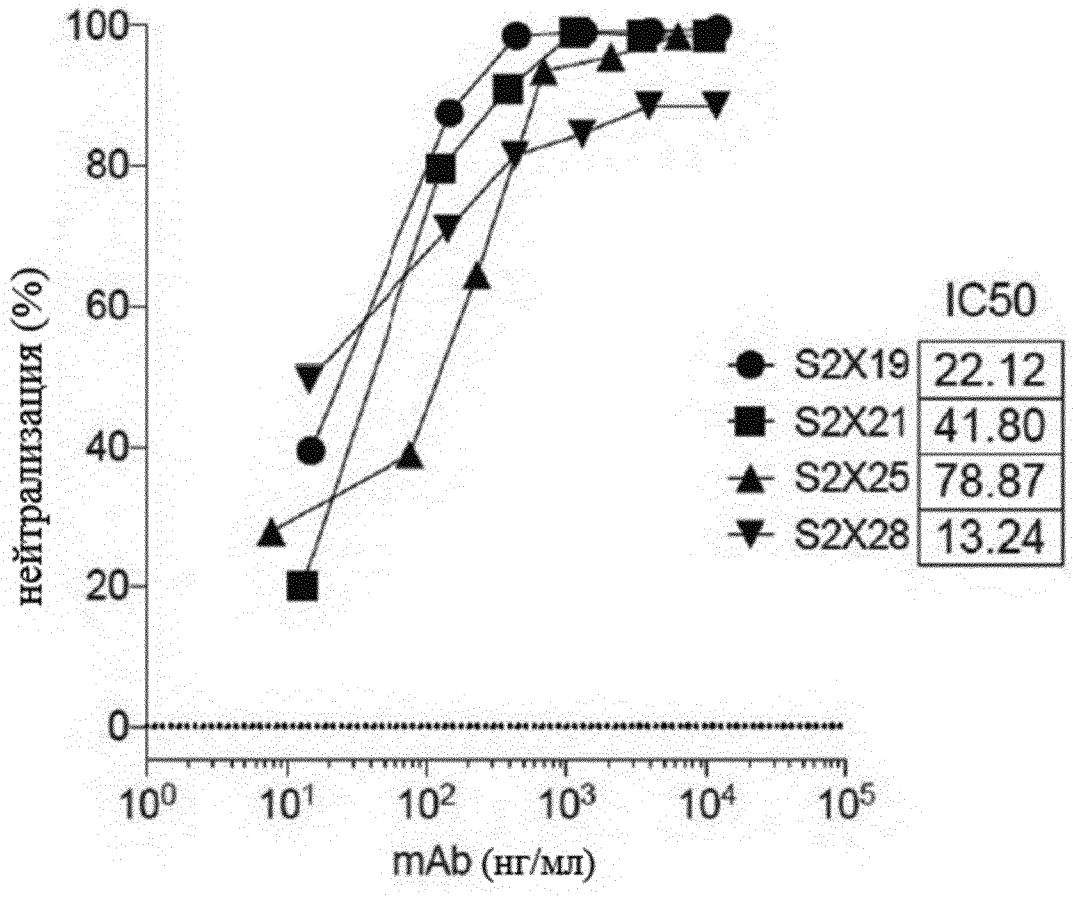
ФИГУРА 1D


Ингибирование связывания ACE2 (%)
100
80
60
40
20
0
S2X14
S2X16
S2X19
S2X21
S2X25
S2X28
S2X30
S2X33
S2X35
S2X41
S2X42
S2X47
S2X52
S2X55
S2X56
S2X58
S2X59
S2X61
S2X71
S2X73
S2X76
S2X78

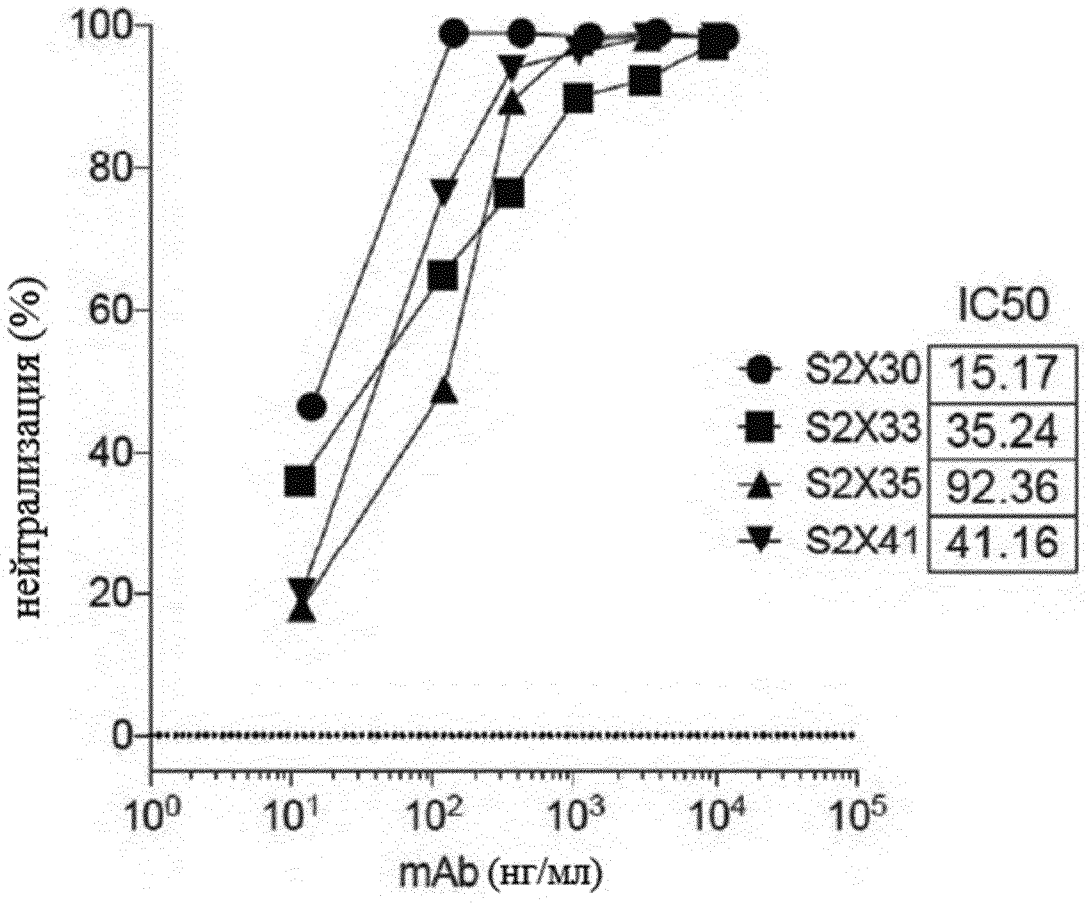
ФИГУРА 2


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
IC50
S2X11 27.85
S2X14 38.50
S2X16 6.140

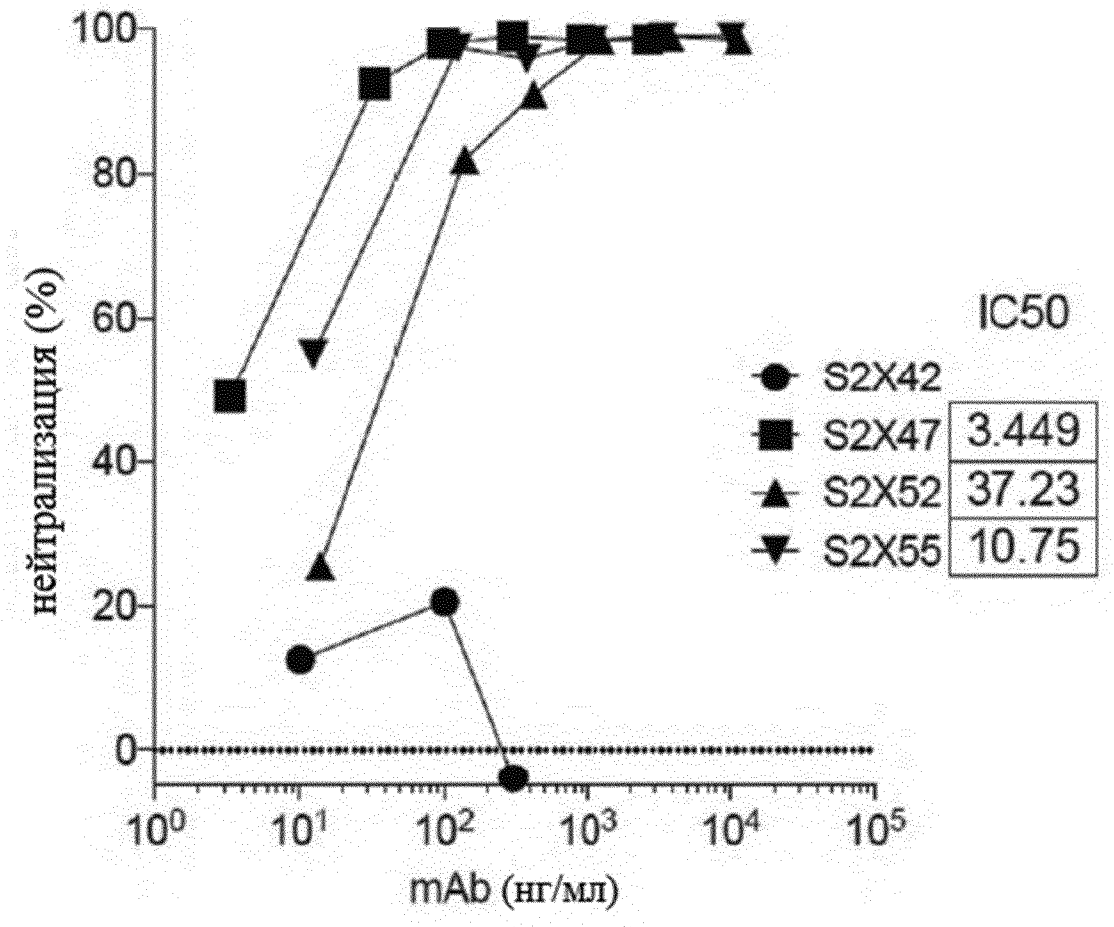
ФИГУРА 3А


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
IC50
S2X19 22.12
S2X21 41.80
S2X25 78.87
S2X28 13.24

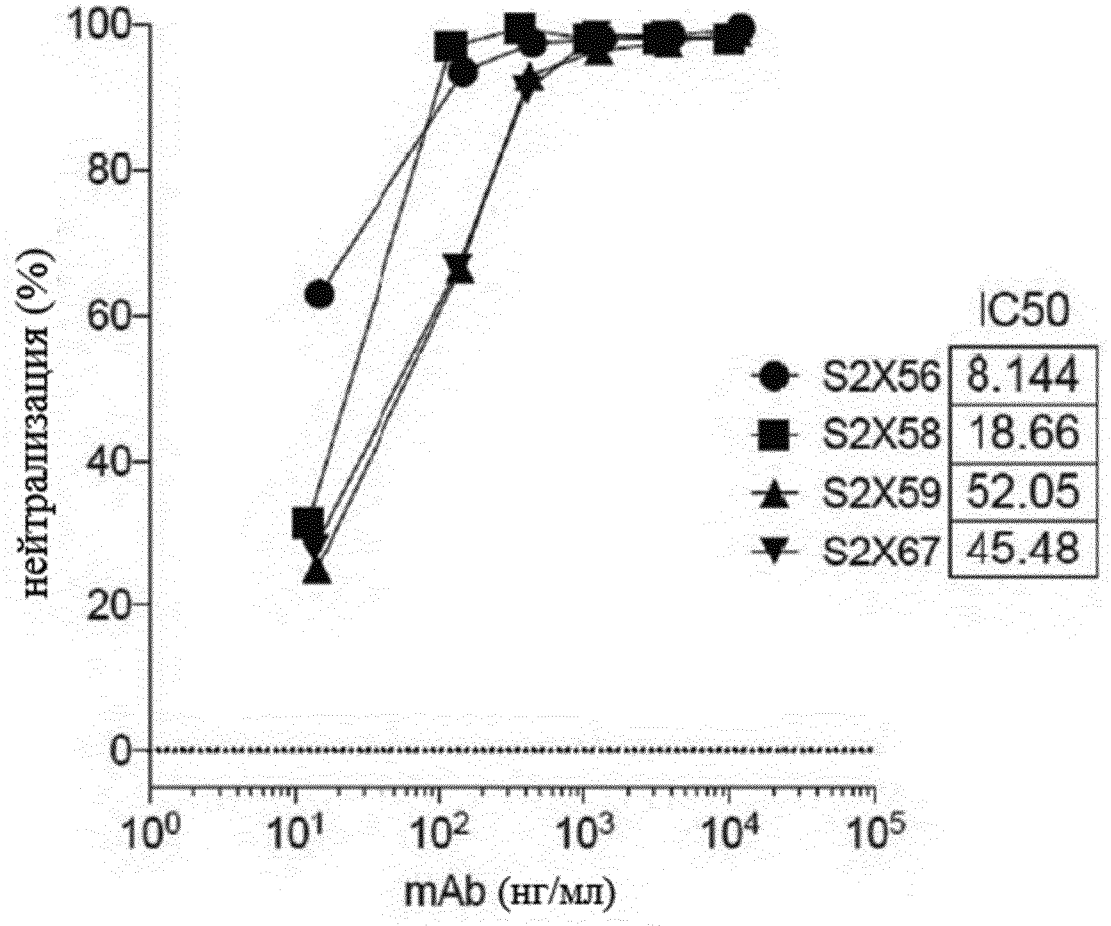
ФИГУРА 3B


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
IC50
S2X30 15.17
S2X33 35.24
S2X35 92.36
S2X41 41.16

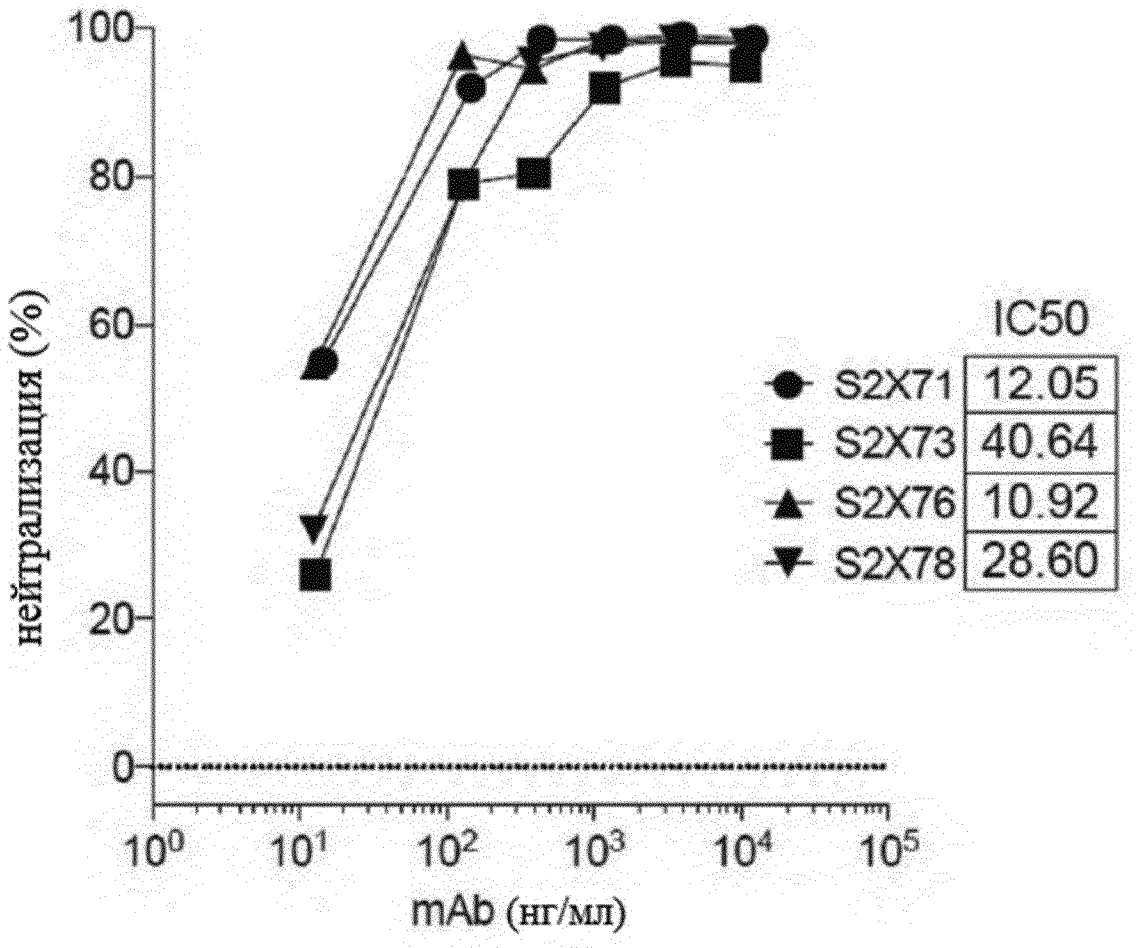
ФИГУРА 3C


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
IC50
S2X42
S2X47 3.449
S2X52 37.23
S2X55 10.75

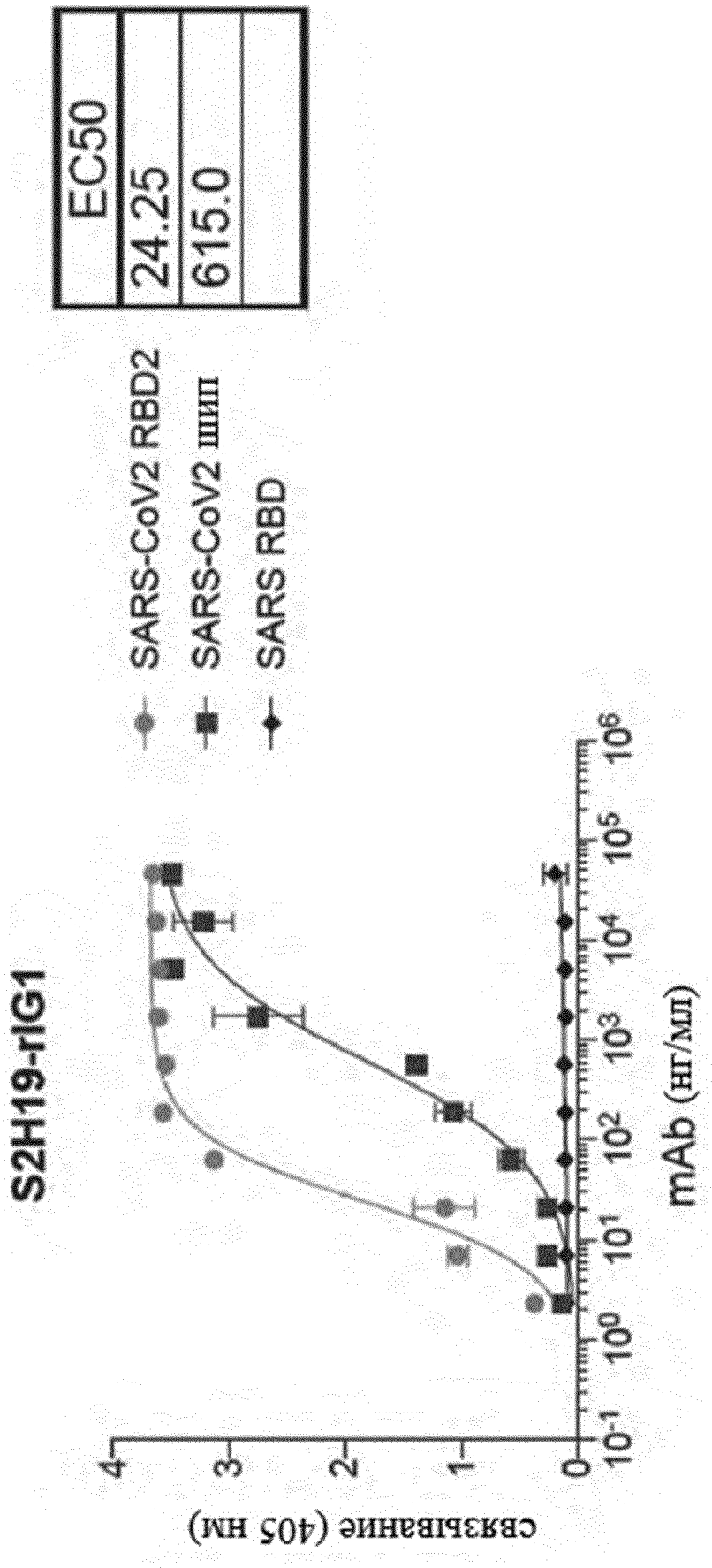
ФИГУРА 3D


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
IC50
S2X56 8.144
S2X58 18.66
S2X59 52.05
S2X67 45.48

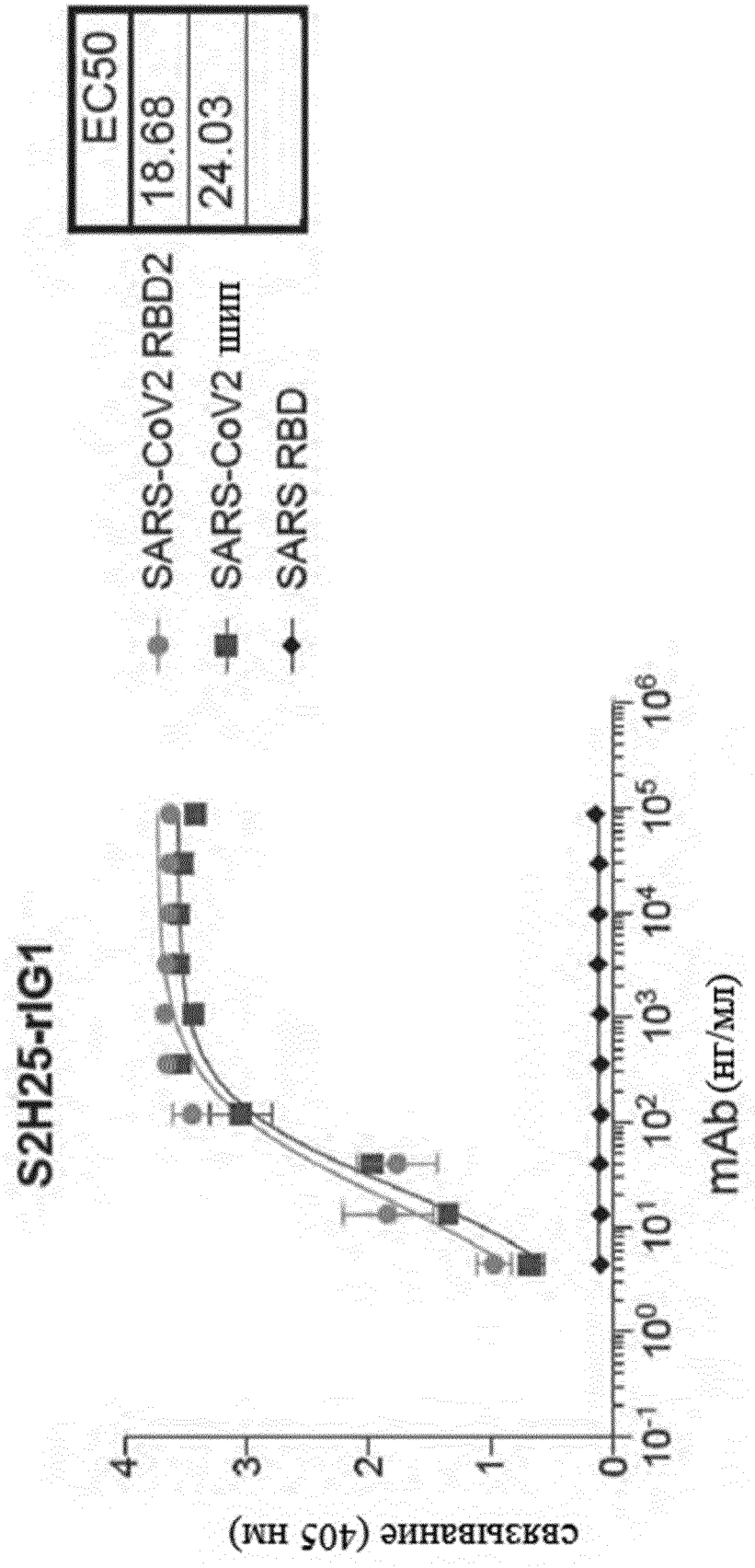
ФИГУРА 3E


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
IC50
S2X71 12.05
S2X73 40.64
S2X76 10.92
S2X78 28.60

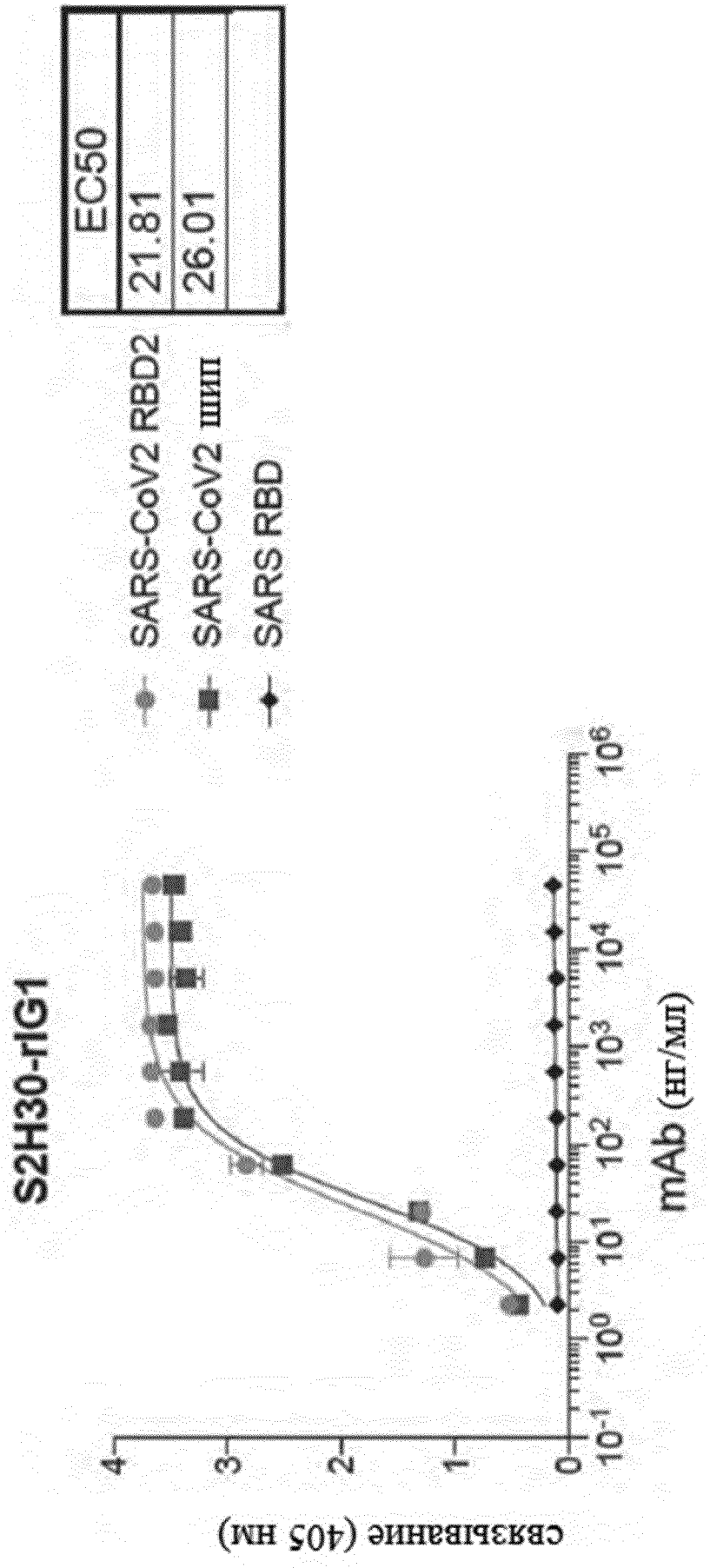
ФИГУРА 3F


EC50
24.25
615.0
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шипп
SARS RBD
S2H19-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

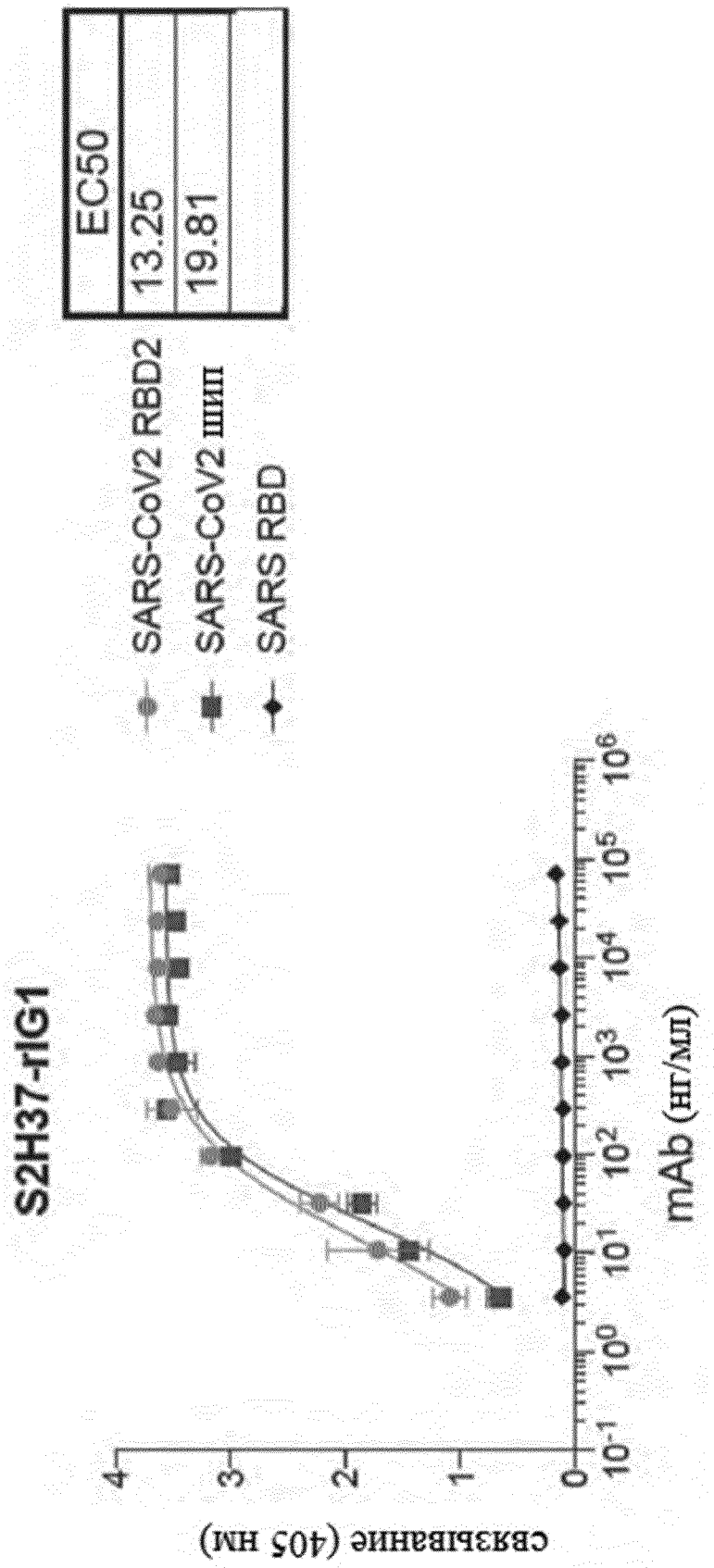
ФИГУРА 4А


EC50
18.68
24.03
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H25-rIG1
Связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

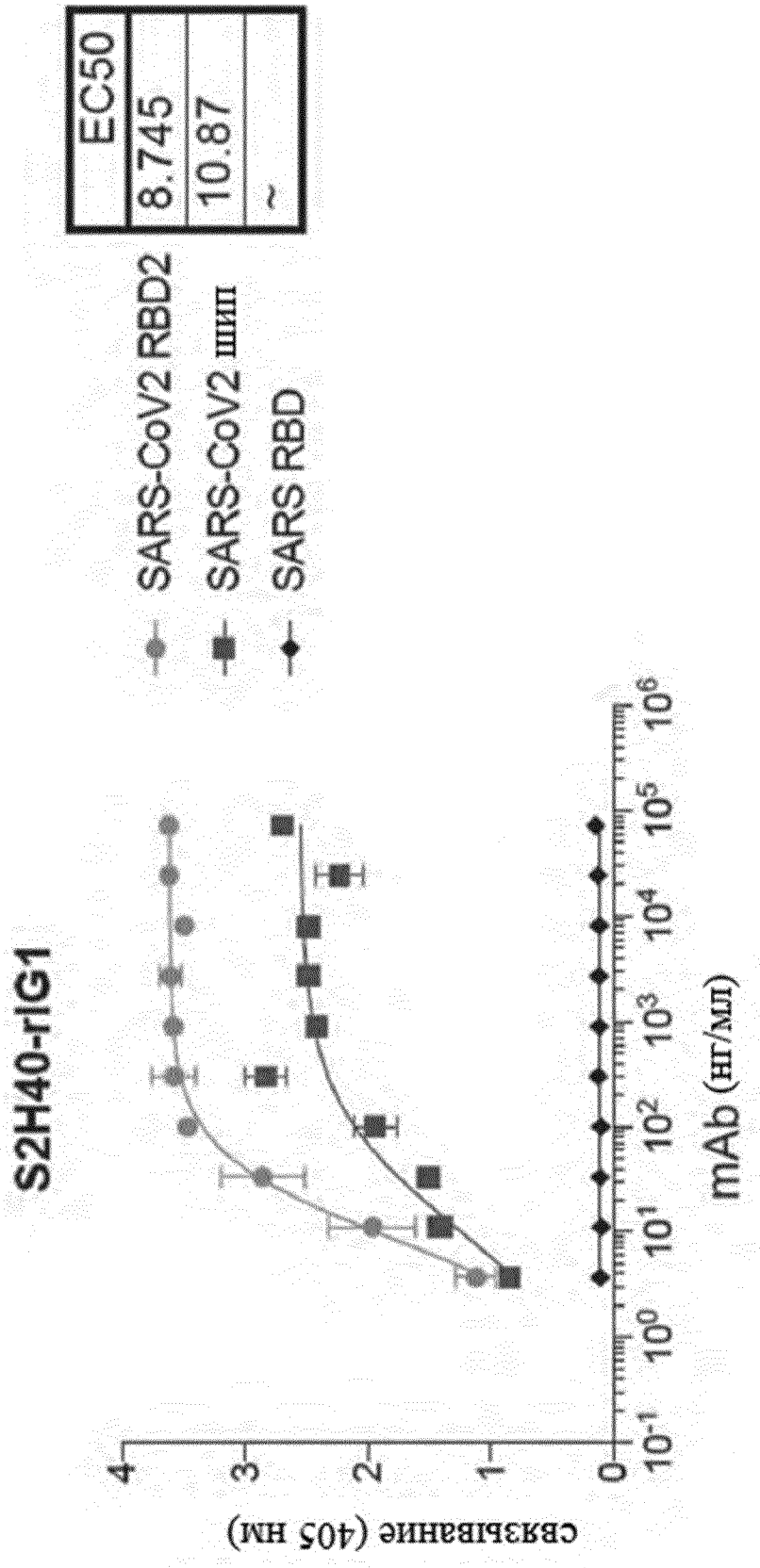
ФИГУРА 4B


EC50
21.81
26.01
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H30-rIG1
mAb (нг/мл)
связывание (405 нм)
0
1
2
3
4
10-1
100
101
102
103
104
105
106

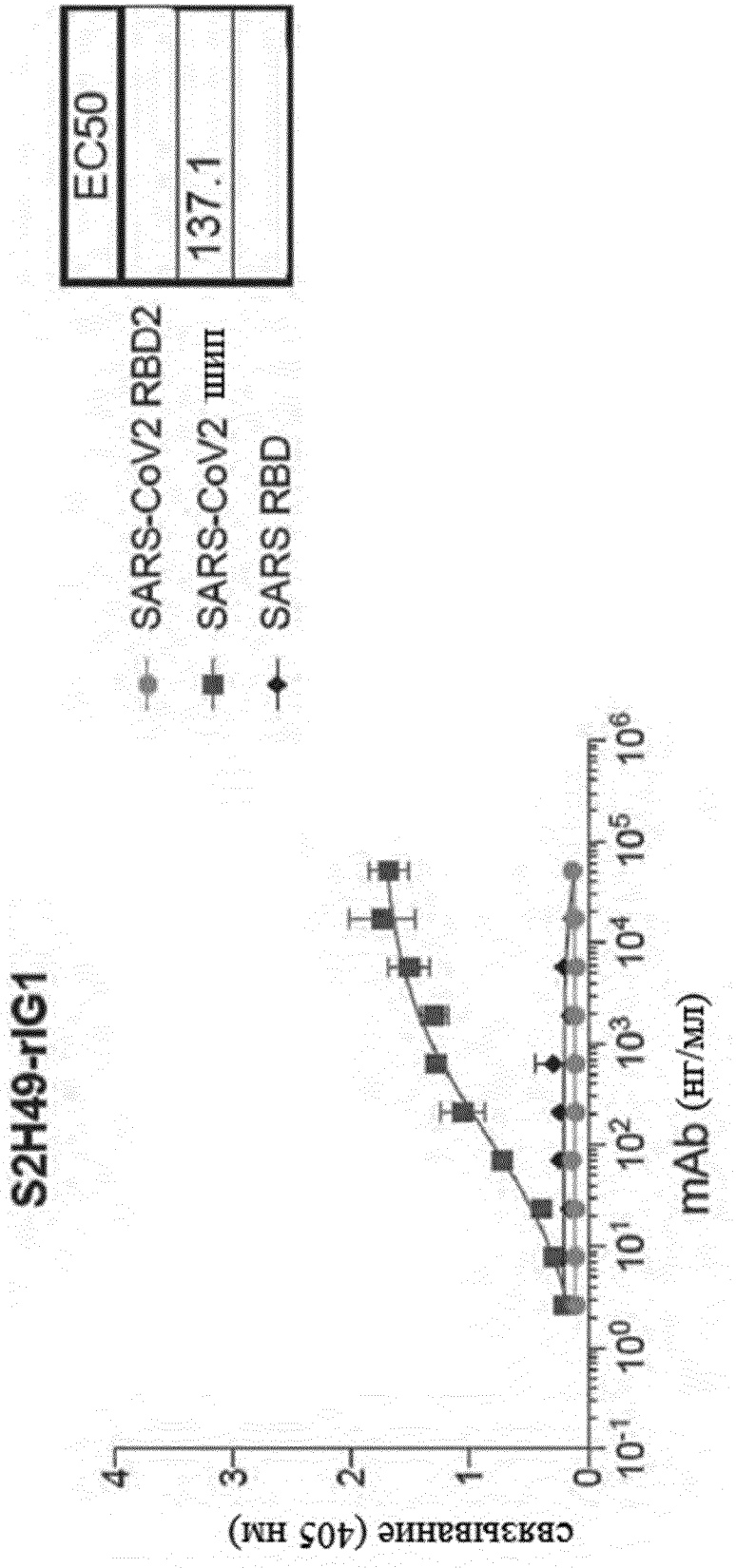
ФИГУРА 4C


EC50
13.25
19.81
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H37-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

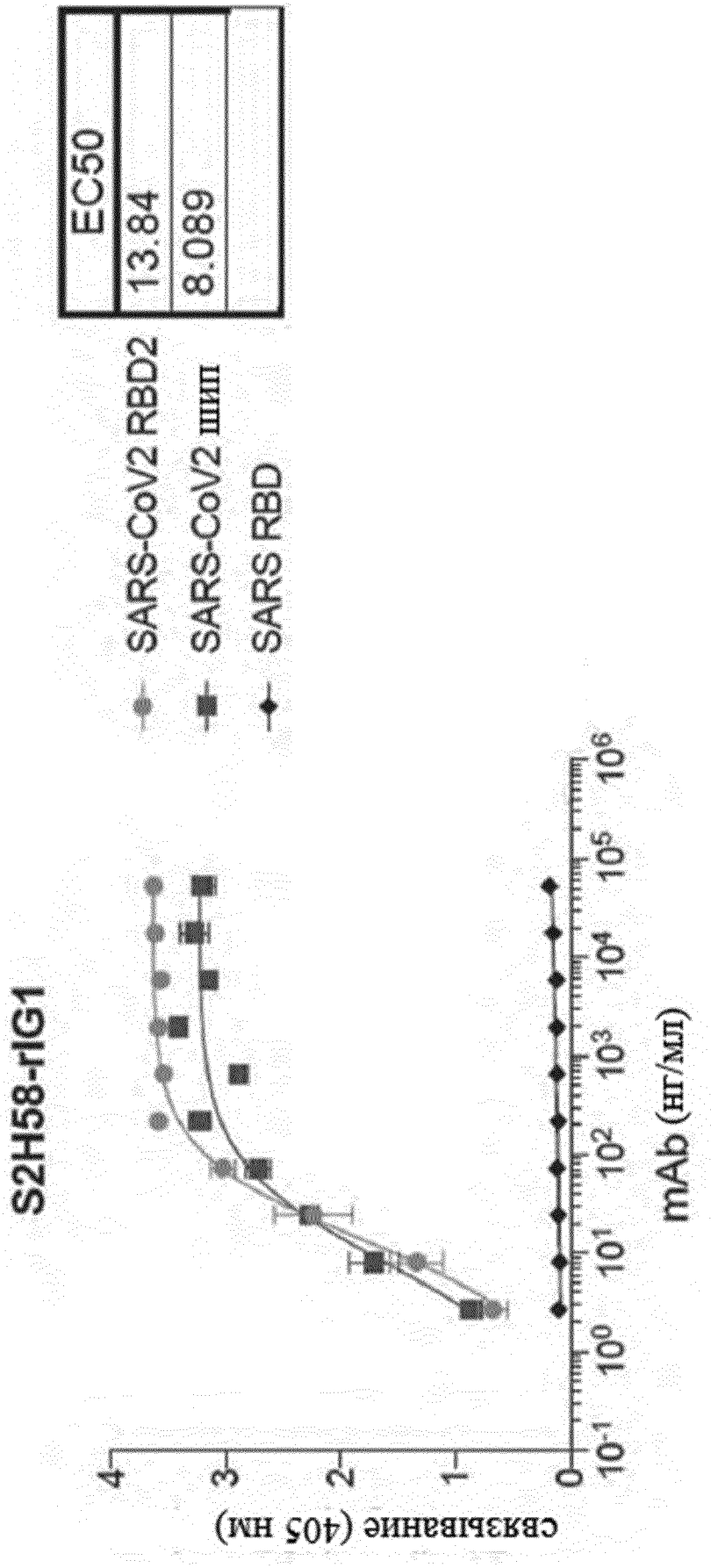
ФИГУРА 4D


S2H40-rIG1
EC50
8.745
10.87
~
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)
0
1
2
3
4
10-1
100
101
102
103
104
105
106

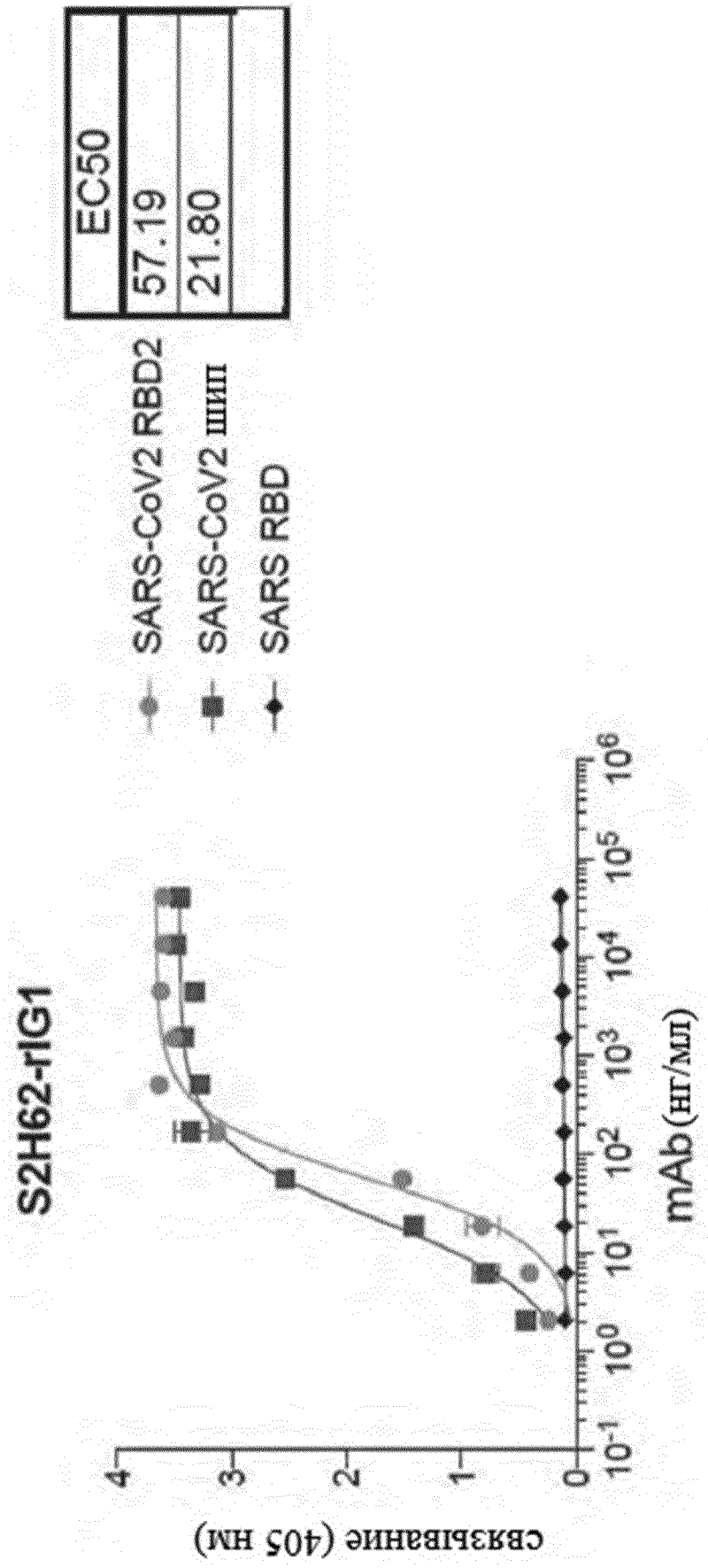
ФИГУРА 4E


EC50
137.1
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H49-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

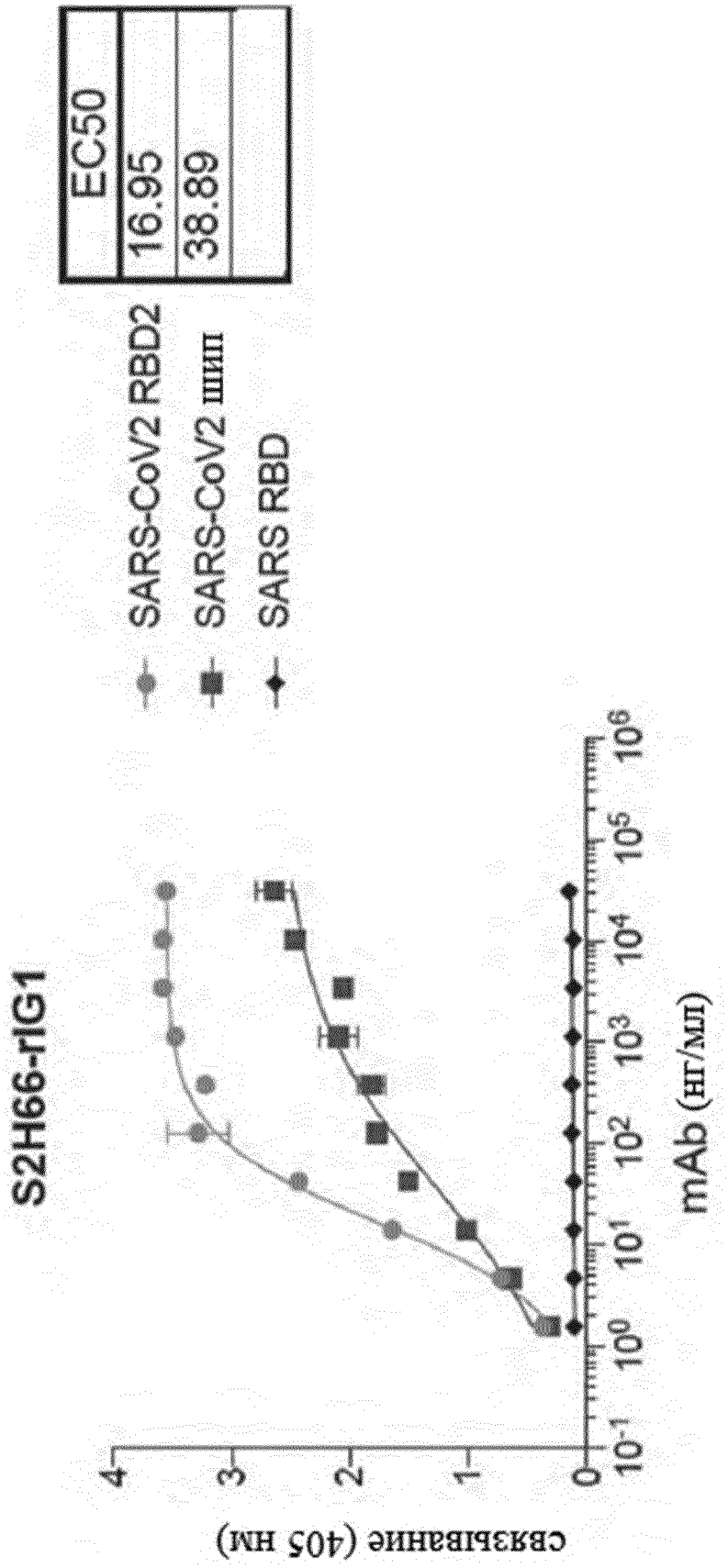
ФИГУРА 4F


EC50
13.84
8.089
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H58-rIG1
Связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

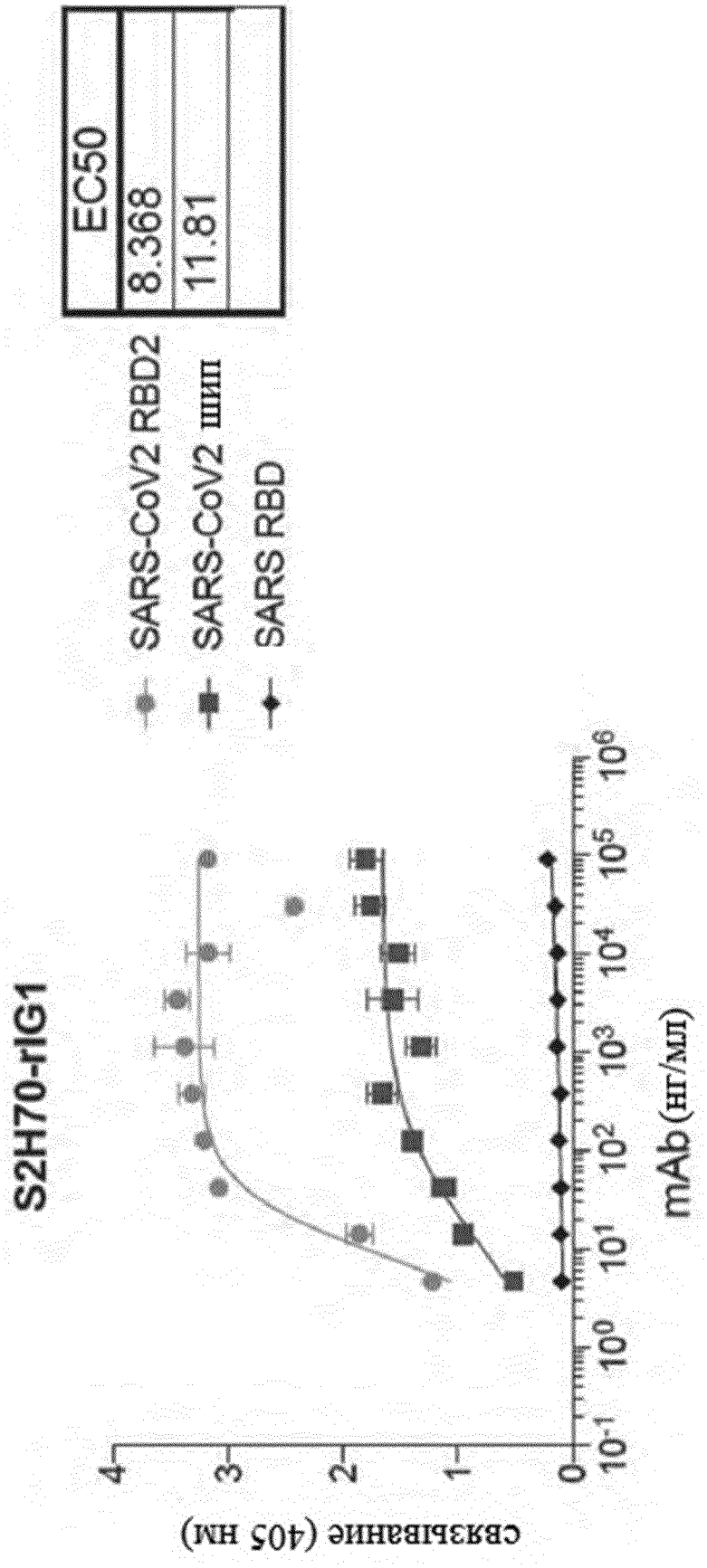
ФИГУРА 4G


EC50
57.19
21.80
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H62-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

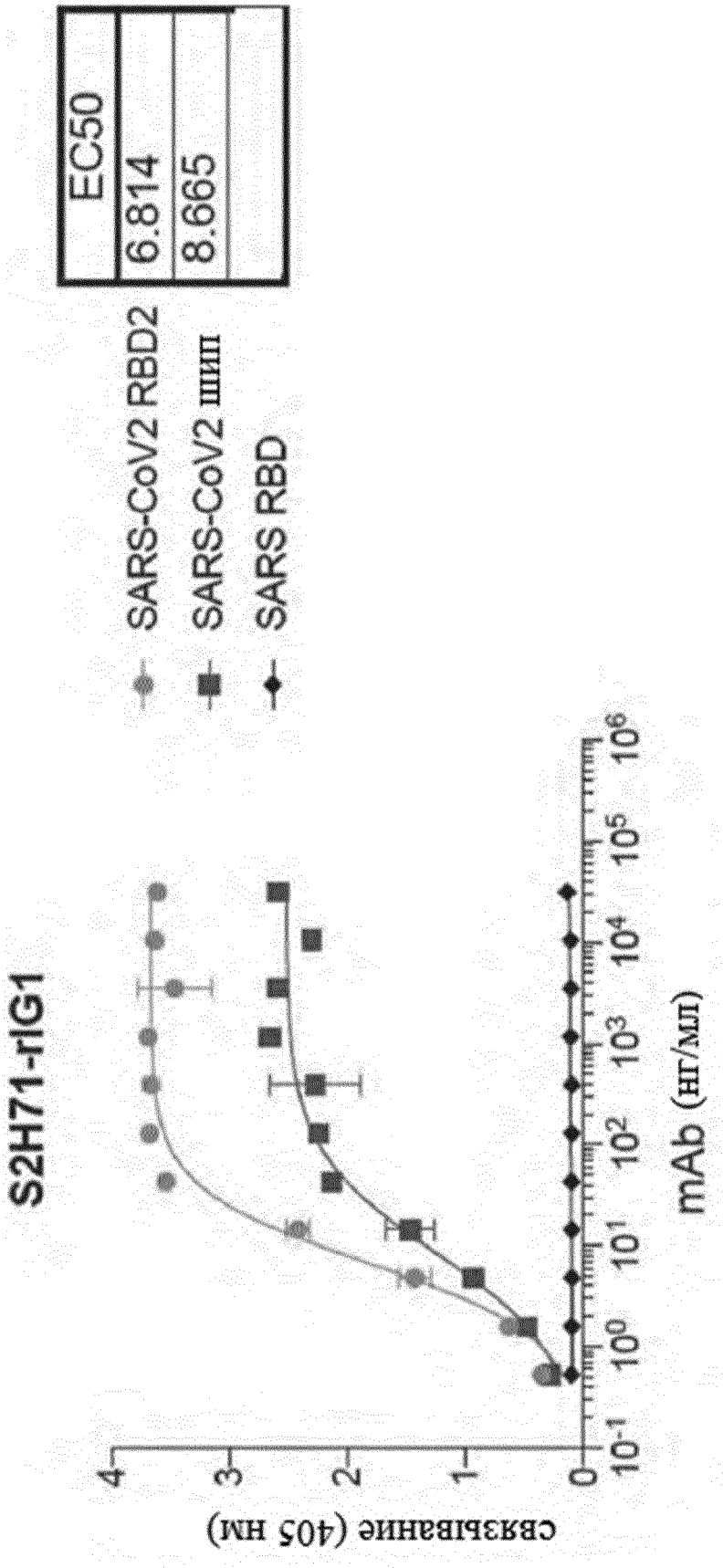
ФИГУРА 4H


EC50
16.95
38.89
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H66-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

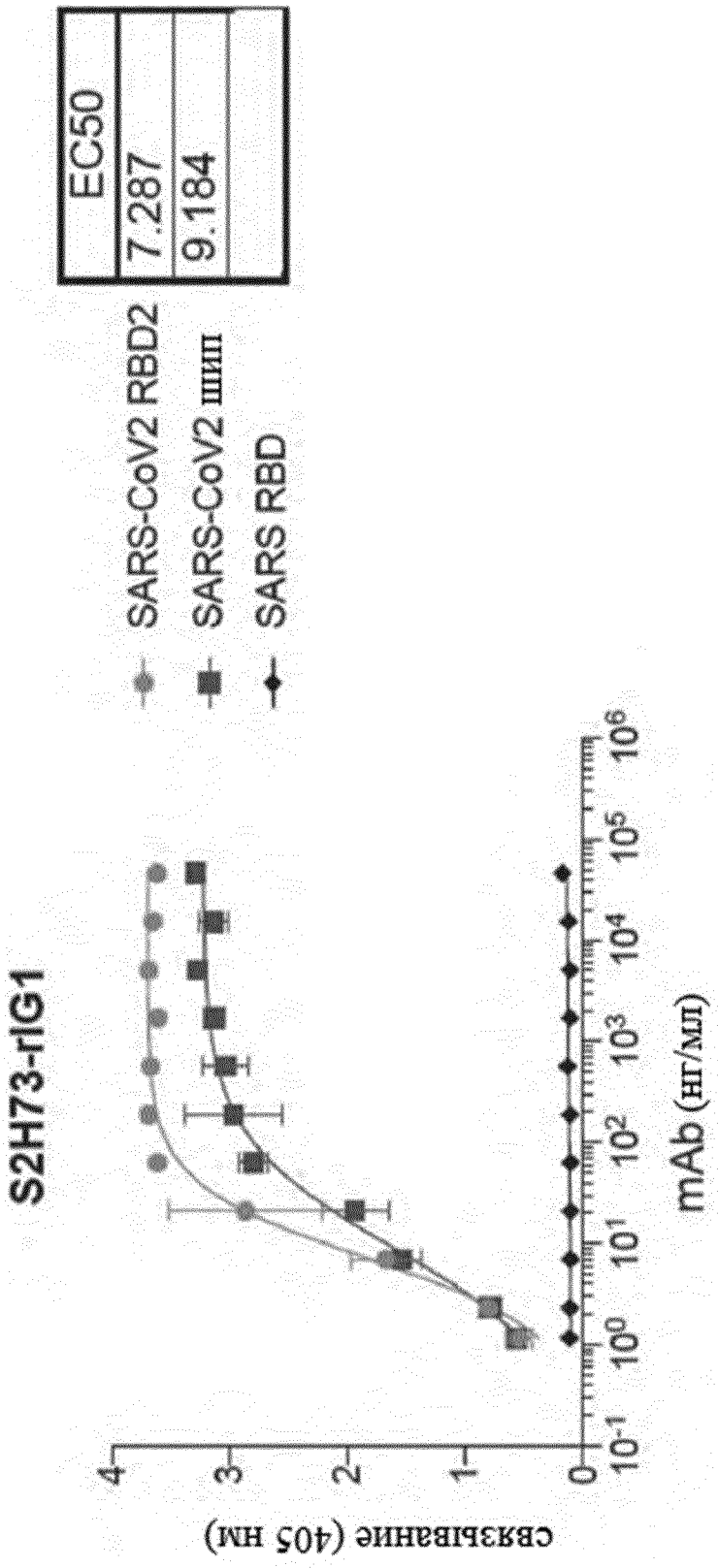
ФИГУРА 4I


EC50
8.368
11.81
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H70-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

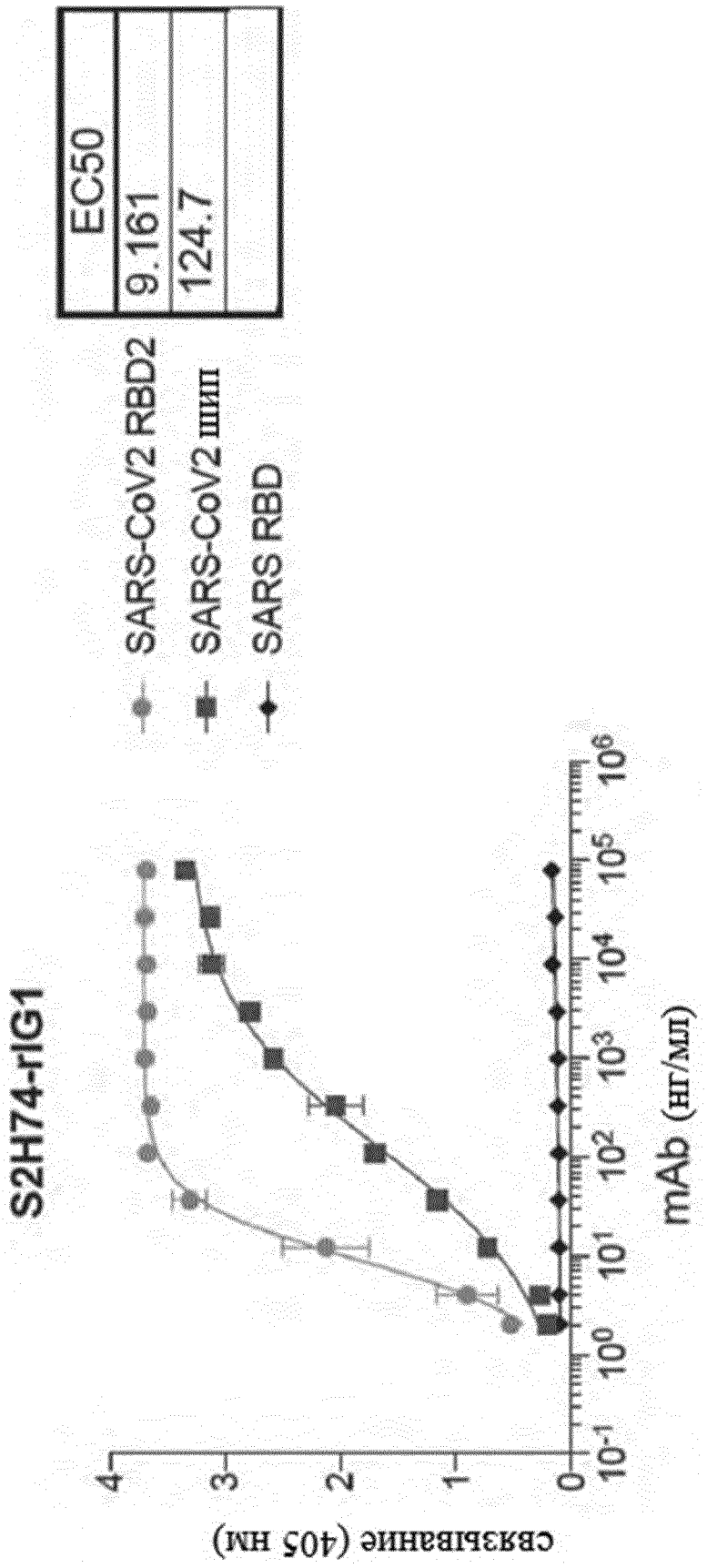
ФИГУРА 4J


S2H71-rIG1
EC50
6.814
8.665
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

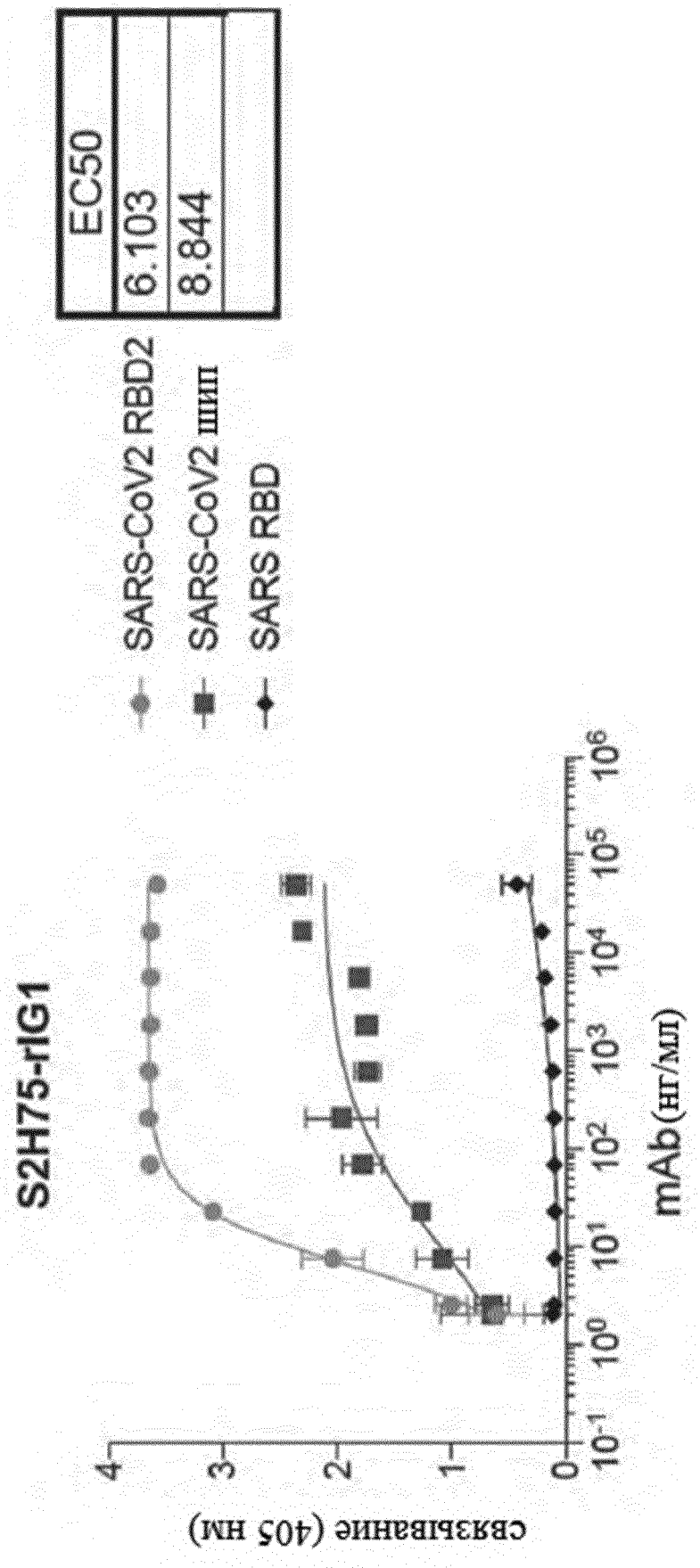
ФИГУРА 4K


EC50
7.287
9.184
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H73-rIG1
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

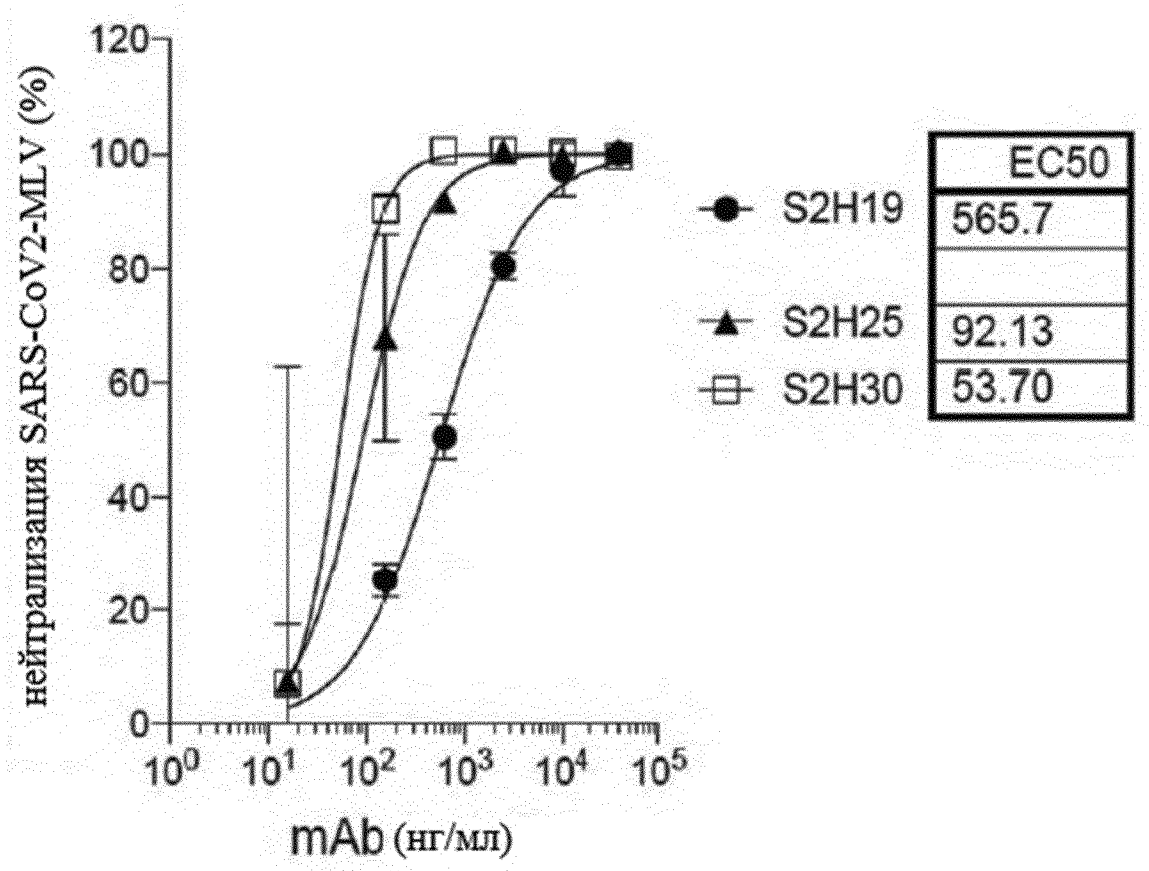
ФИГУРА 4L


S2H74-rIG1
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шипп
SARS RBD
EC50
9.161
124.7
связывание (405 нм)
mAb (нг/мл)

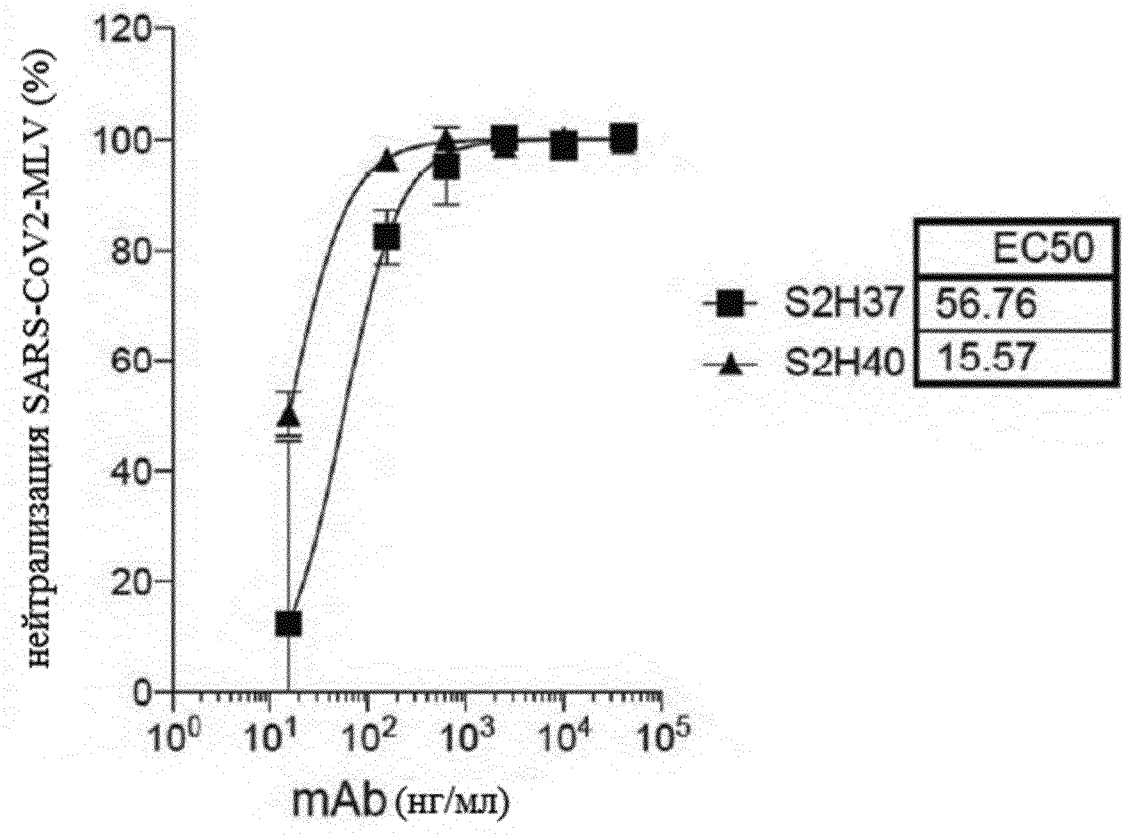
ФИГУРА 4M


EC50
6.103
8.844
SARS-CoV2 RBD2
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
S2H75-rIG1
связывание (405 нм)
mAb(нг/мл)

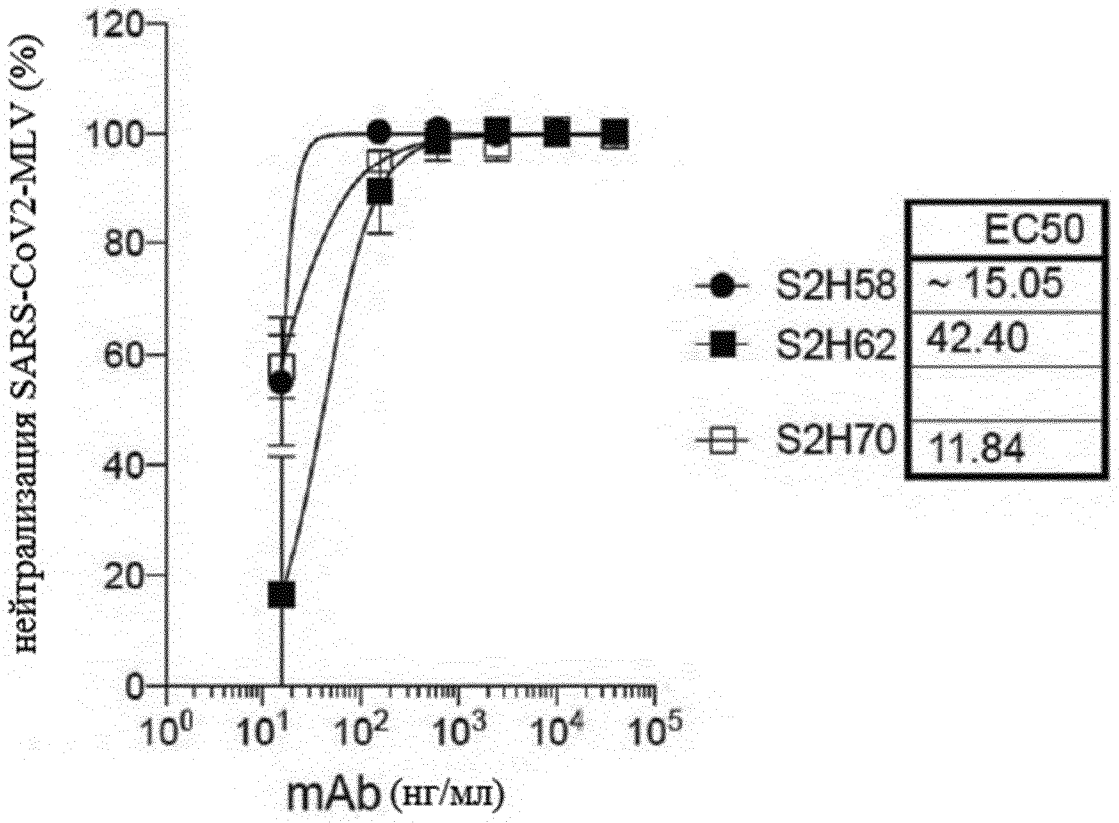
ФИГУРА 4N


нейтрализация SARS-CoV2-MLV (%)
120
100
80
60
40
20
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
mAb (нг/мл)
S2H19
S2H25
S2H30
EC50
565.7
92.13
53.70

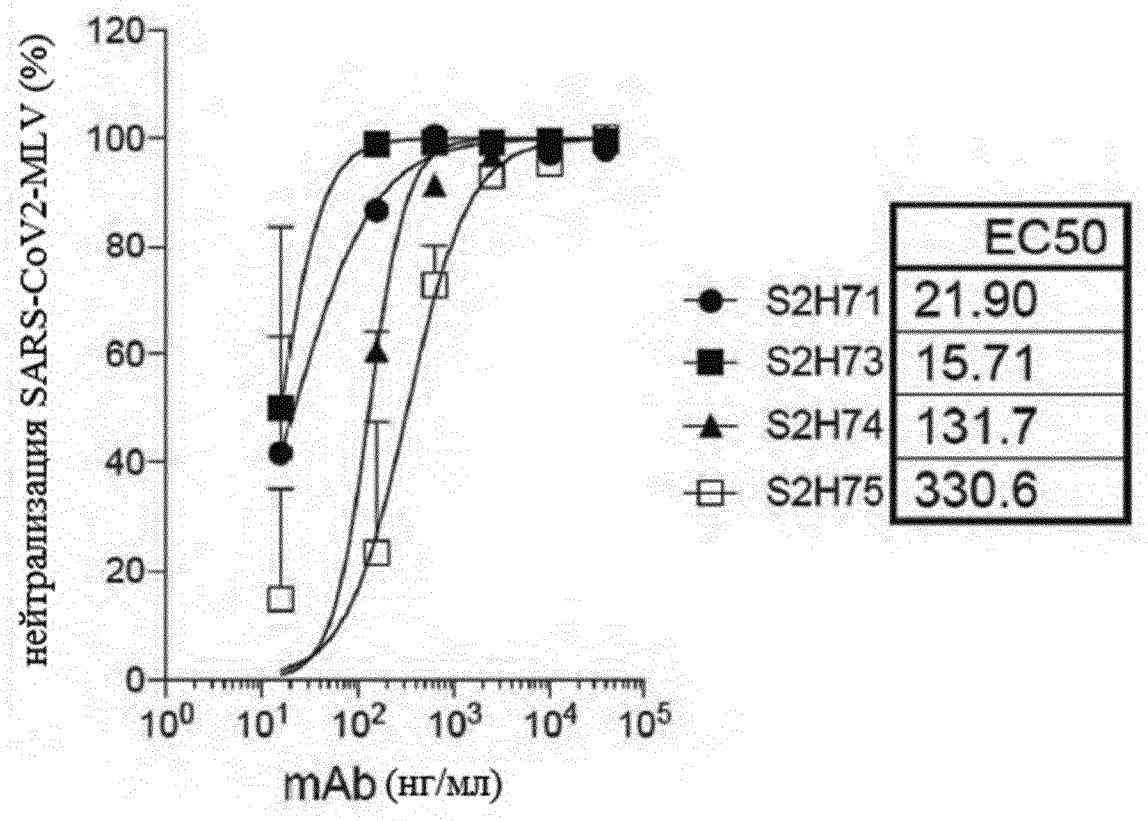
ФИГУРА 5А


нейтрализация SARS-CoV2-MLV (%)
120
100
80
60
40
20
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
mAb (нг/мл)
EC50
S2H37 56.76
S2H40 15.57

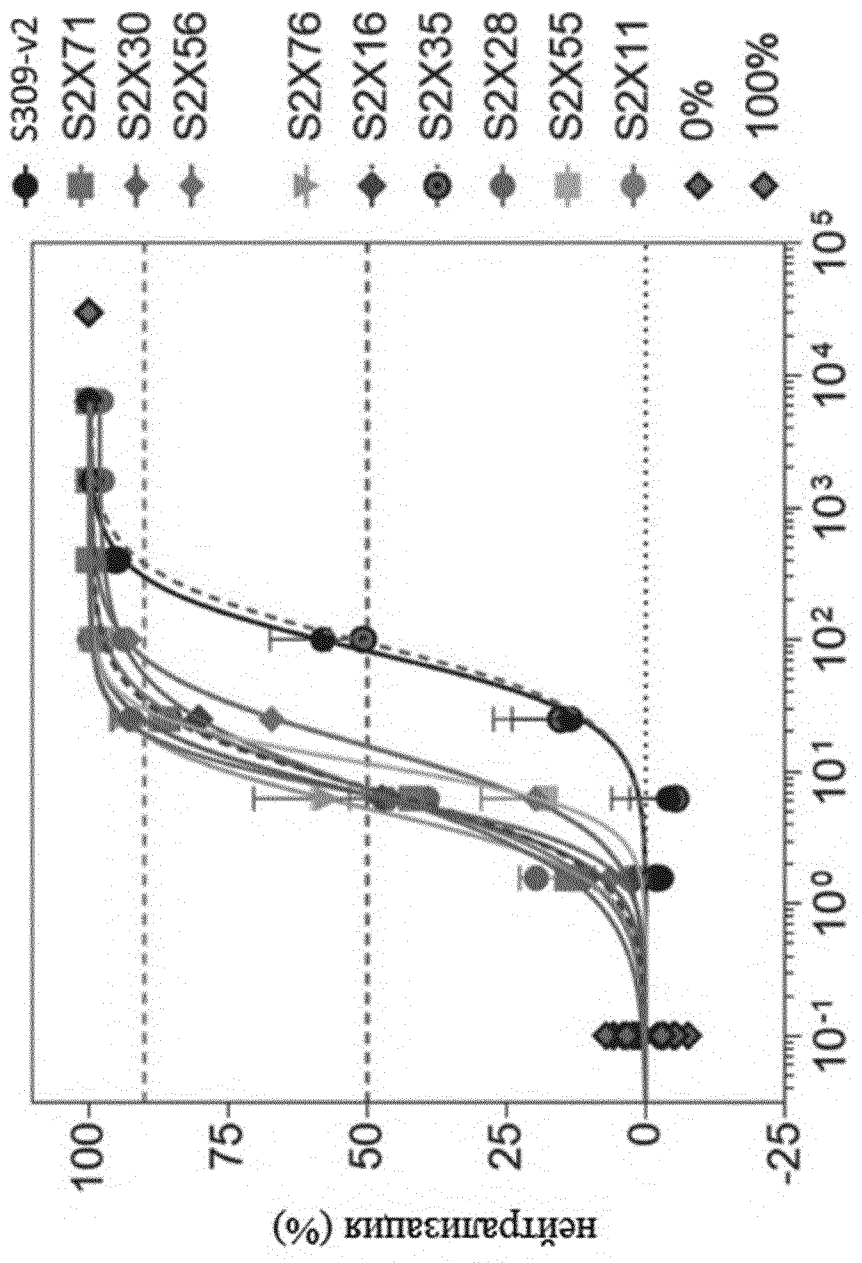
ФИГУРА 5B


нейтрализация SARS-CoV2-MLV (%)
120
100
80
60
40
20
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
mAb (нг/мл)
EC50
S2H58
~ 15.05
S2H62
42.40
S2H70
11.84

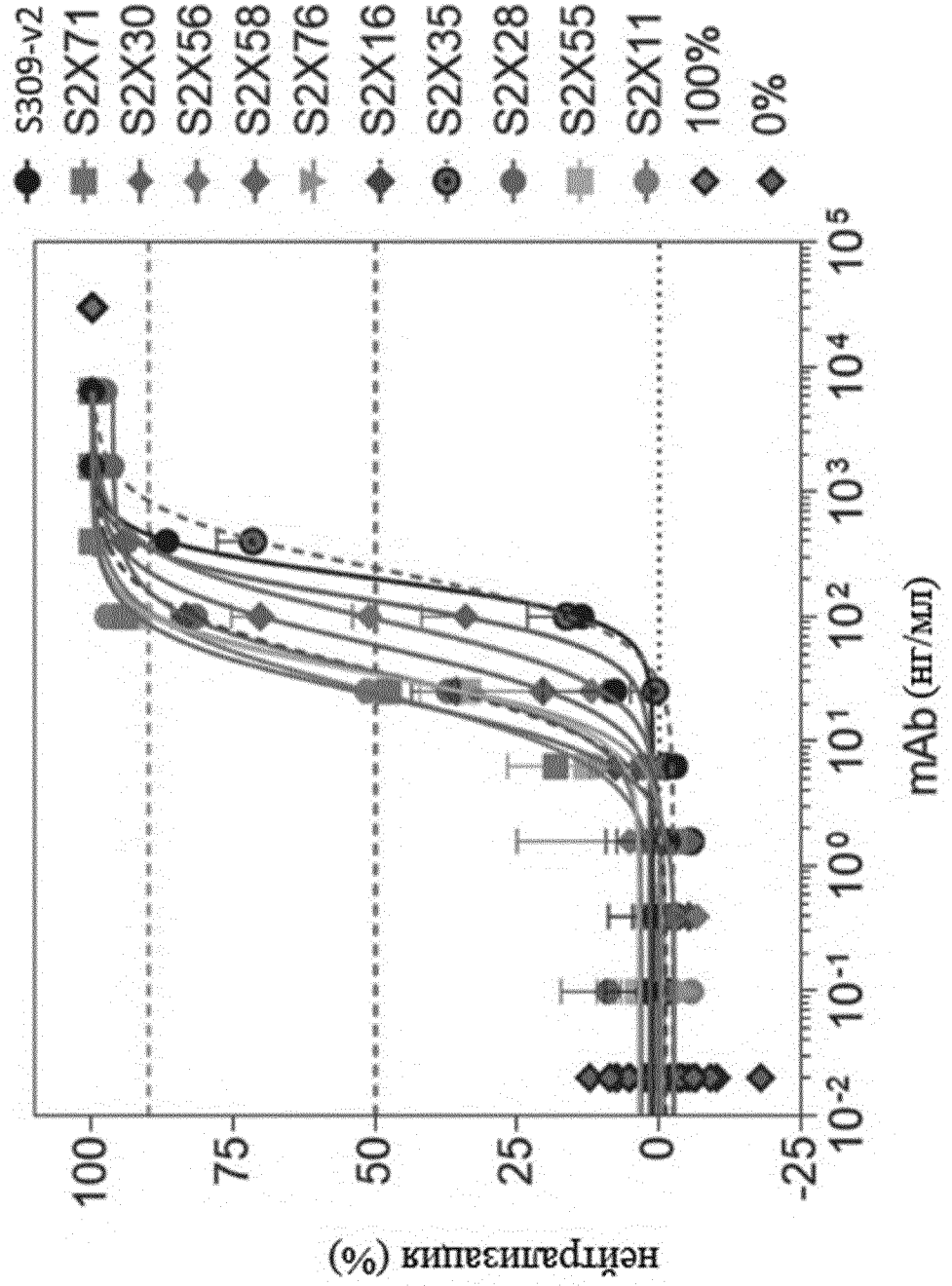
ФИГУРА 5С


нейтрализация SARS-CoV2-MLV (%)
120
100
80
60
40
20
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
mAb (нг/мл)
EC50
S2H71 21.90
S2H73 15.71
S2H74 131.7
S2H75 330.6

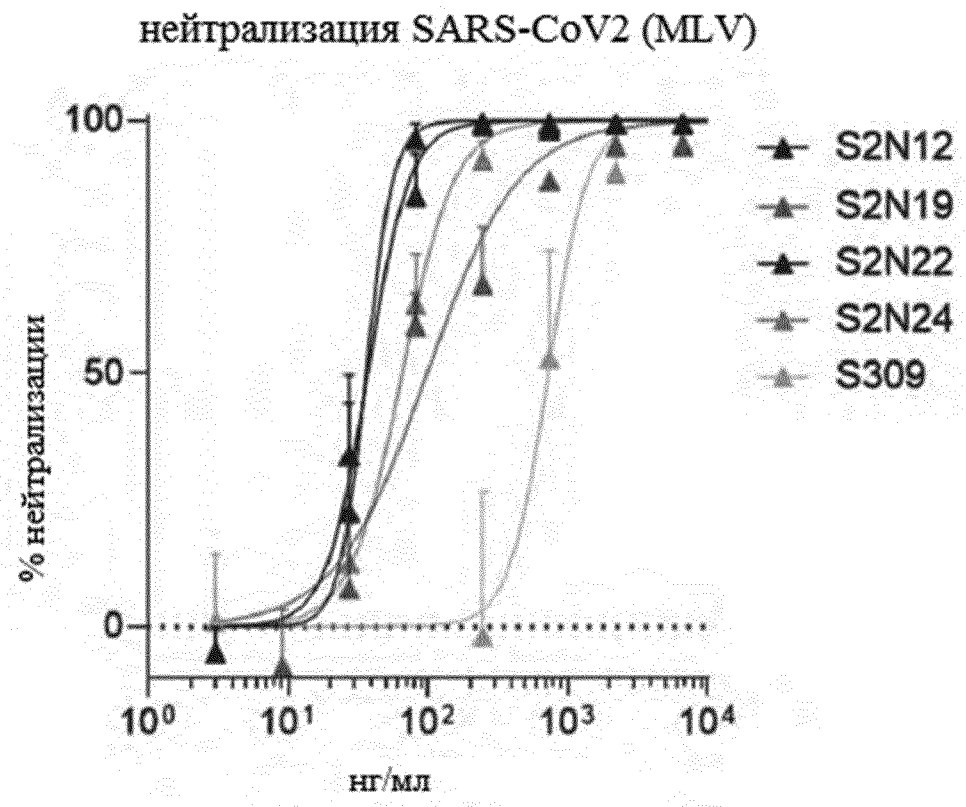
ФИГУРА 5D


S309-v2
S2X71
S2X30
S2X56
S2X76
S2X16
S2X35
S2X28
S2X55
S2X11
0%
100%
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-1
100
101
102
103
104
105

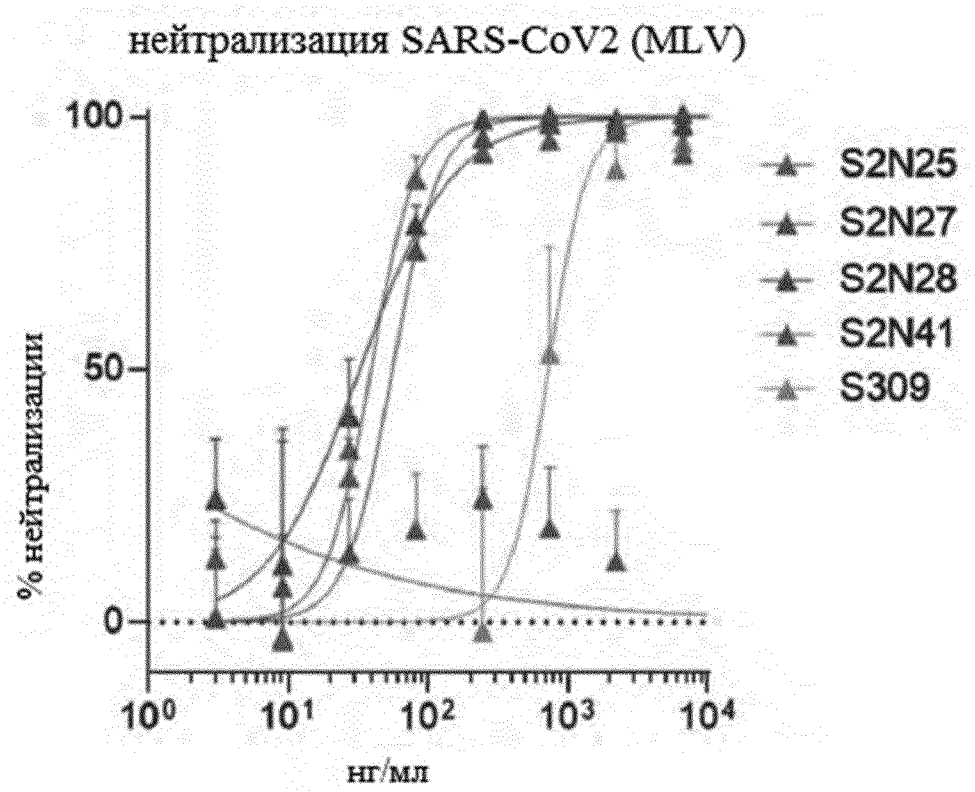
ФИГУРА 6А


S309-v2
S2X71
S2X30
S2X56
S2X58
S2X76
S2X16
S2X35
S2X28
S2X55
S2X11
100%
0%
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
mAb (нг/мл)

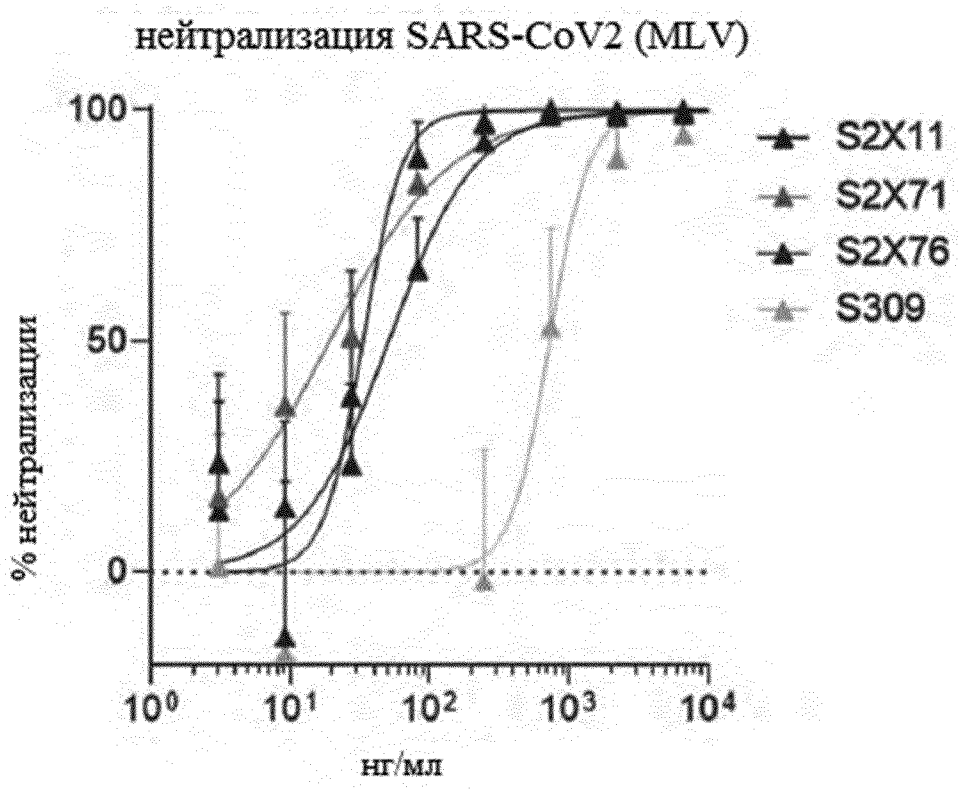
ФИГУРА 6В



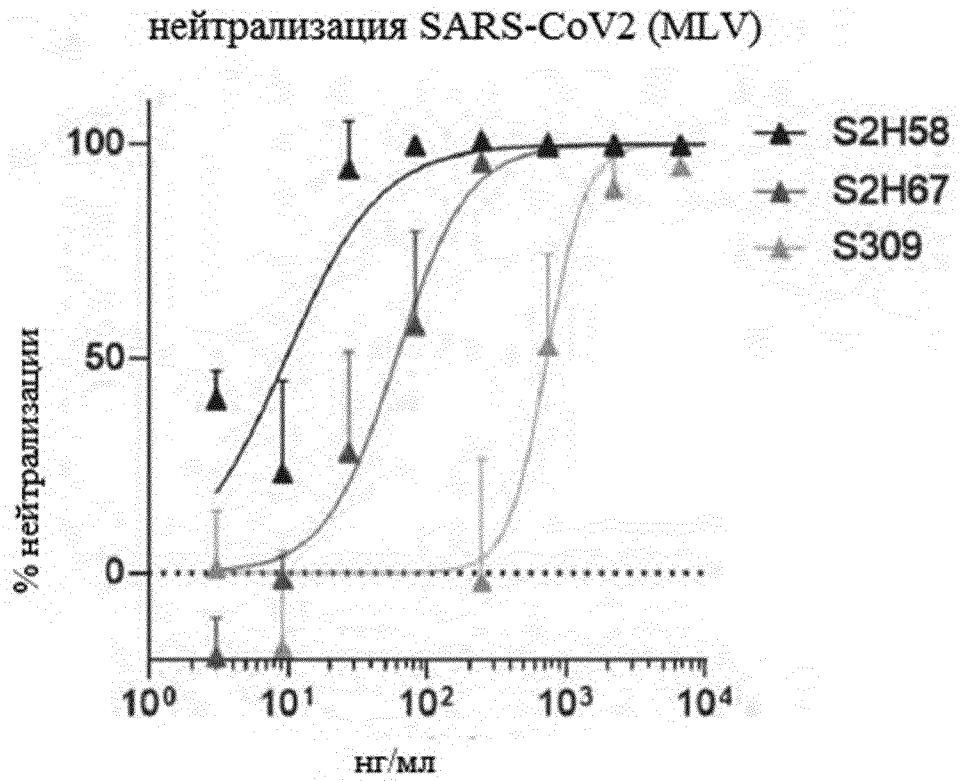
ФИГУРА 7A



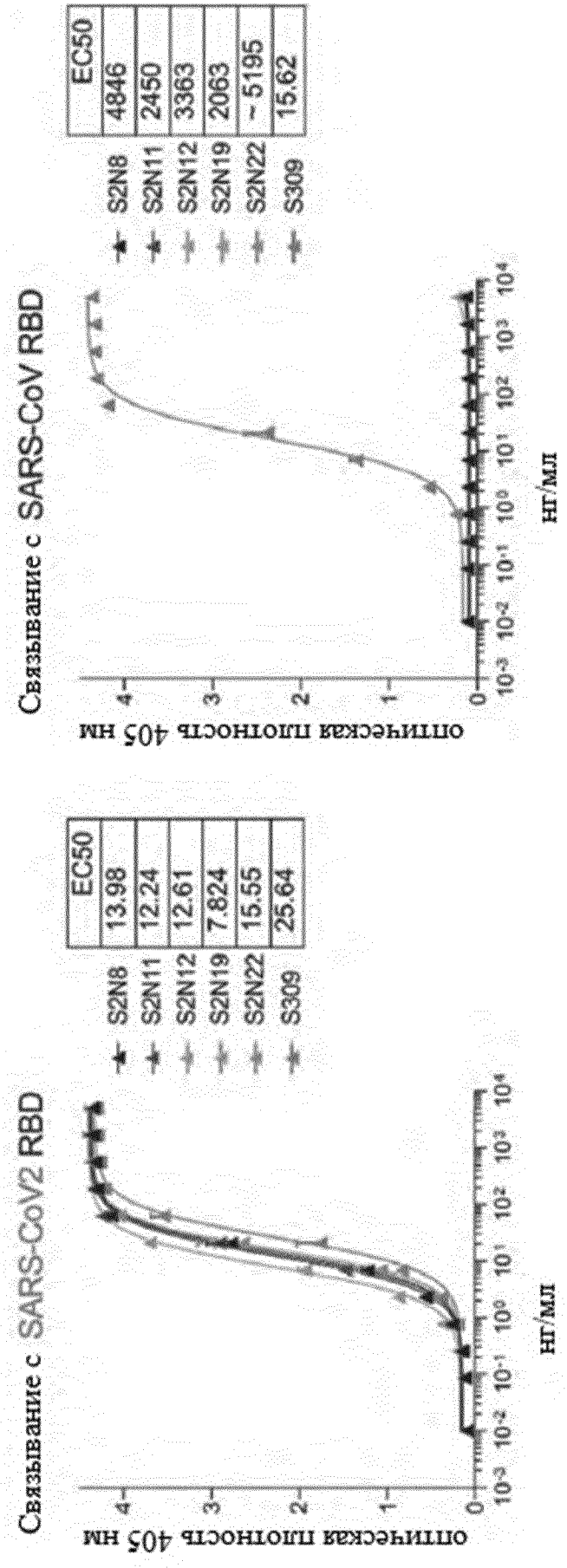
ФИГУРА 7B



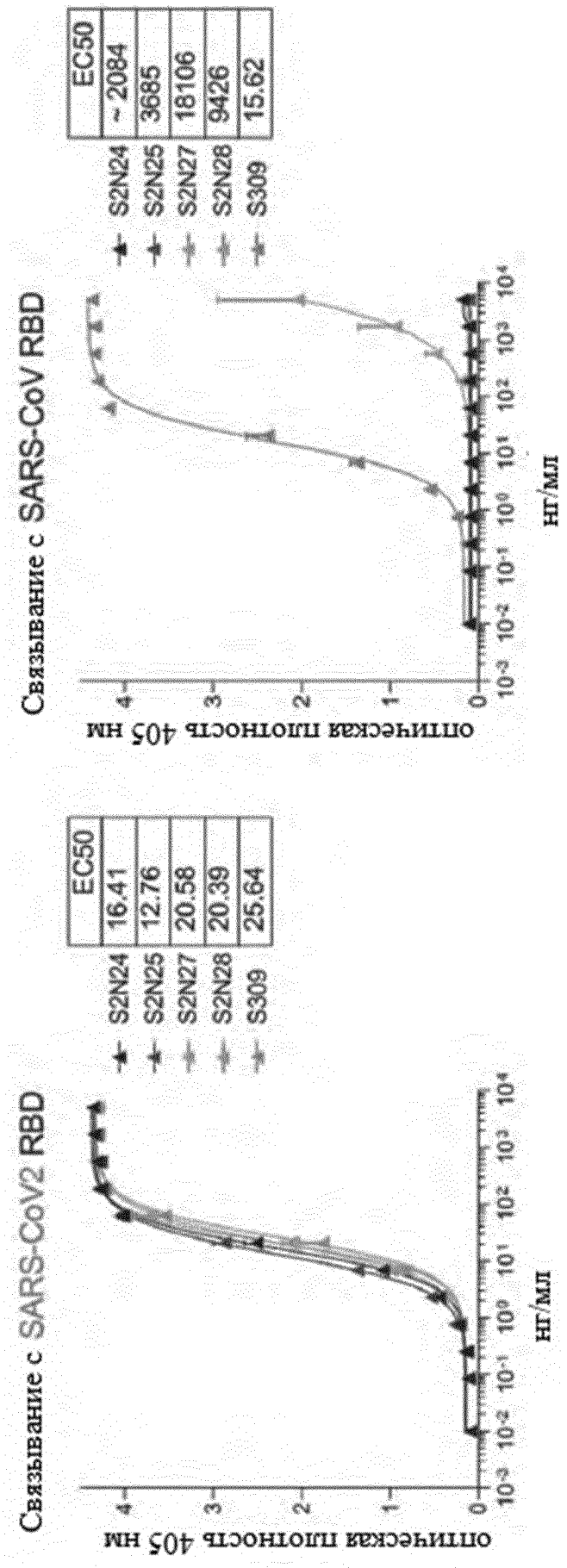
ФИГУРА 7C



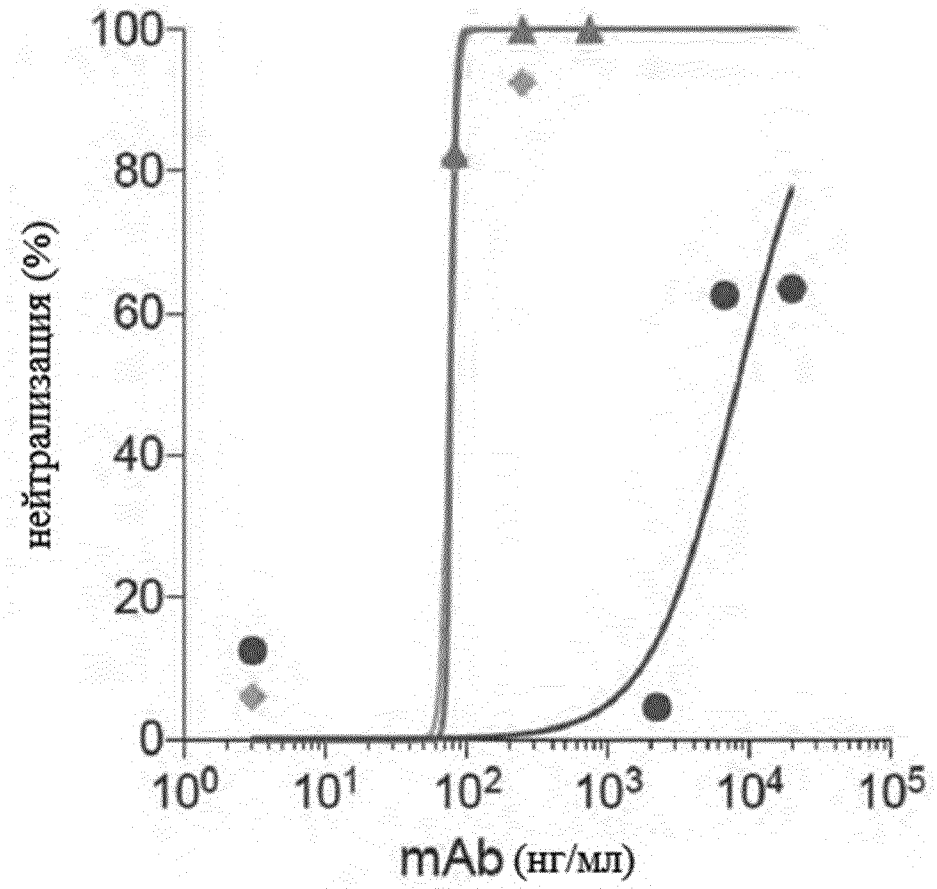
ФИГУРА 7D


Связывание с SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность 405 нм
нг/мл
S2N8
S2N11
S2N12
S2N19
S2N22
S309
EC50
13.98
12.24
12.61
7.824
15.55
25.64
Связывание с SARS-CoV RBD
оптическая плотность 405 нм
нг/мл
S2N8
S2N11
S2N12
S2N19
S2N22
S309
EC50
4846
2450
3363
2063
~ 5195
15.62

ФИГУРА 8А

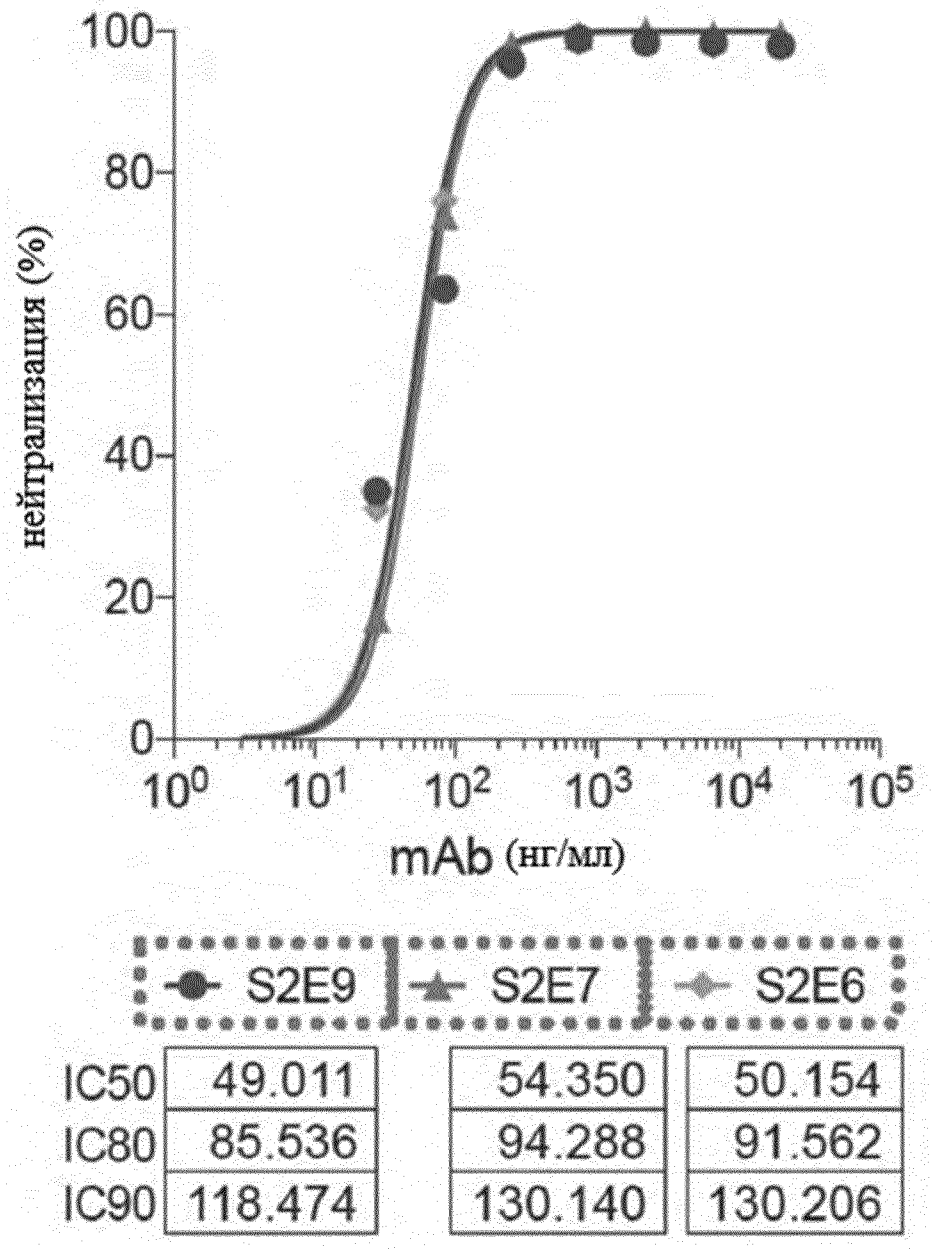

Связывание с SARS-CoV RBD
оптическая плотность 405 нм
нг/мл
S2N24
S2N25
S2N27
S2N28
S309
EC50
~ 2084
3685
18106
9426
15.62
Связывание с SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность 405 нм
нг/мл
S2N24
S2N25
S2N27
S2N28
S309
EC50
16.41
12.76
20.58
20.39
25.64

ФИГУРА 8В



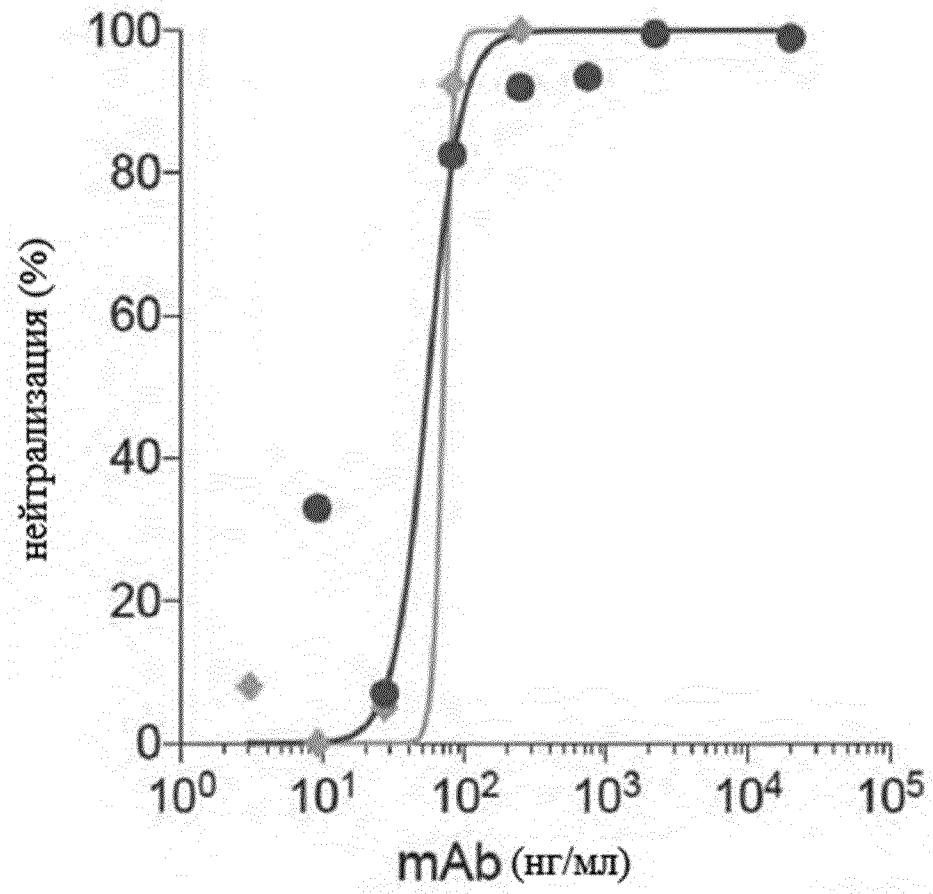
	S2E4	S2E3	S2K8
IC50	8250.883	77.723	75.061
IC80	22279.630	81.807	81.812
IC90	39835.035	84.294	86.040

ФИГУРА 9А



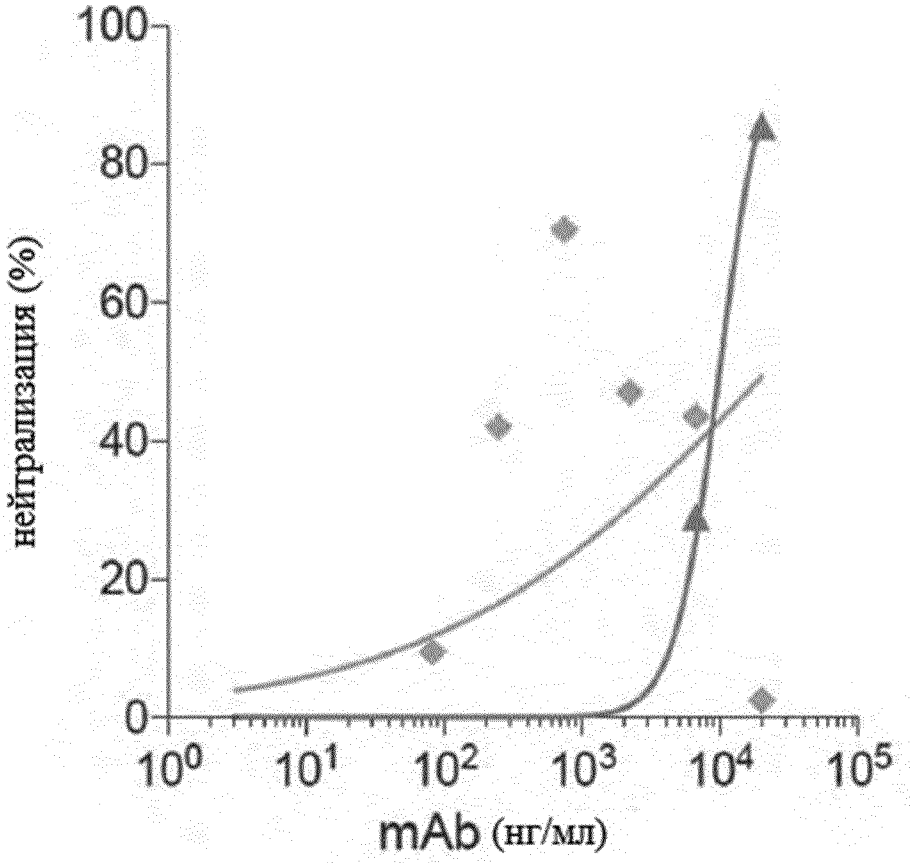
	S2E9	S2E7	S2E6
IC50	49.011	54.350	50.154
IC80	85.536	94.288	91.562
IC90	118.474	130.140	130.206

ФИГУРА 9В



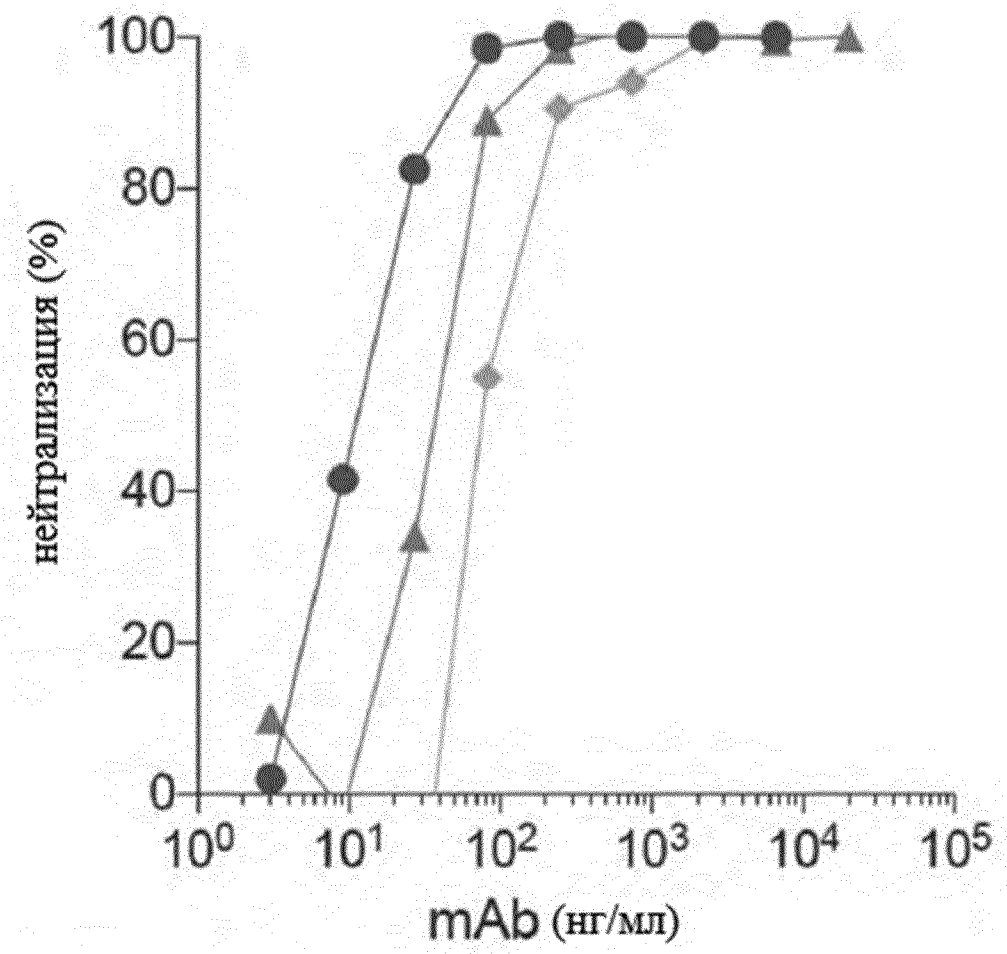
	S2E16	S2E15	S2E14
IC50	54.858		70.643
IC80	80.307		79.217
IC90	100.362		84.707

ФИГУРА 9C



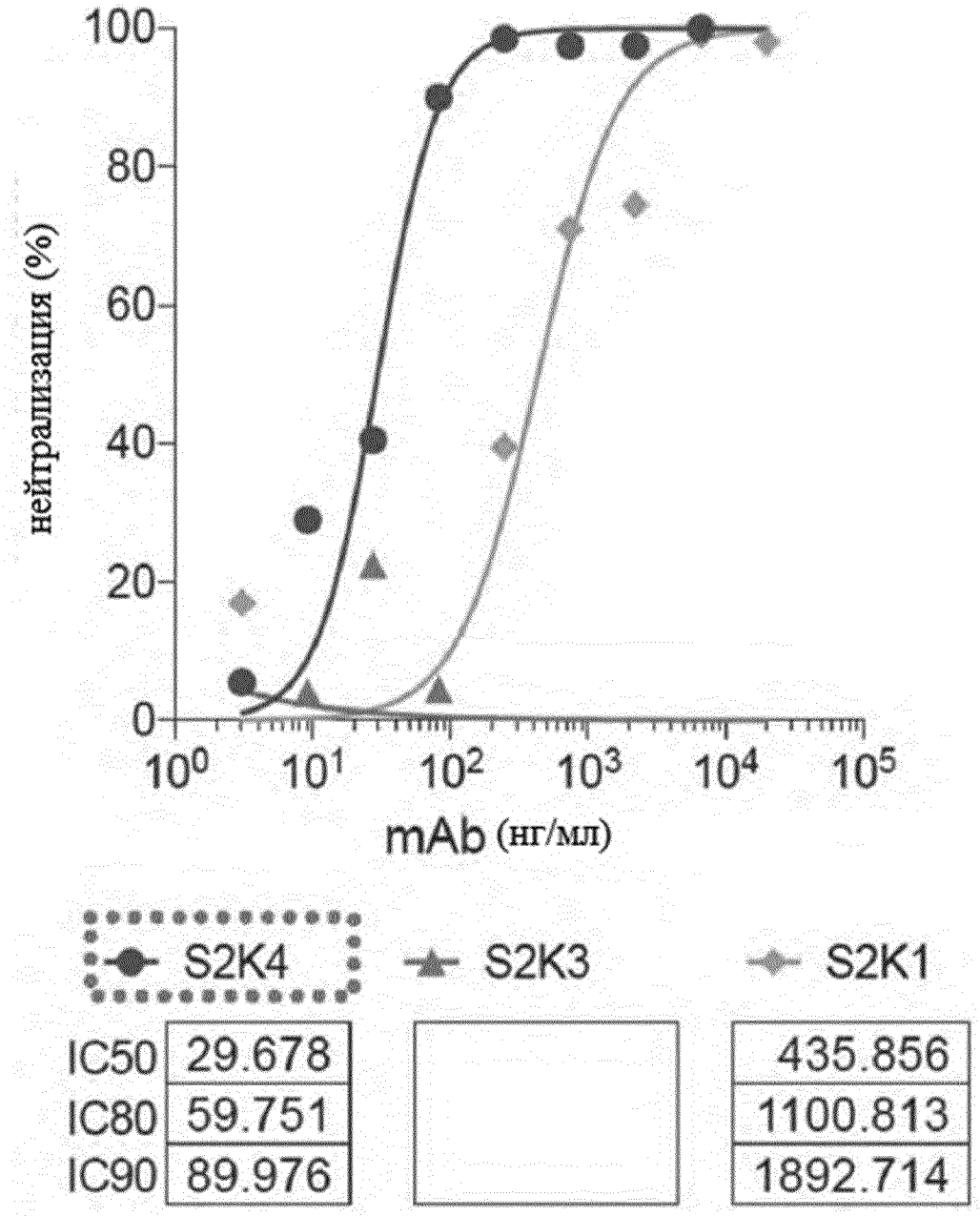
	S2N13v2	S2E22	S2E17
IC50		9879.039	21752.201
IC80		16585.386	1009574.897
IC90		22456.833	

ФИГУРА 9D

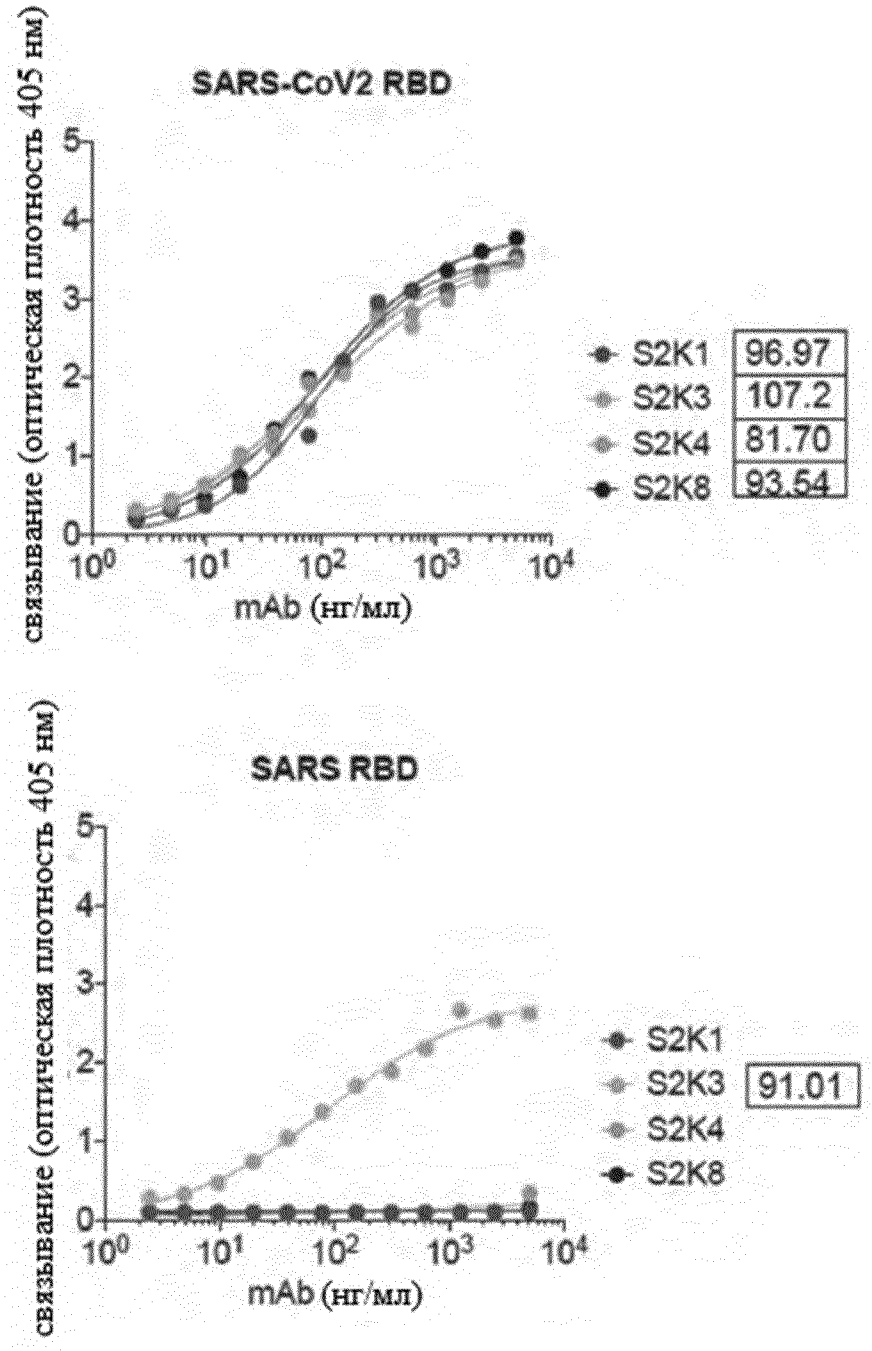


	S2E12	S2E13	S2E11
IC50	10.827	30.755	81.350
IC80	21.436	61.400	88.180
IC90	31.966	92.005	92.438

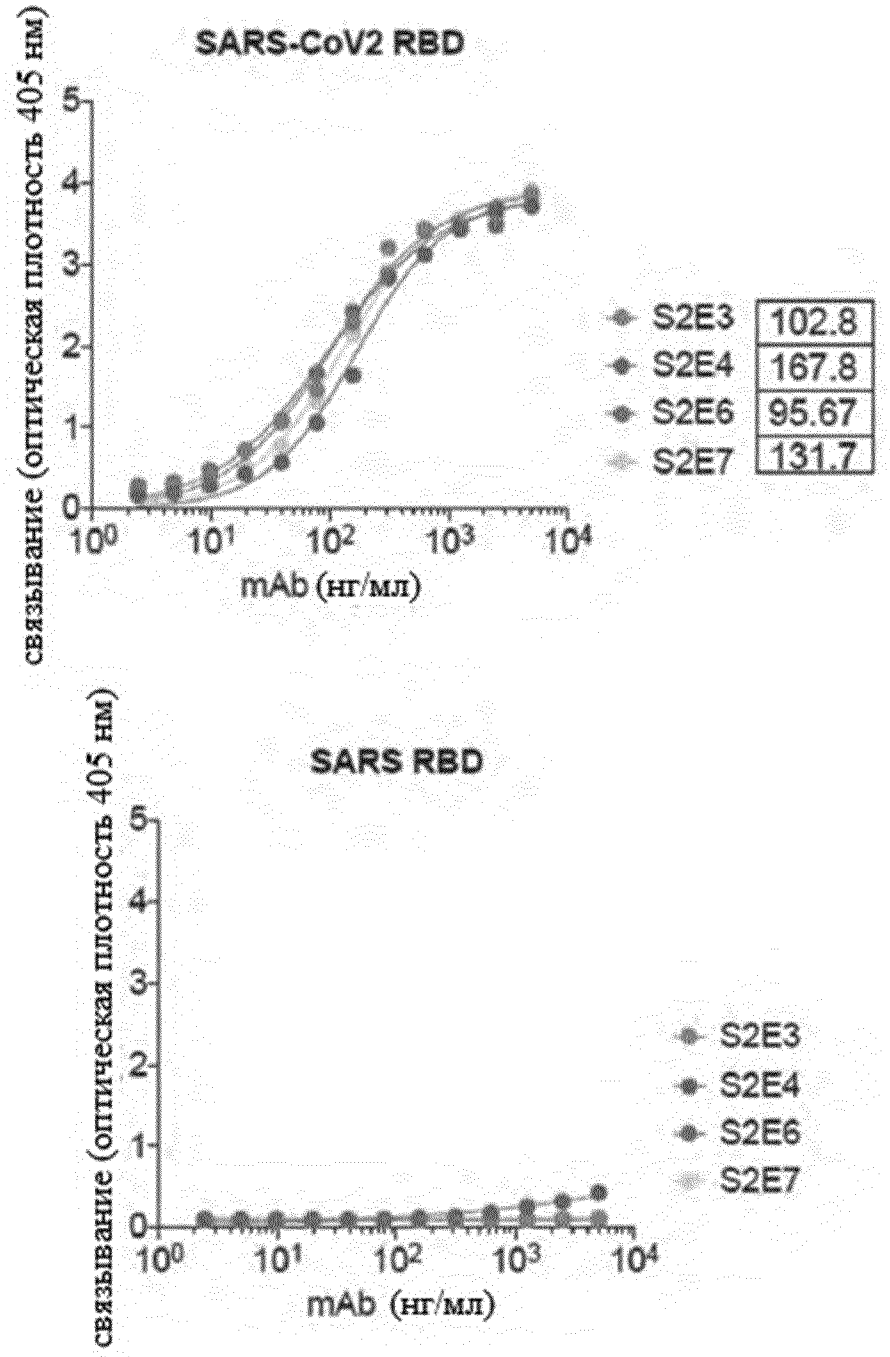
ФИГУРА 9E


100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
mAb (нг/мл)
S2K4
S2K3
S2K1
IC50 29.678
IC80 59.751
IC90 89.976
435.856
1100.813
1892.714

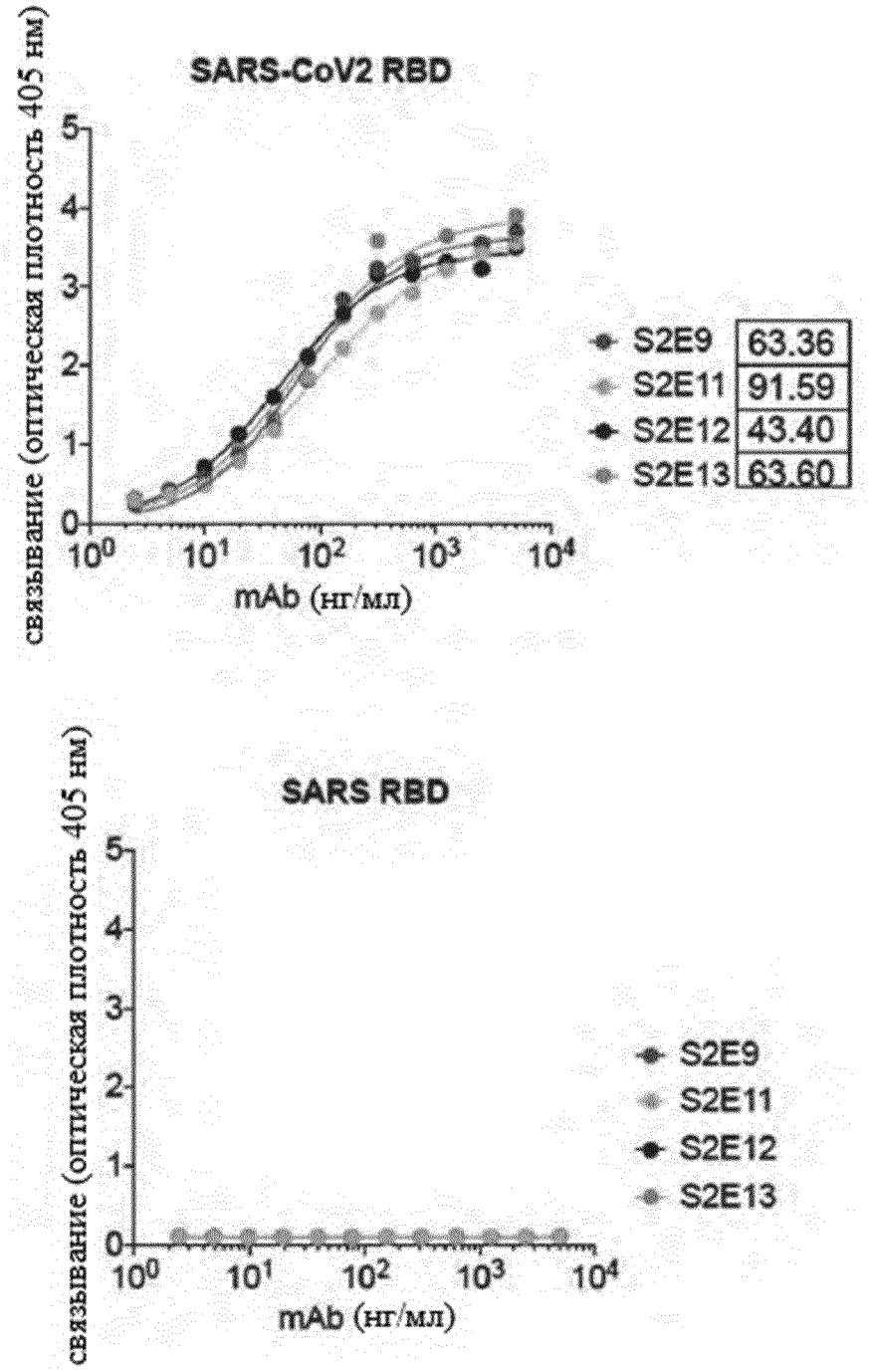
ФИГУРА 9F


SARS-CoV2 RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2K1 96.97
S2K3 107.2
S2K4 81.70
S2K8 93.54
SARS RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2K1
S2K3 91.01
S2K4
S2K8

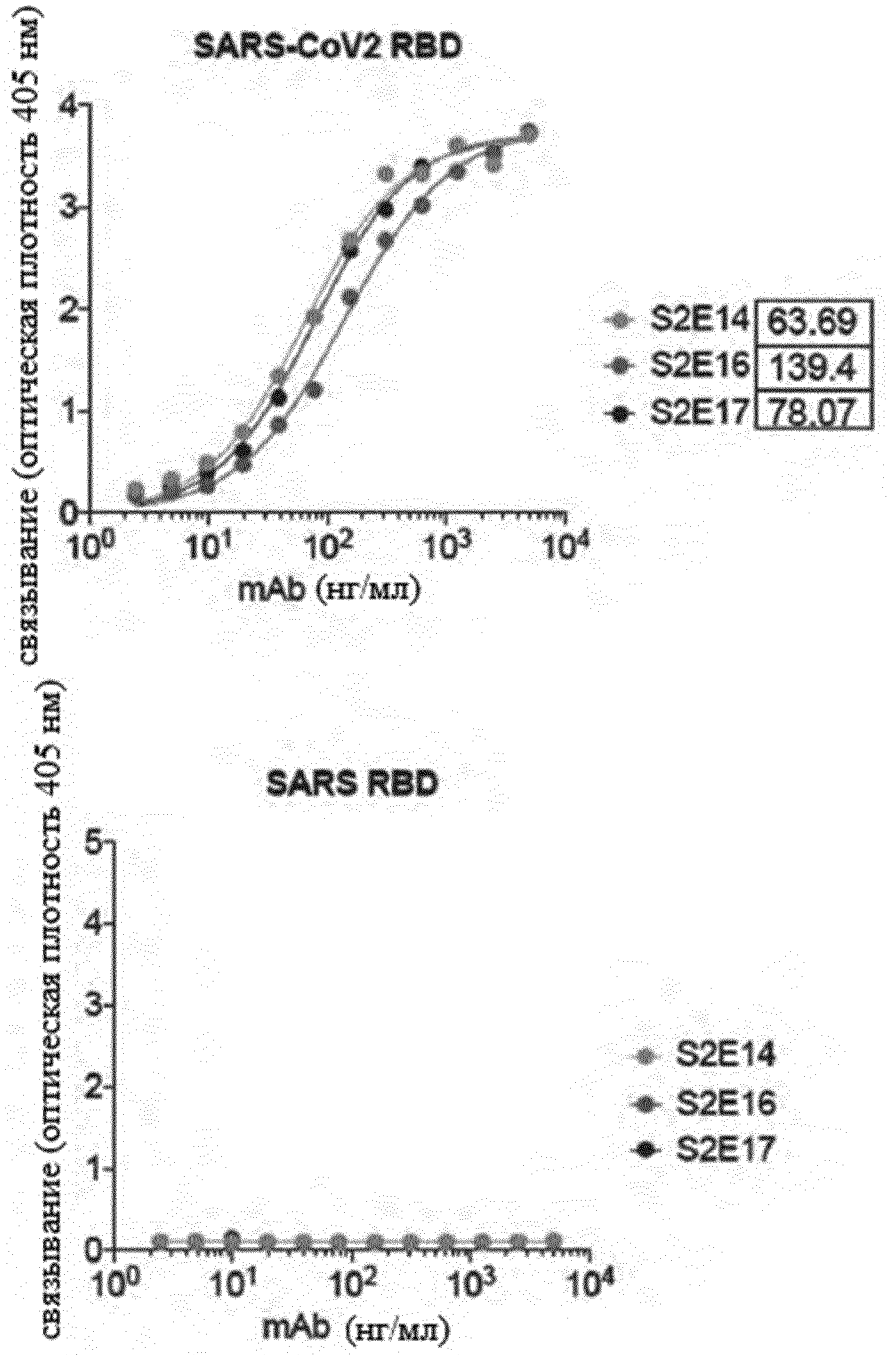
ФИГУРА 10А


SARS-CoV2 RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E3 102.8
S2E4 167.8
S2E6 95.67
S2E7 131.7
SARS RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E3
S2E4
S2E6
S2E7

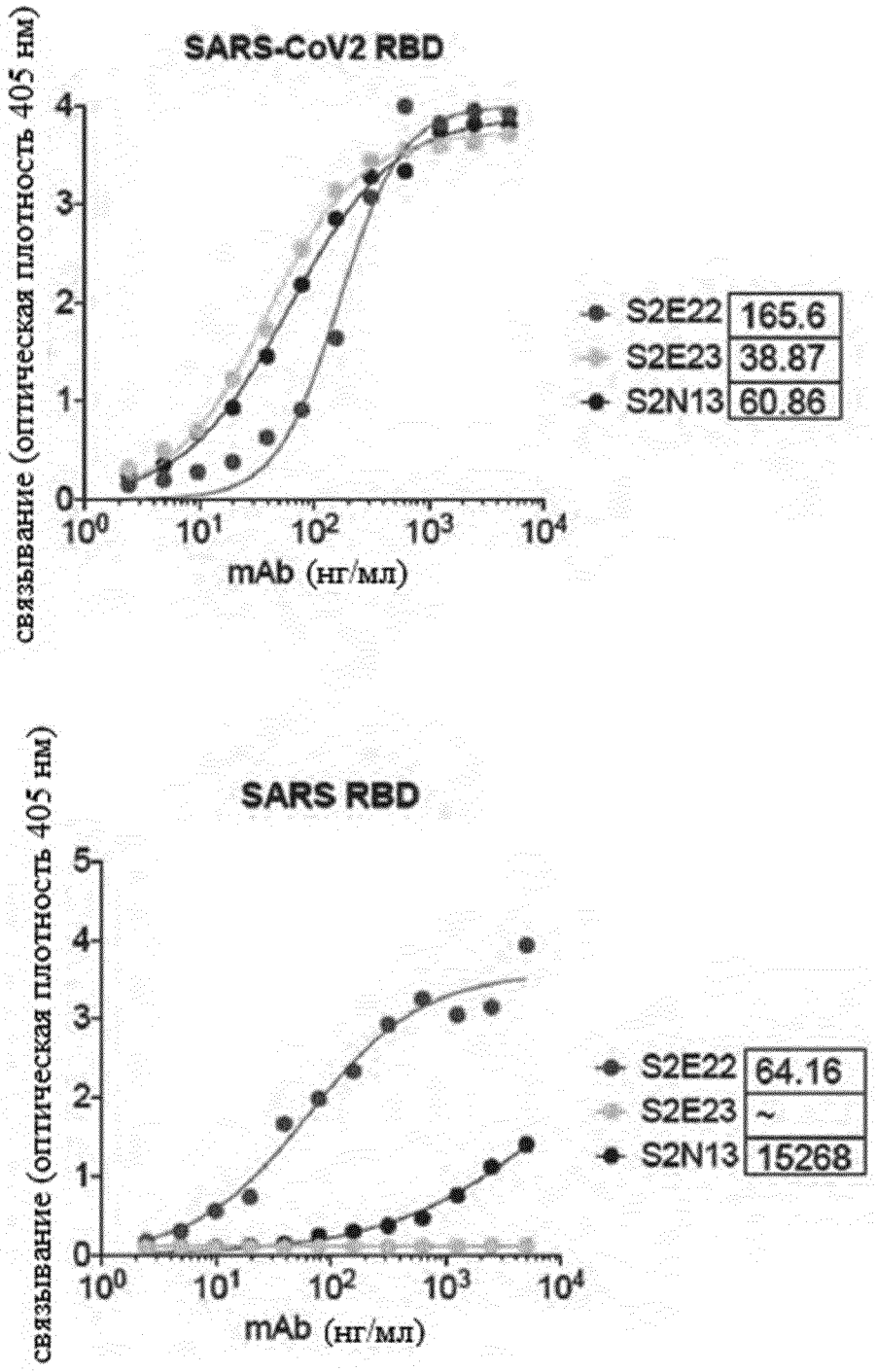
ФИГУРА 10В


SARS-CoV2 RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E9 63.36
S2E11 91.59
S2E12 43.40
S2E13 63.60
SARS RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E9
S2E11
S2E12
S2E13

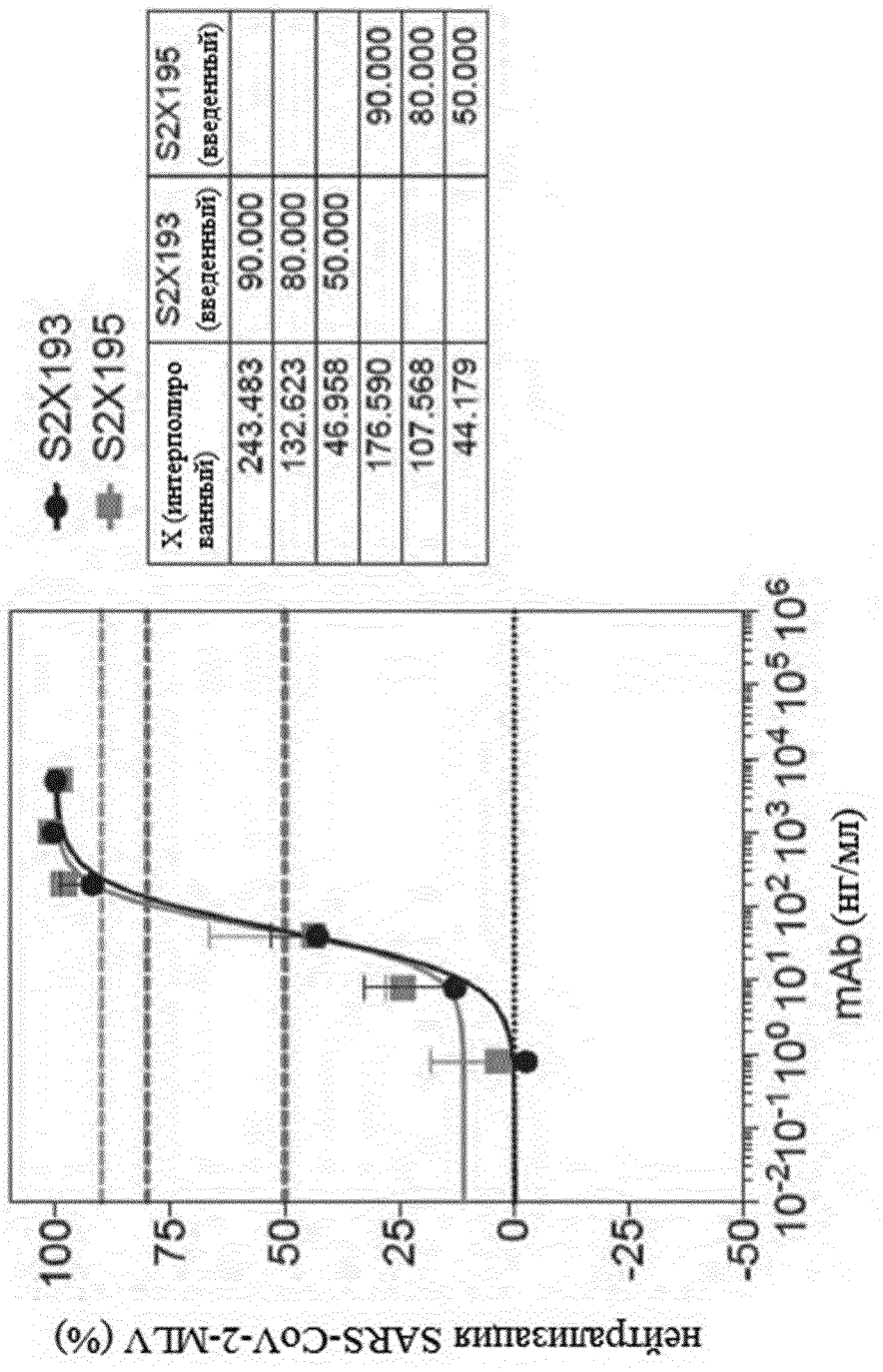
ФИГУРА 10C


SARS-CoV2 RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E14 63.69
S2E16 139.4
S2E17 78.07
SARS RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E14
S2E16
S2E17

ФИГУРА 10D

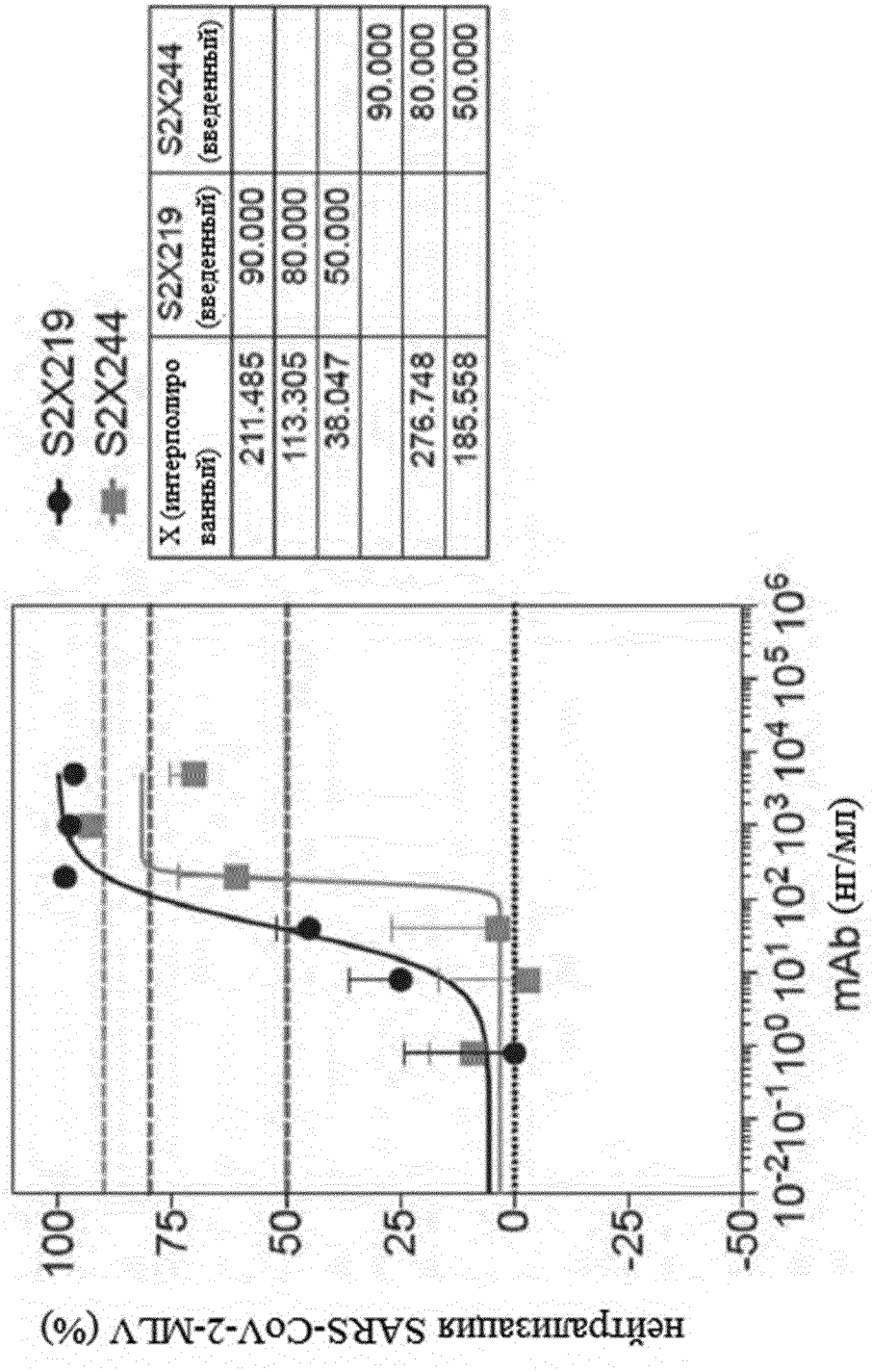

SARS-CoV2 RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E22 165.6
S2E23 38.87
S2N13 60.86
SARS RBD
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
S2E22 64.16
S2E23 ~
S2N13 15268

ФИГУРА 10E



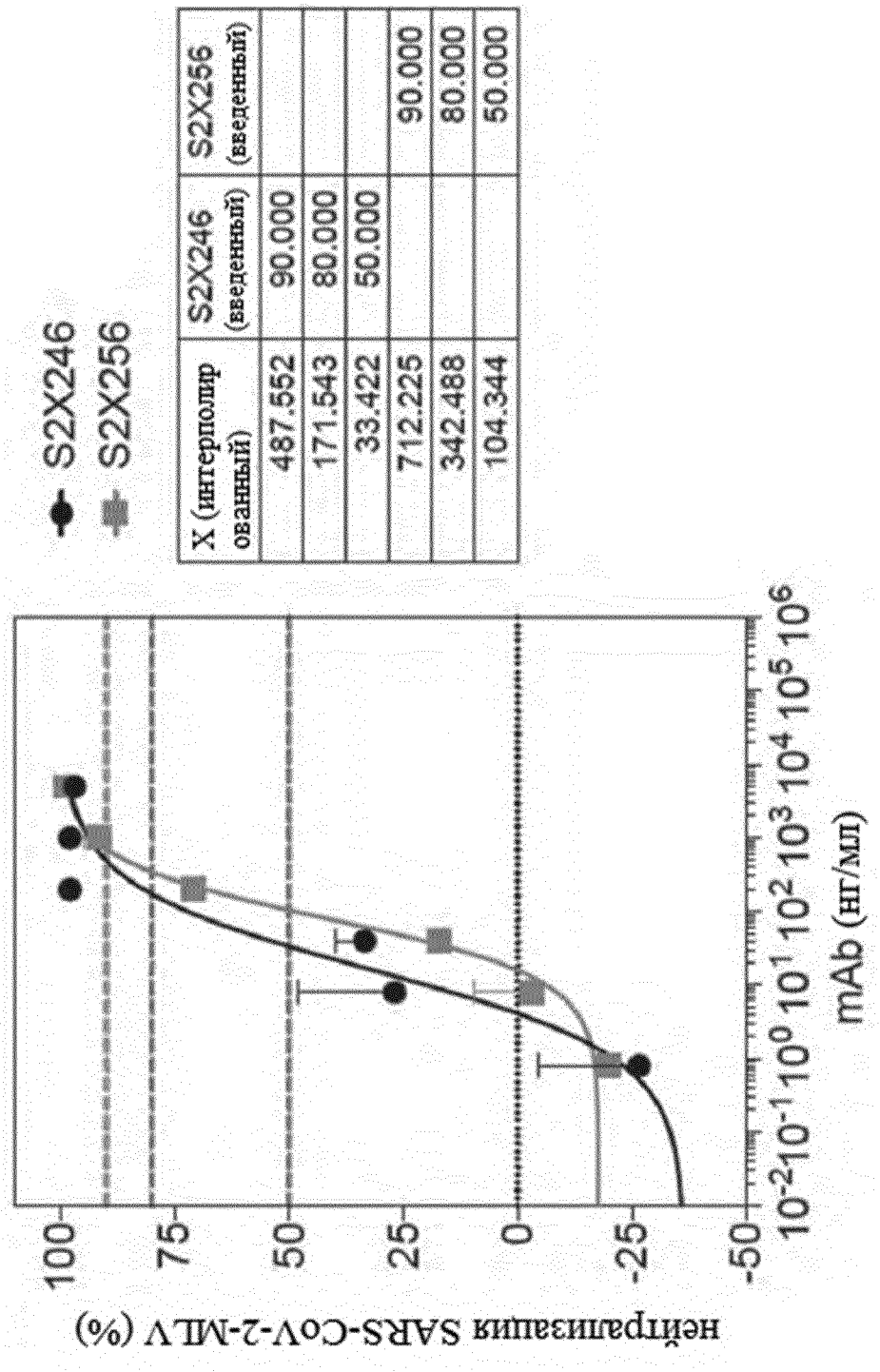
X (интерполированный)	S2X193 (введенный)	S2X195 (введенный)
243.483	90.000	
132.623	80.000	
46.958	50.000	
176.590		90.000
107.568		80.000
44.179		50.000

ФИГУРА 11А



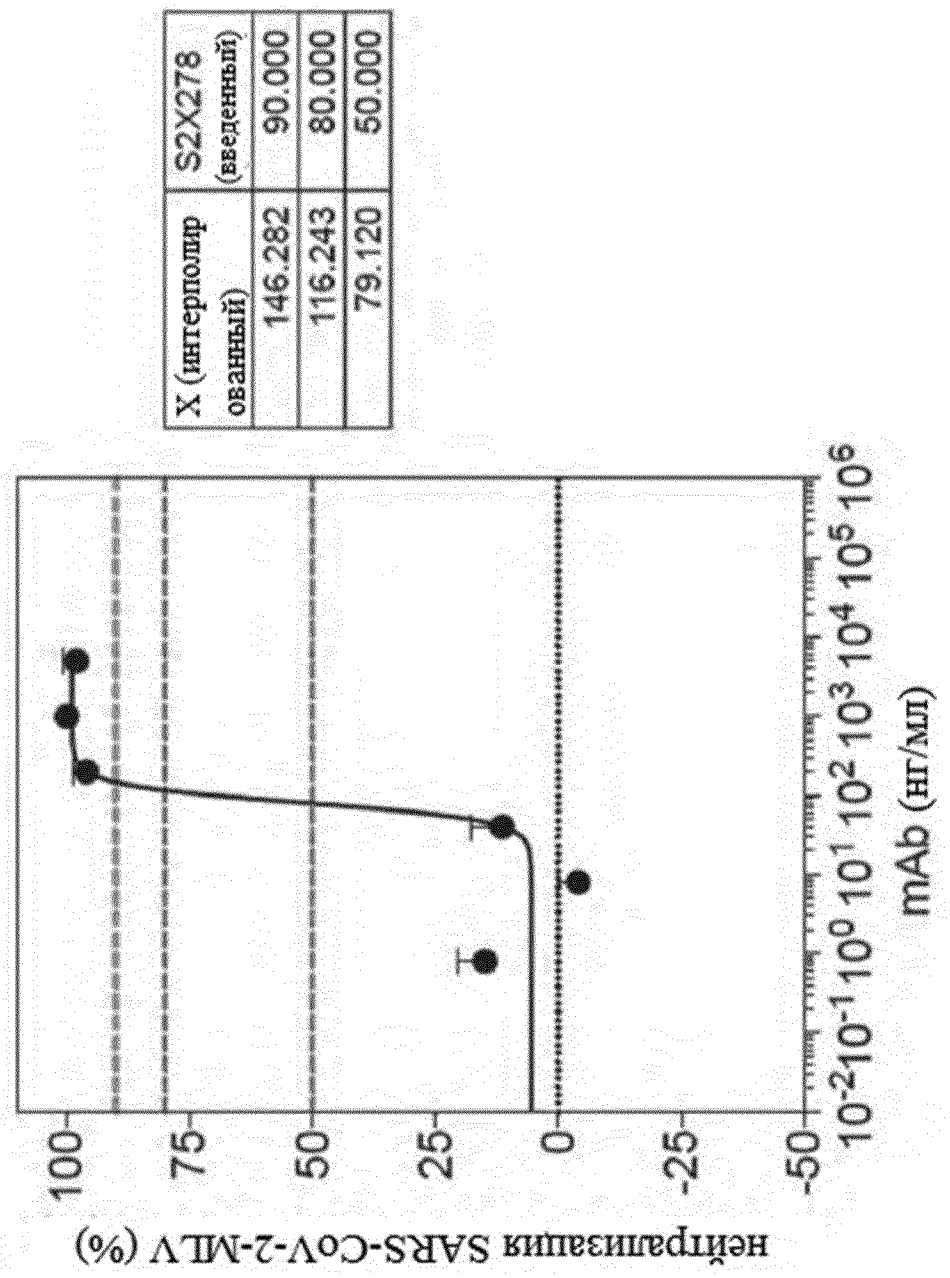
X (интерполированный)	S2X219 (введенный)	S2X244 (введенный)
211.485	90.000	
113.305	80.000	
38.047	50.000	
		90.000
276.748		80.000
185.558		50.000

ФИГУРА 11B

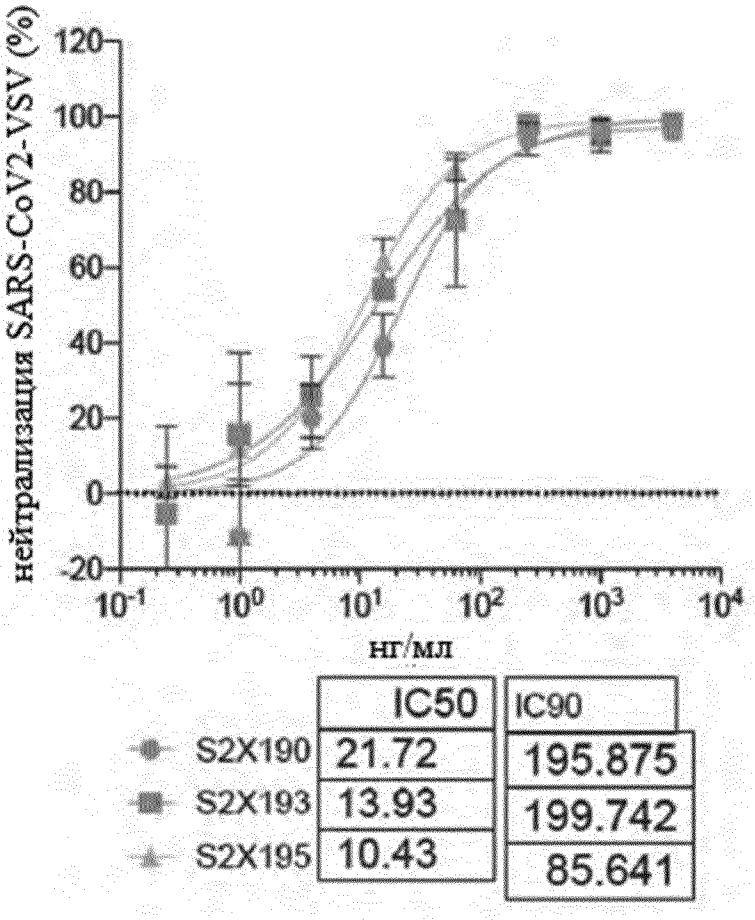


X (интерполированный)	S2X246 (введенный)	S2X256 (введенный)
487.552	90.000	
171.543	80.000	
33.422	50.000	
712.225		90.000
342.488		80.000
104.344		50.000

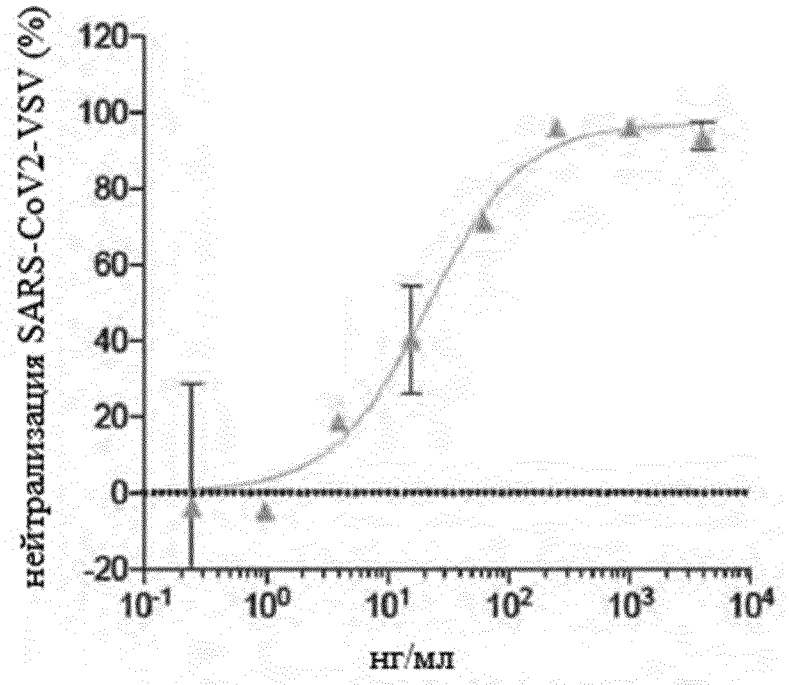
ФИГУРА 11С


S2X278 (введенный)
X (интерполированный)
90.000
146.282
80.000
116.243
50.000
79.120
нейтрализация SARS-CoV-2-MLV (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
mAb (нг/мл)

ФИГУРА 11D

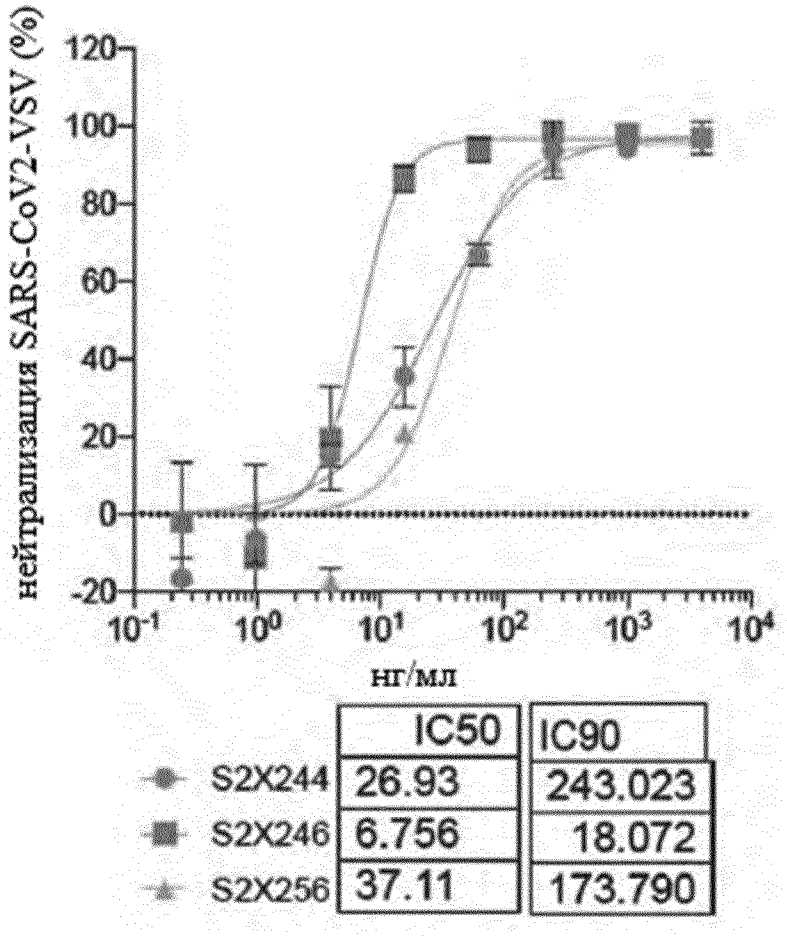

нейтрализация SARS-CoV2-VSV (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
нг/мл
IC50
IC90
S2X190
21.72
195.875
S2X193
13.93
199.742
S2X195
10.43
85.641

ФИГУРА 12А

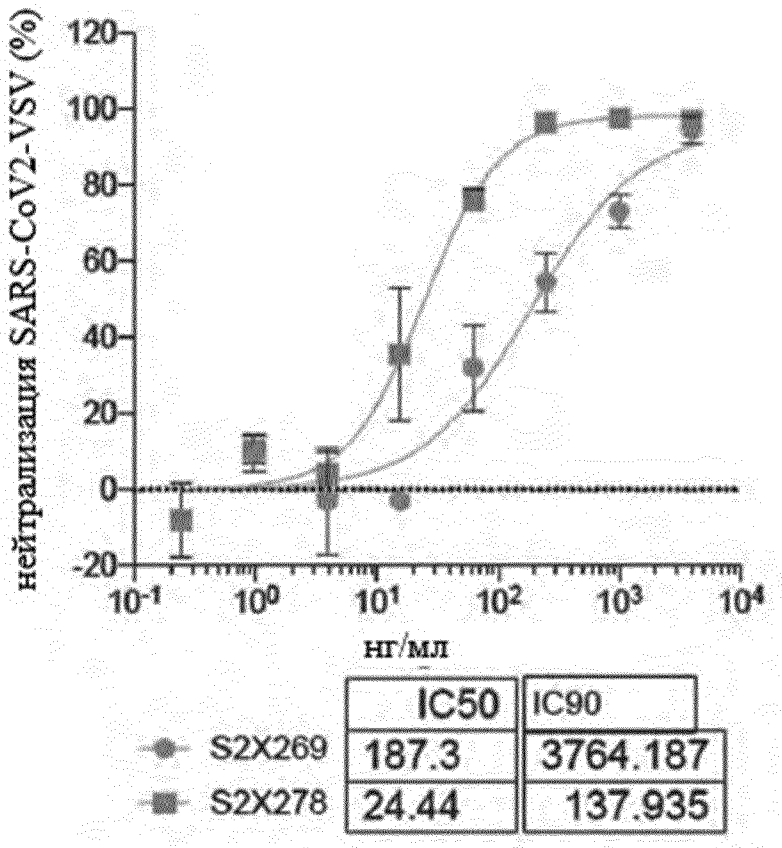


	IC50	IC90
S2X219	21.32	219.728

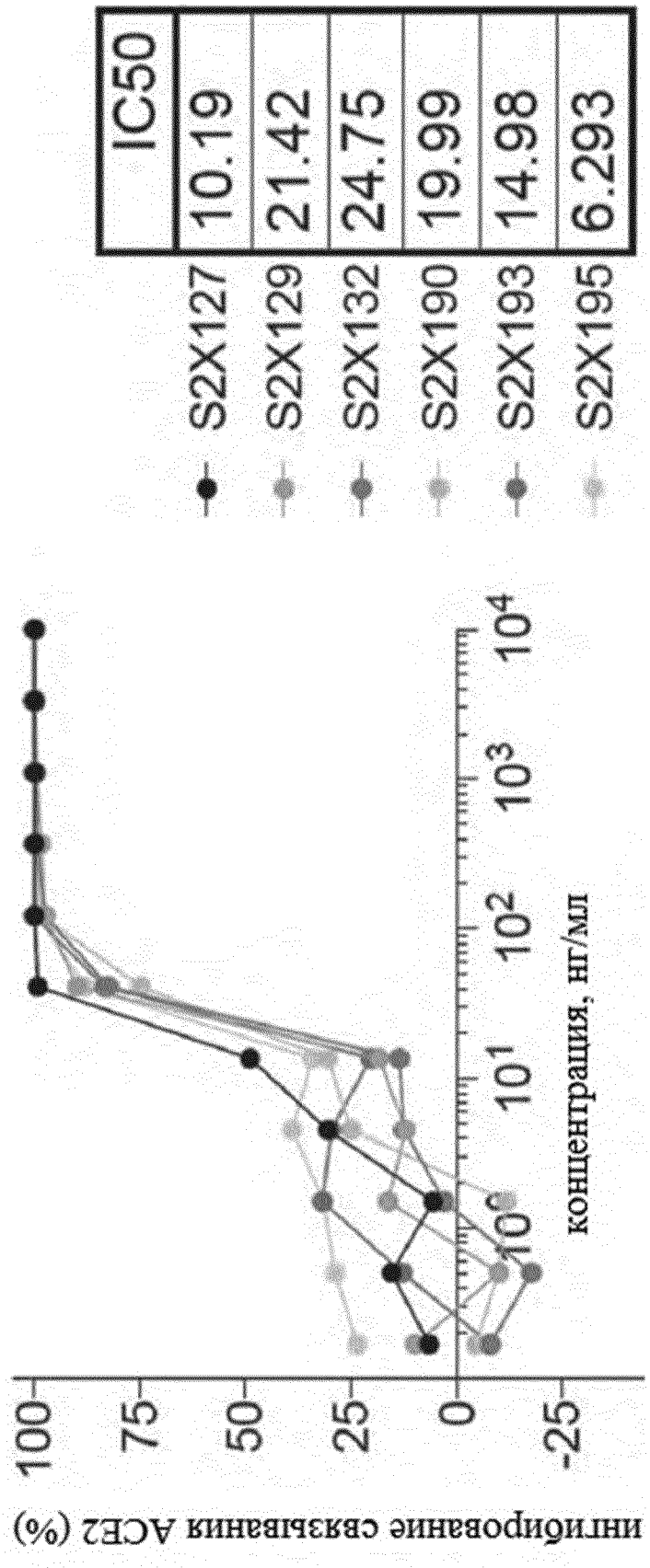
ФИГУРА 12B


нейтрализация SARS-CoV2-VSV (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
10-1
100
101
102
103
104
нг/мл
IC50
IC90
S2X244
26.93
243.023
S2X246
6.756
18.072
S2X256
37.11
173.790

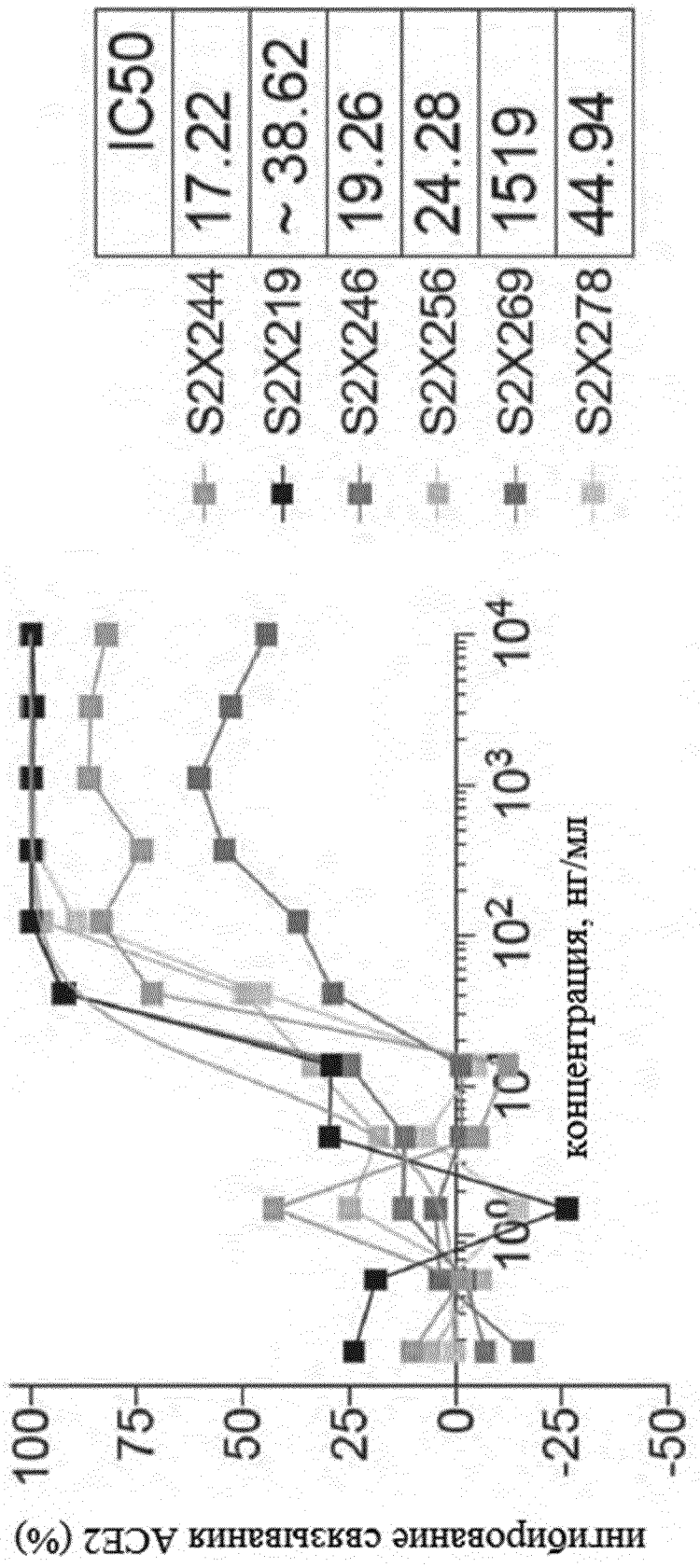
ФИГУРА 12C


нейтрализация SARS-CoV2-VSV (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
10-1
100
101
102
103
104
нг/мл
IC50
IC90
S2X269
187.3
3764.187
S2X278
24.44
137.935

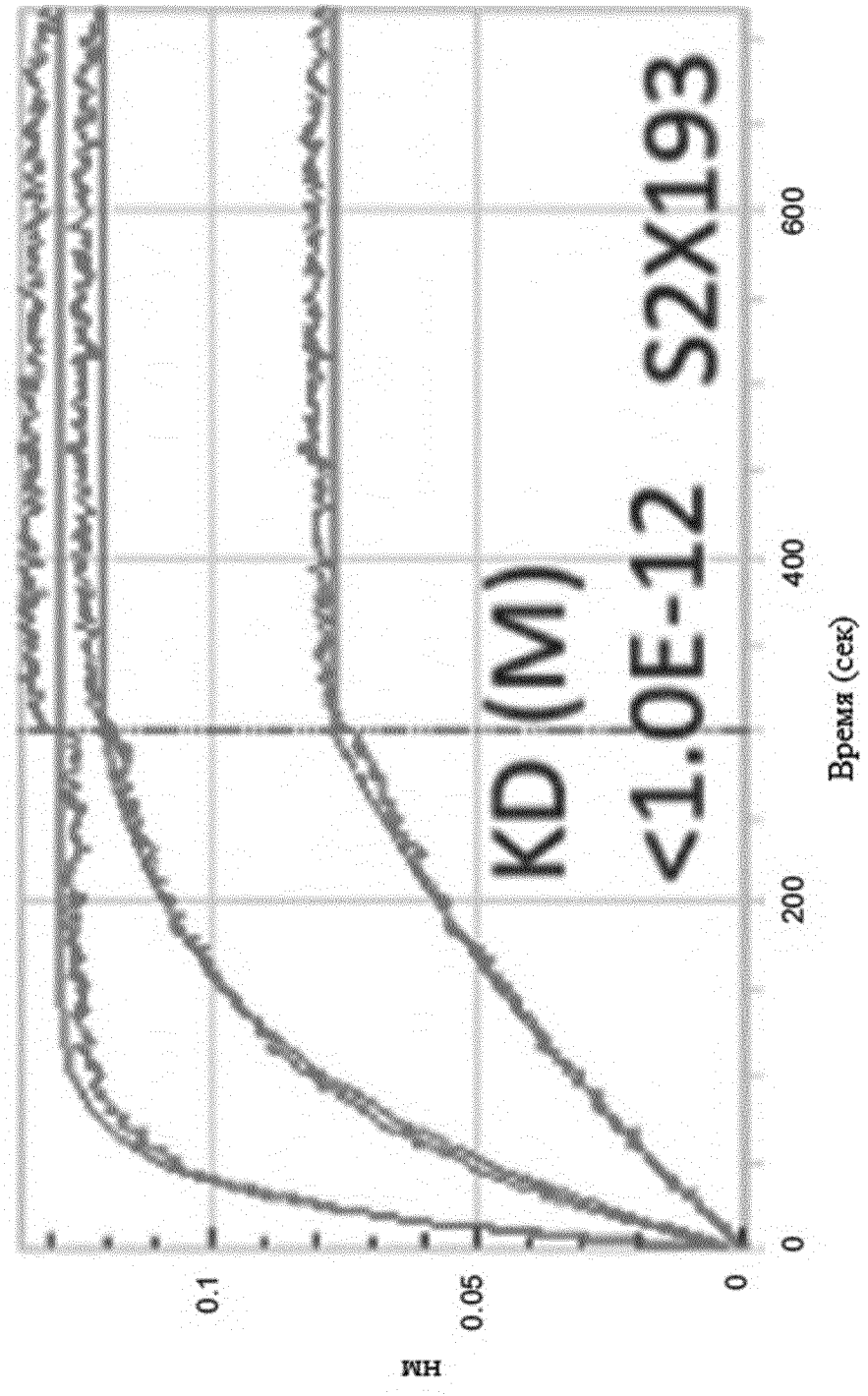
ФИГУРА 12D


IC50
10.19
21.42
24.75
19.99
14.98
6.293
S2X127
S2X129
S2X132
S2X190
S2X193
S2X195
концентрация, нг/мл
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
100
75
50
25
0
-25
ингибирование связывания ACE2 (%)

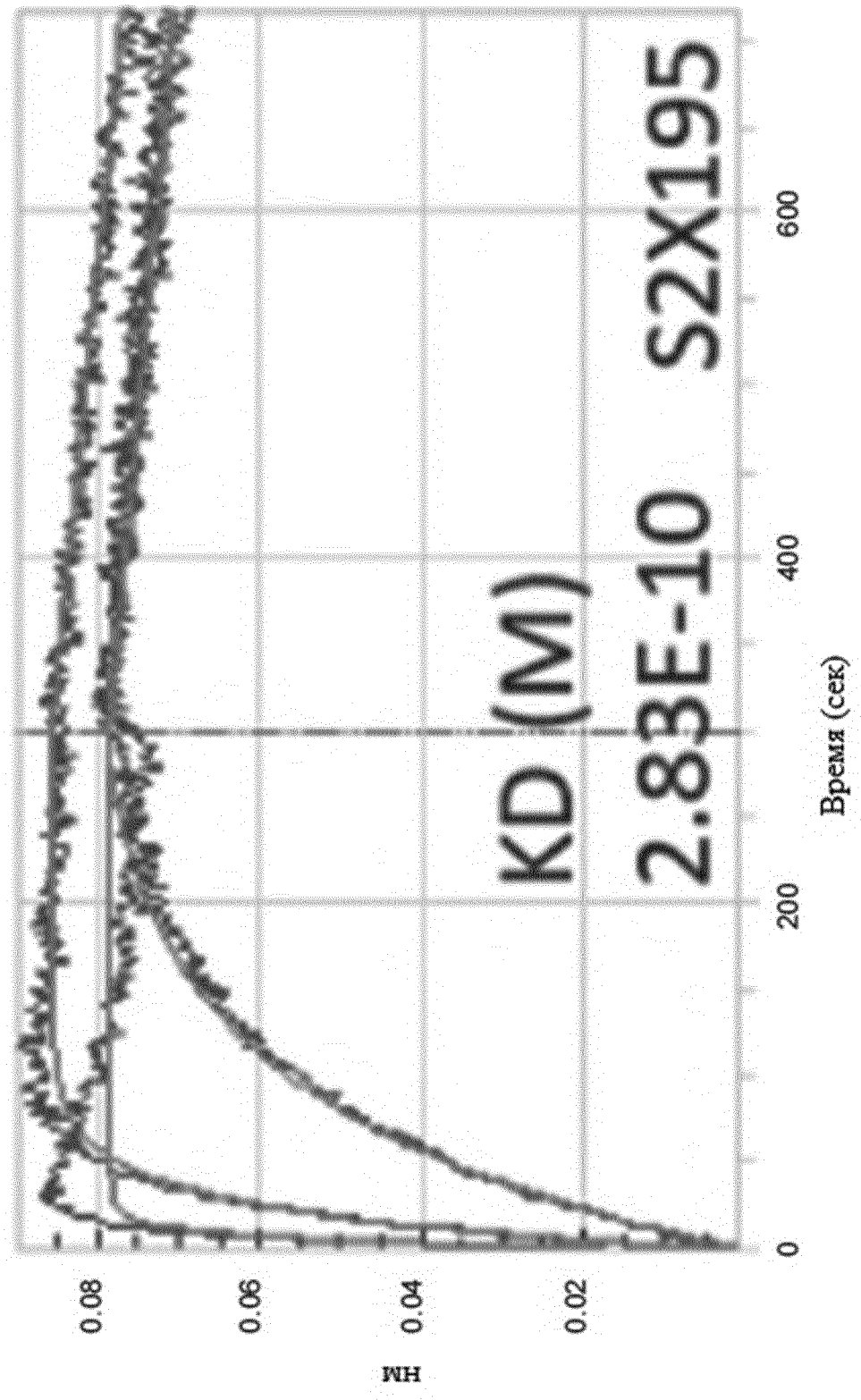
ФИГУРА 13А


IC50
17.22
~ 38.62
19.26
24.28
1519
44.94
S2X244
S2X219
S2X246
S2X256
S2X269
S2X278
концентрация, нг/мл
ингибирование связывания ACE2 (%)

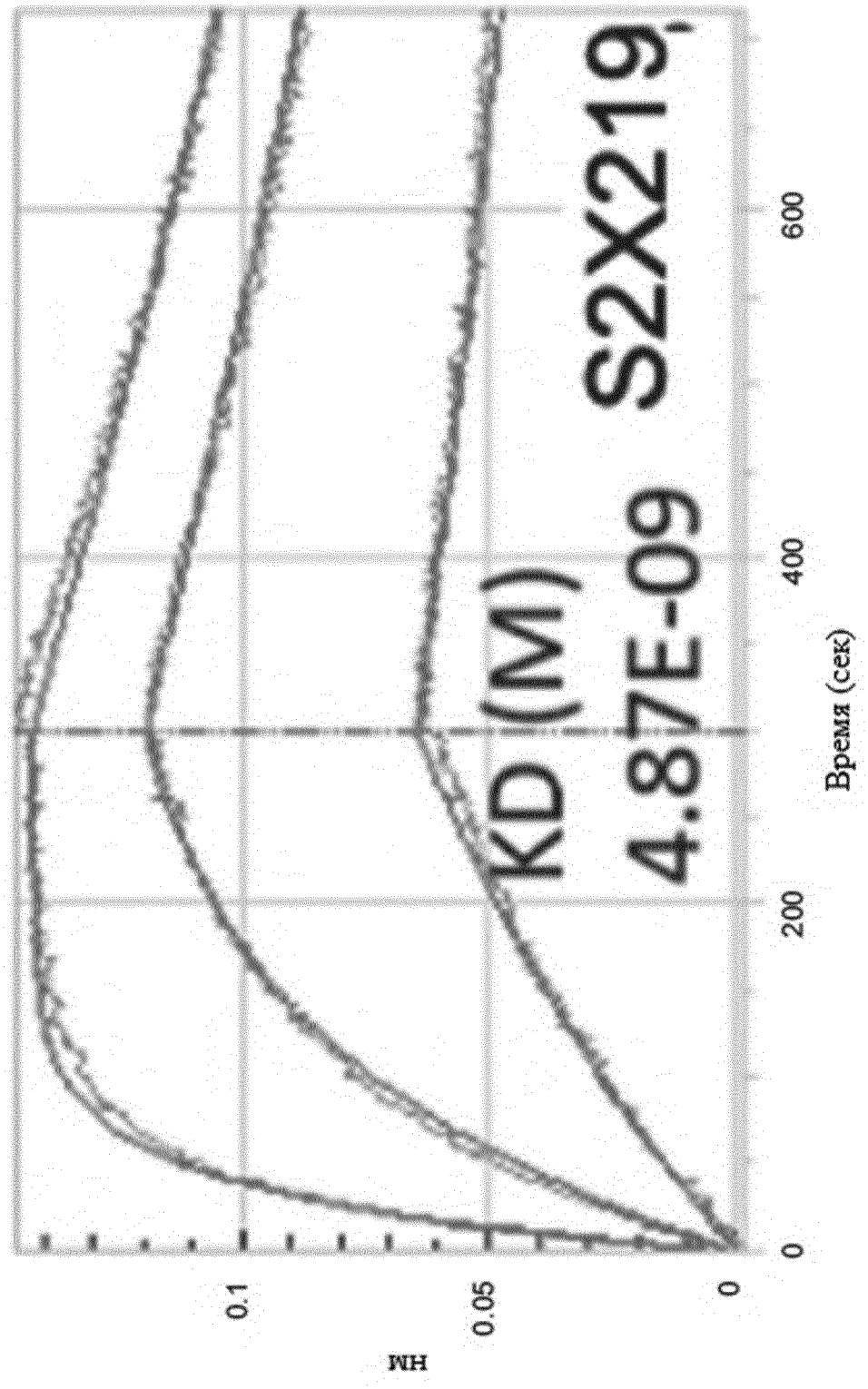
ФИГУРА 13B



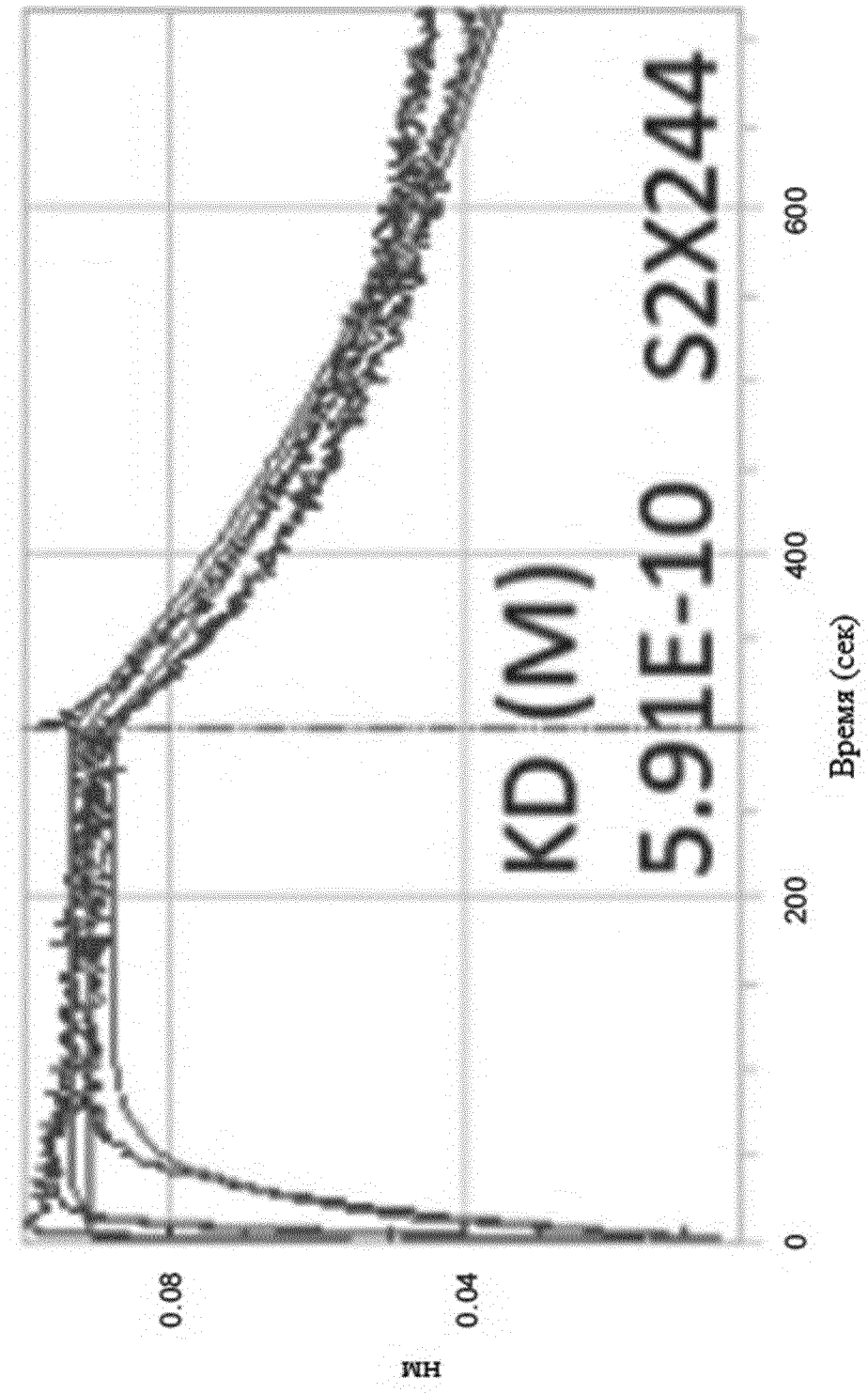
ФИГУРА 14А



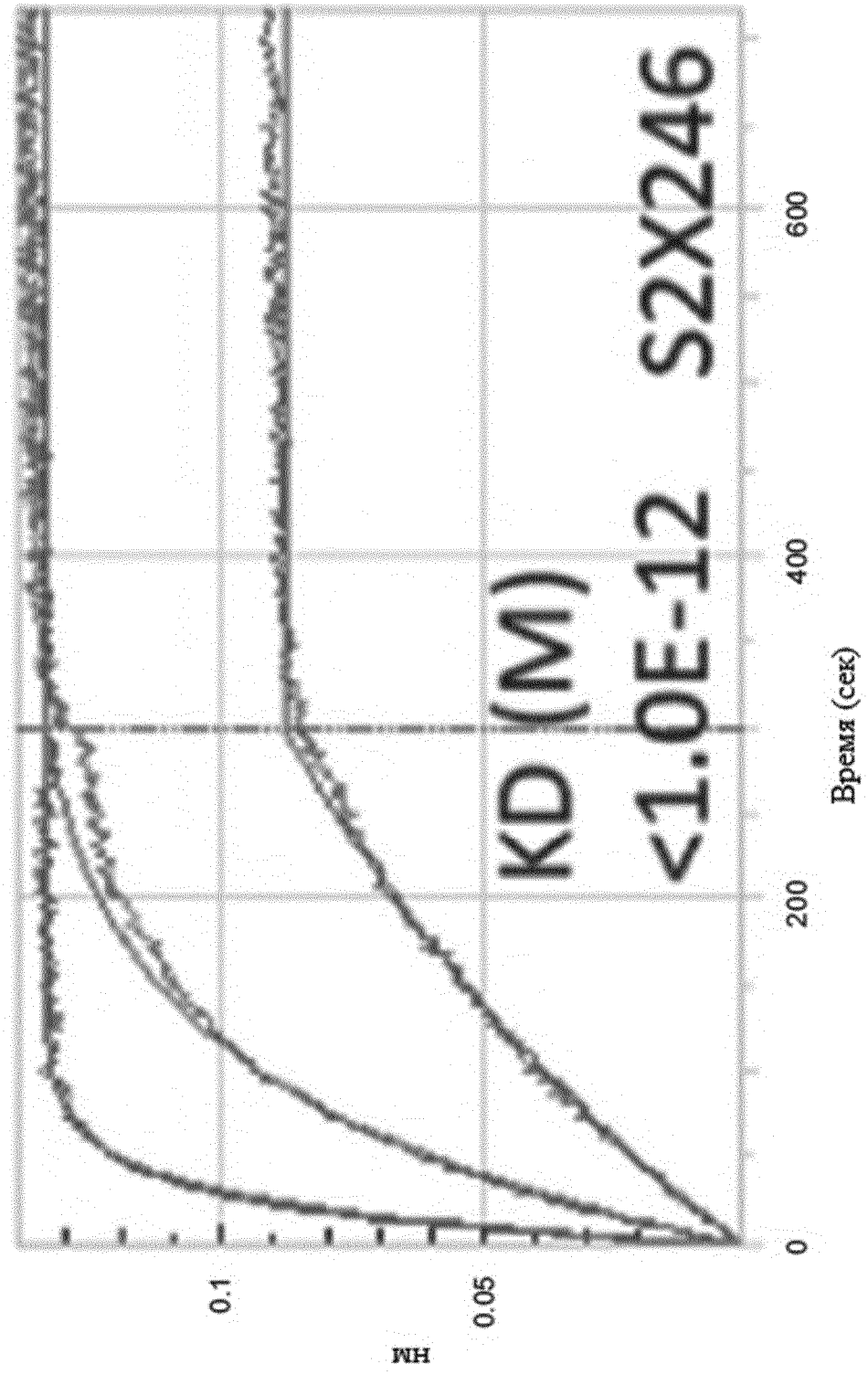
ФИГУРА 14B



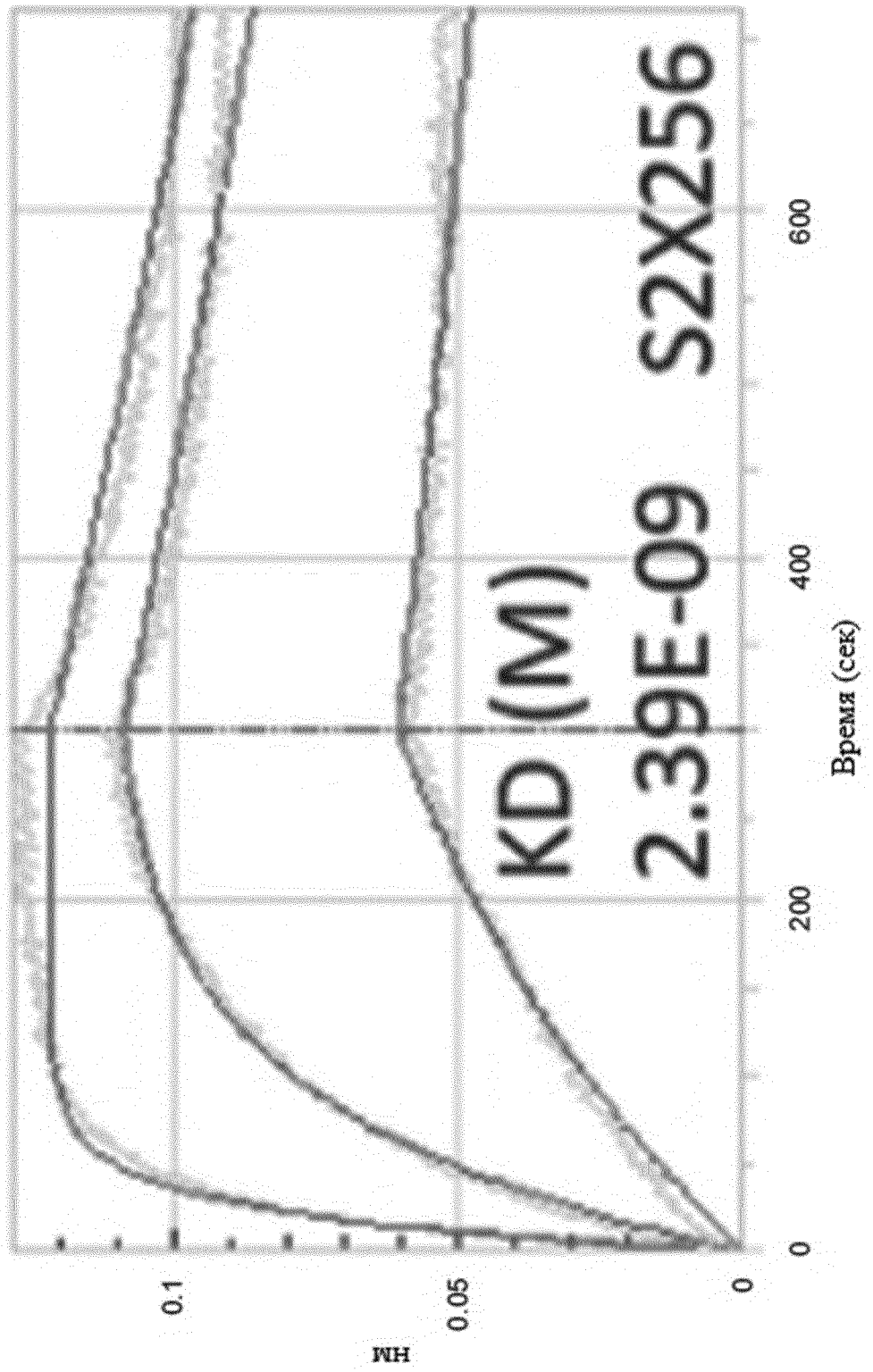
ФИГУРА 14С



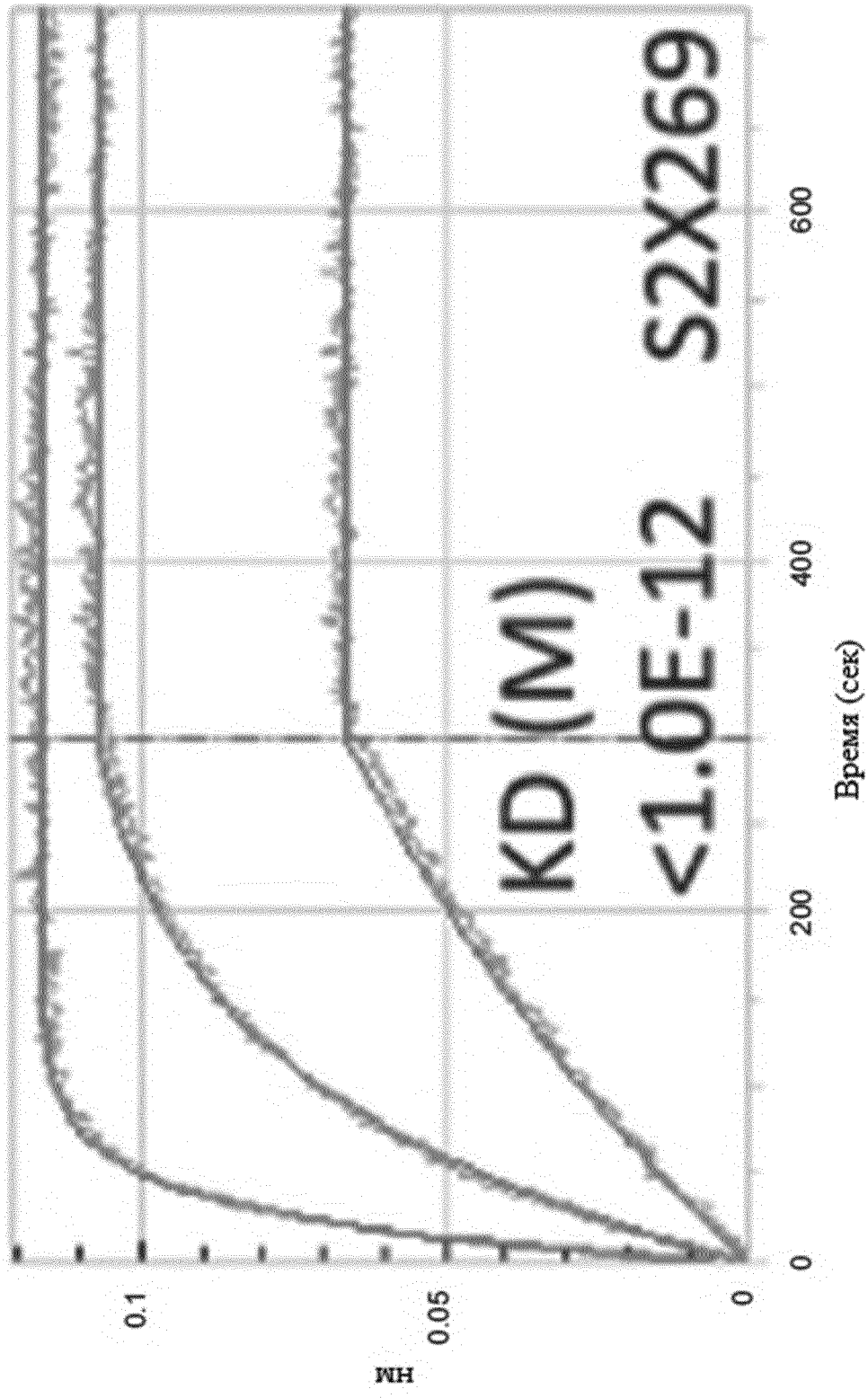
ФИГУРА 14D



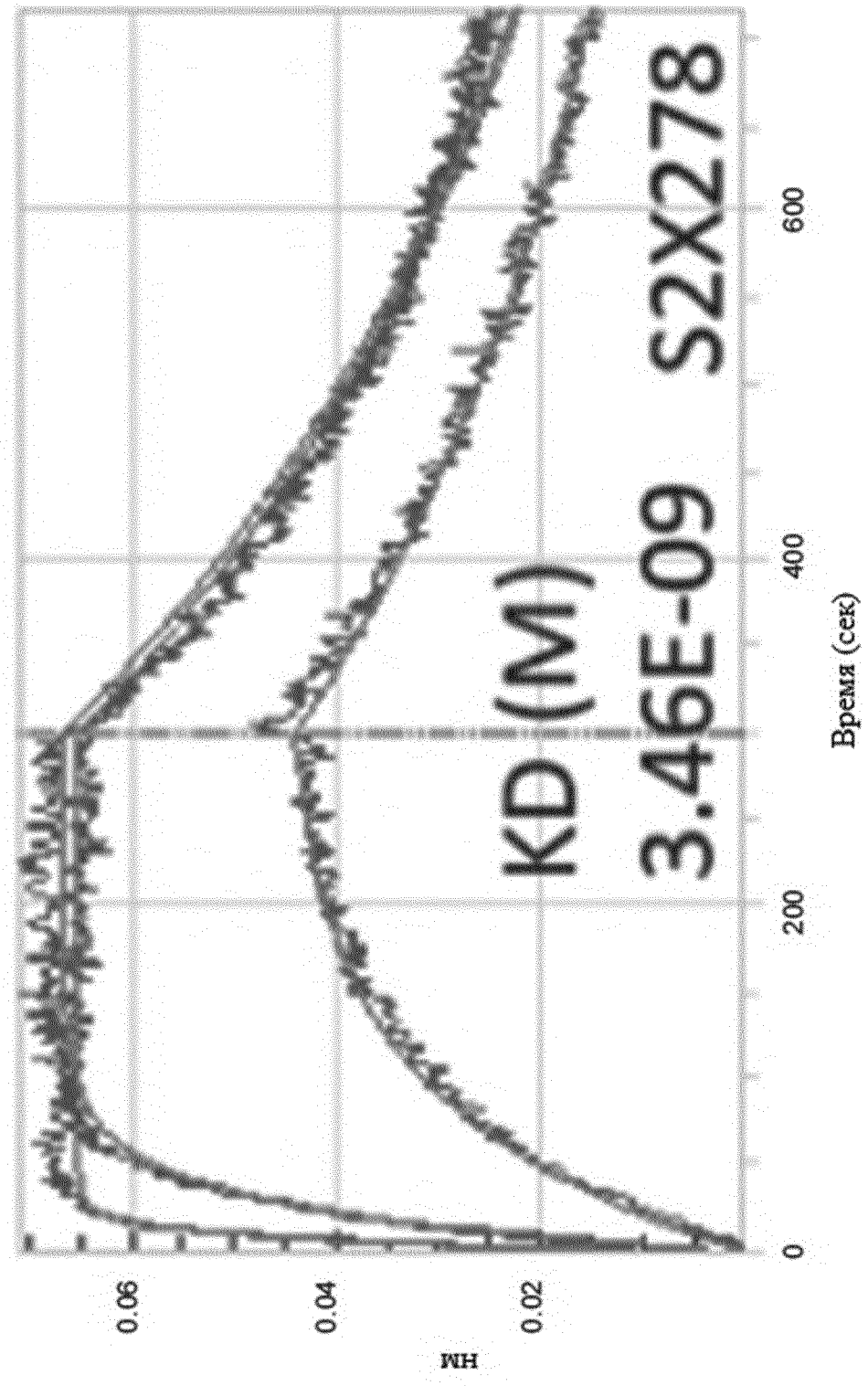
ФИГУРА 14E



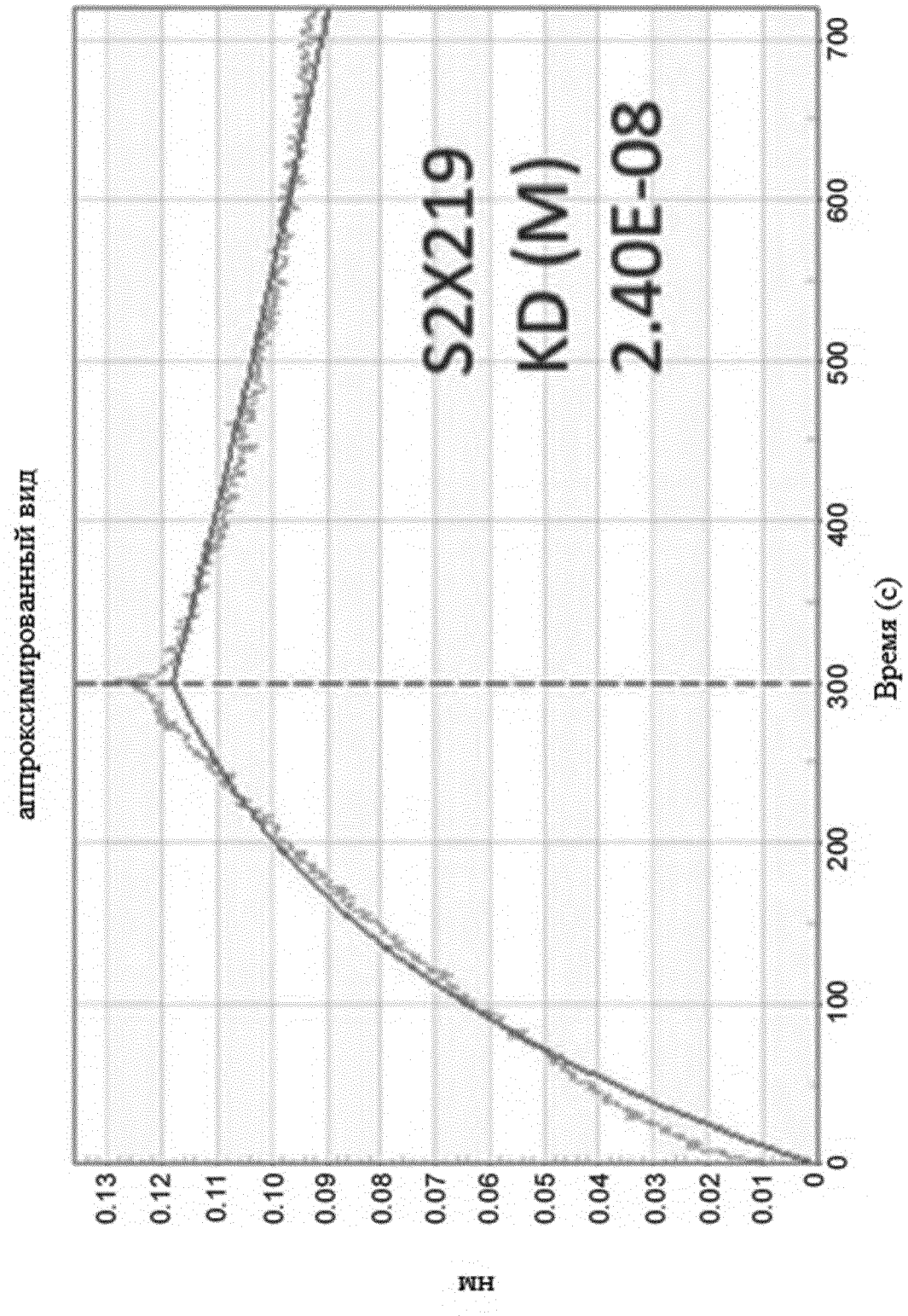
ФИГУРА 14F



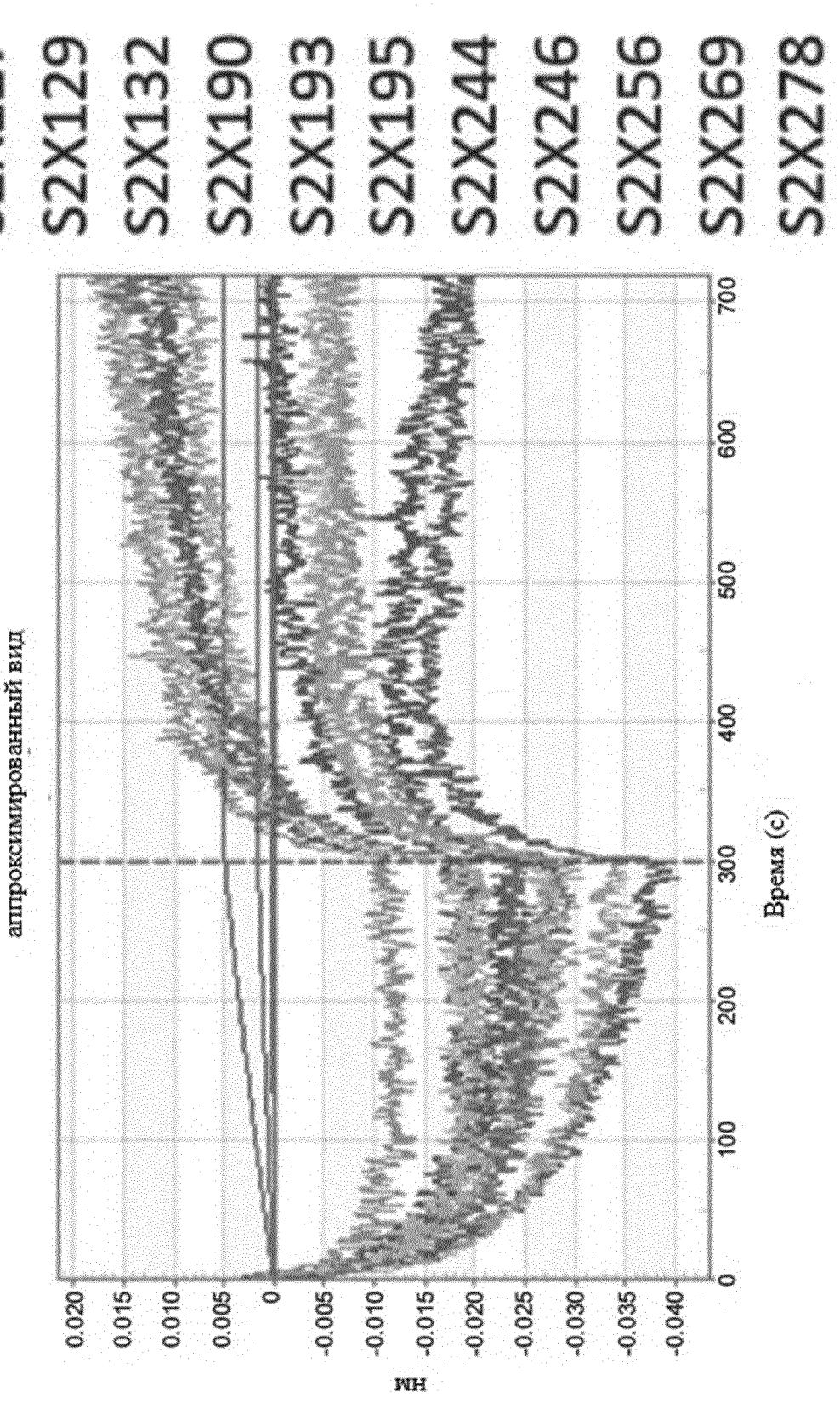
ФИГУРА 14G


KD (M)
3.46E-09
S2X278
S2X278
нм
0.06
0.04
0.02
0
200
400
600
Время (сек)

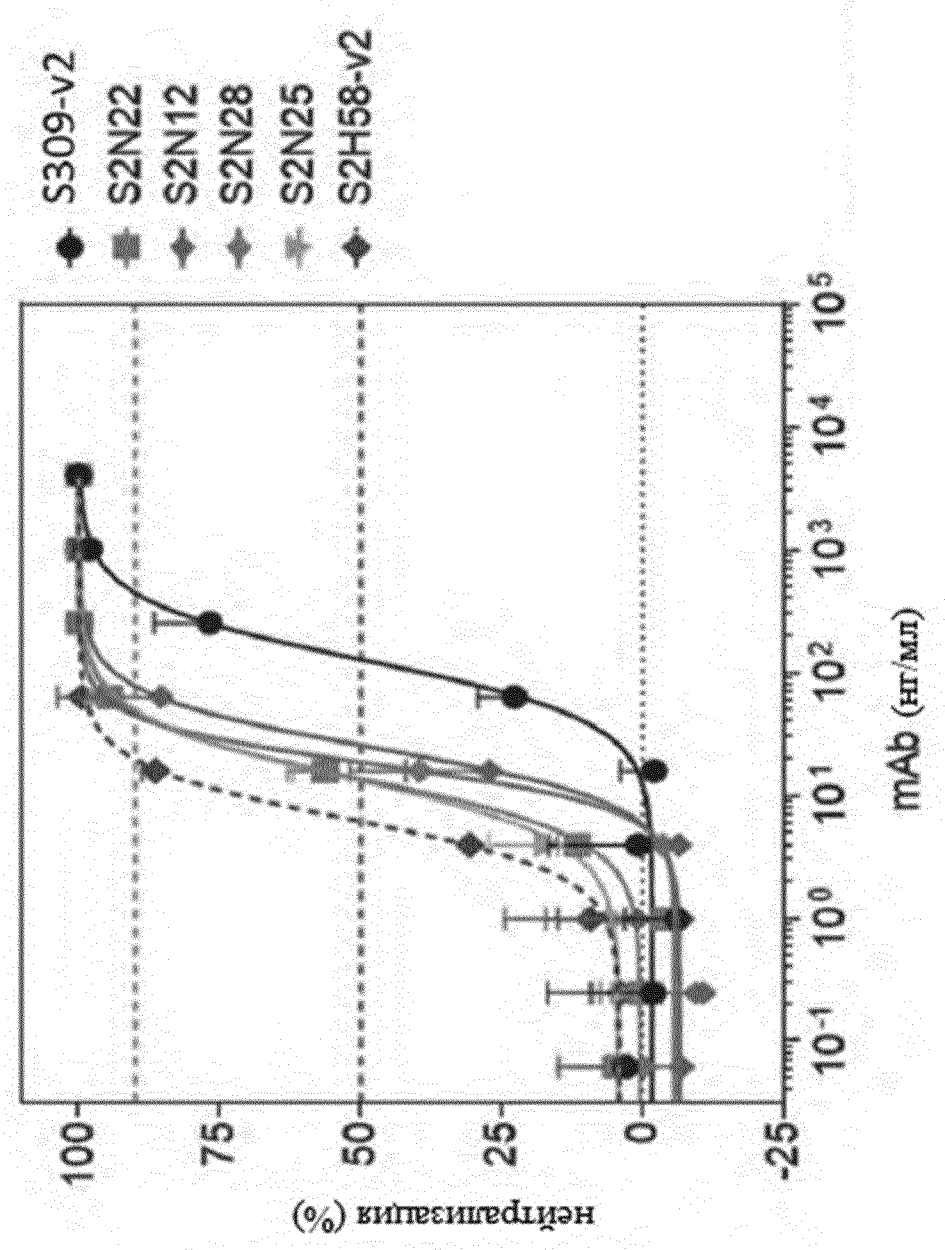
ФИГУРА 14H


S2X219
KD (M)
2.40E-08
аппроксимированный вид
нм
Время (с)
0
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
0.07
0.08
0.09
0.10
0.11
0.12
0.13
0
100
200
300
400
500
600
700

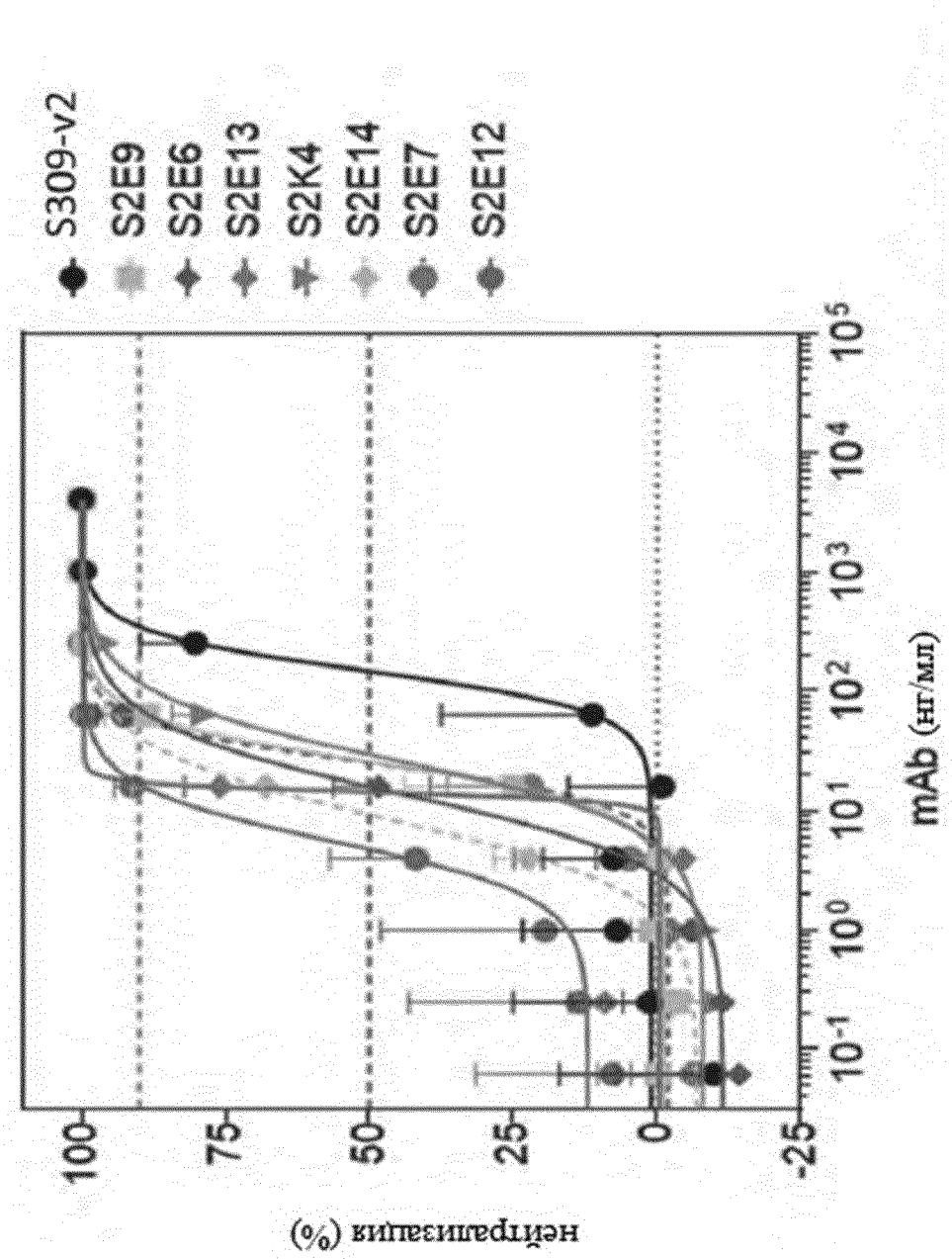
ФИГУРА 15



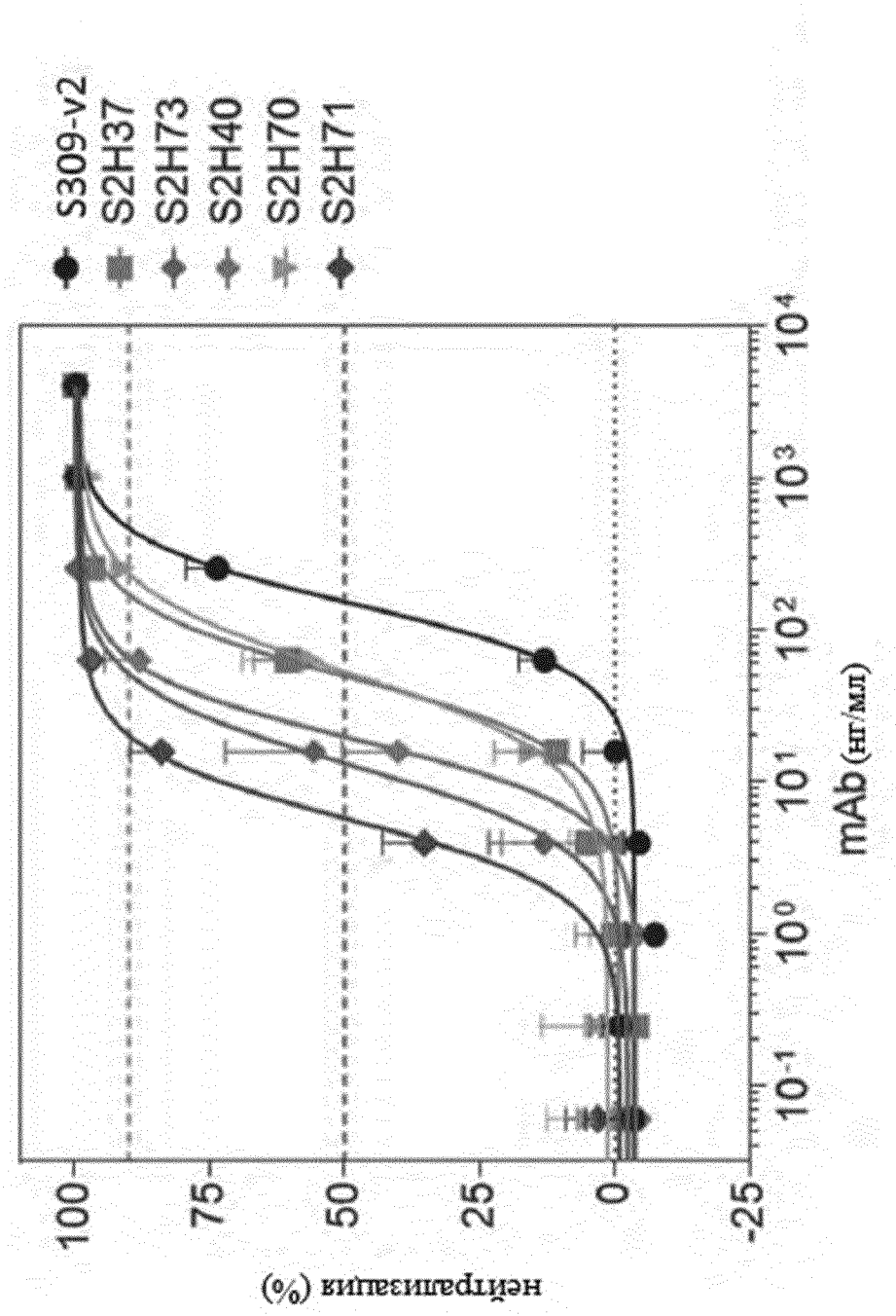
ФИГУРА 15(продолжение)


S309-v2
S2N22
S2N12
S2N28
S2N25
S2H58-v2
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}
mAb (нг/мл)

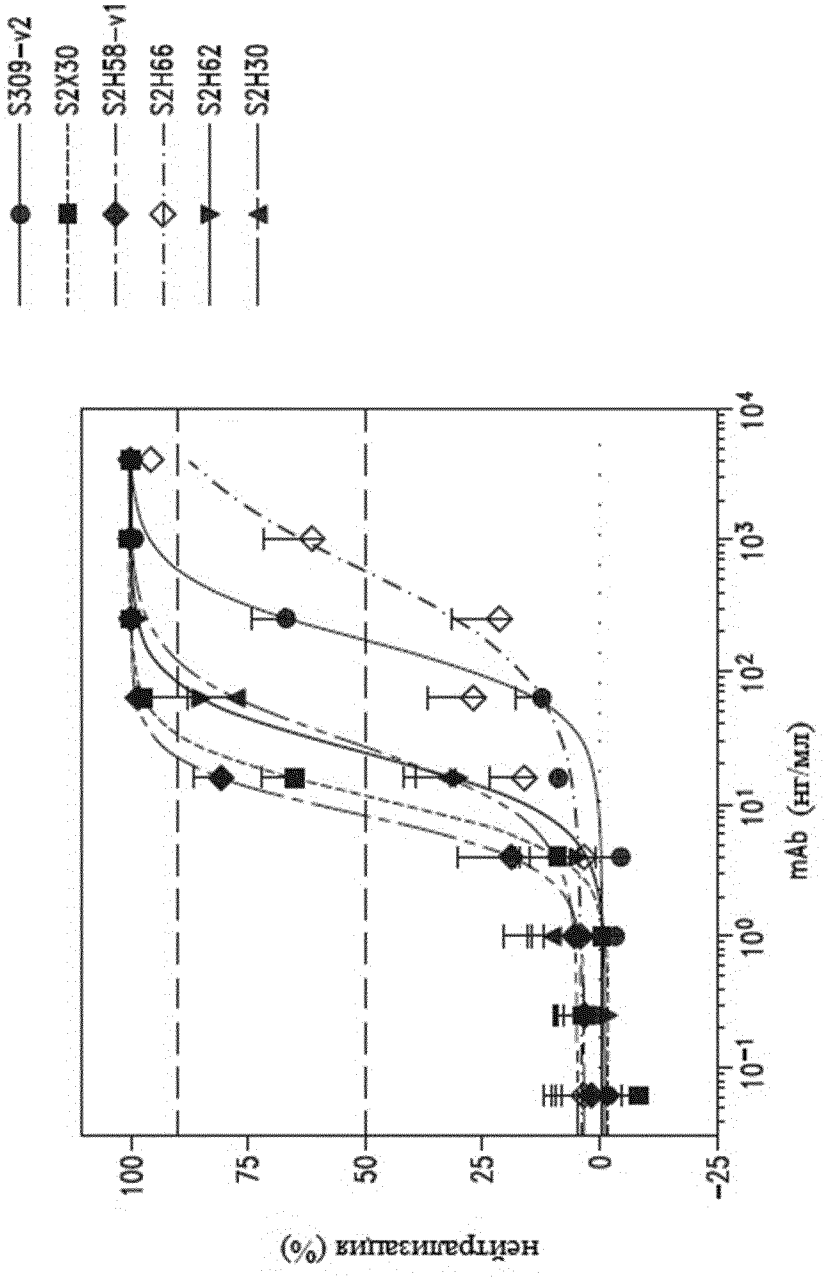
ФИГУРА 16А


S309-v2
S2E9
S2E6
S2E13
S2K4
S2E14
S2E7
S2E12
100
75
50
25
0
-25
нейтрализация (%)
10-1
100
101
102
103
104
105
mAb (нг/мл)

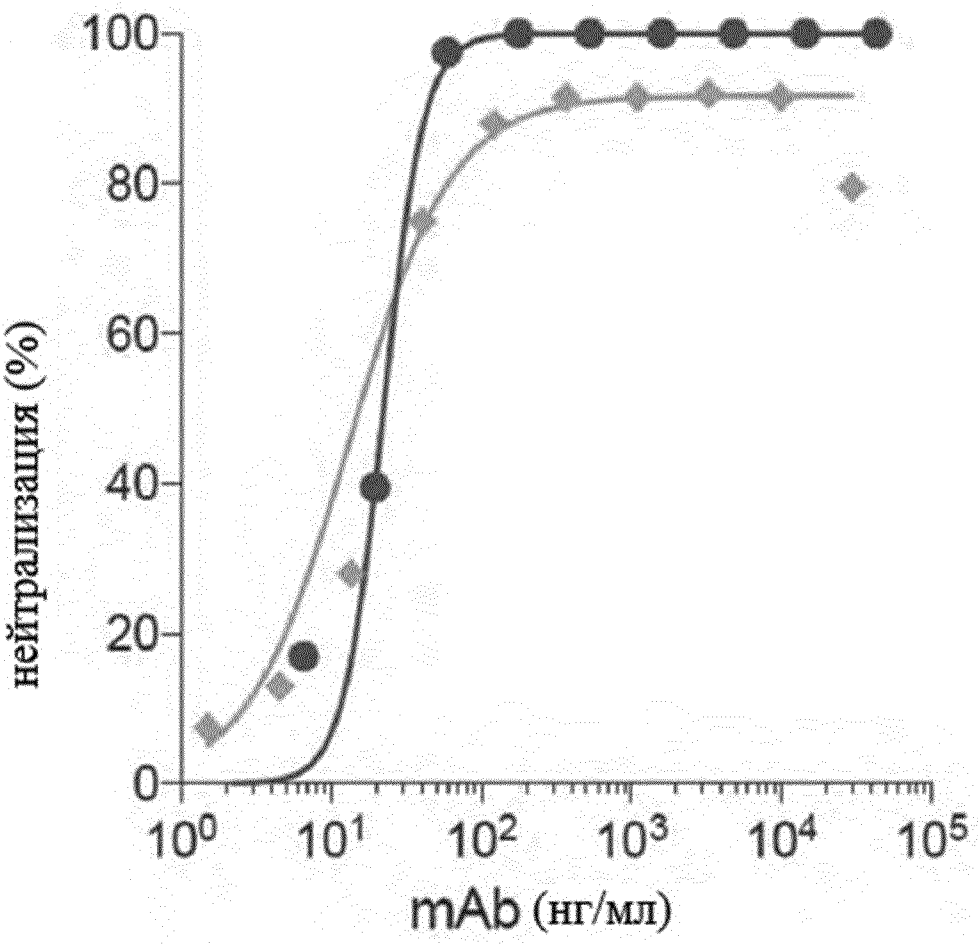
ФИГУРА 16В


S309-v2
S2H37
S2H73
S2H40
S2H70
S2H71
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-1
100
101
102
103
104
mAb (нг/мл)

ФИГУРА 16С

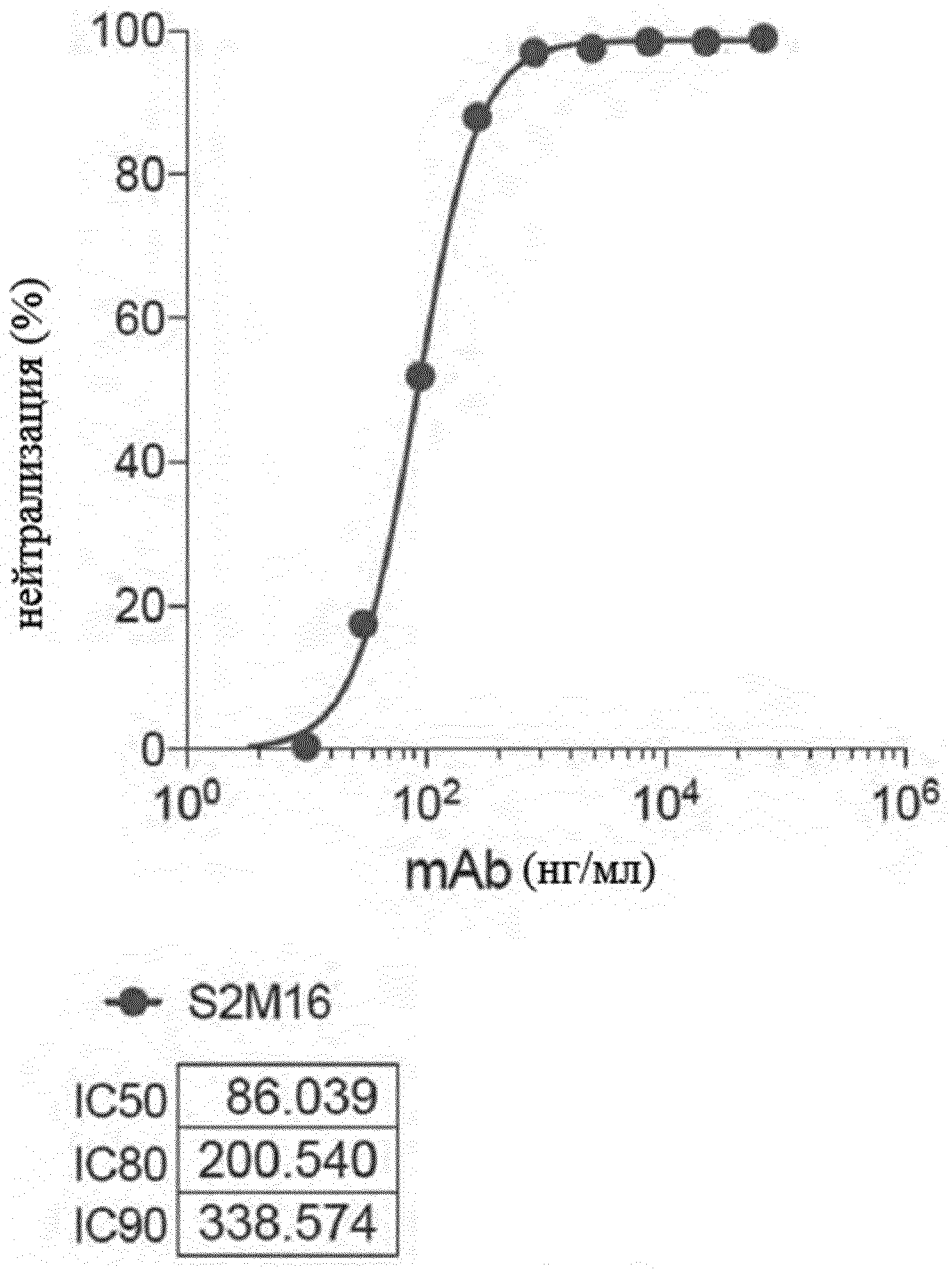

S309-v2
S2X30
S2H58-v1
S2H66
S2H62
S2H30
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
mAb (нг/мл)

ФИГУРА 16D

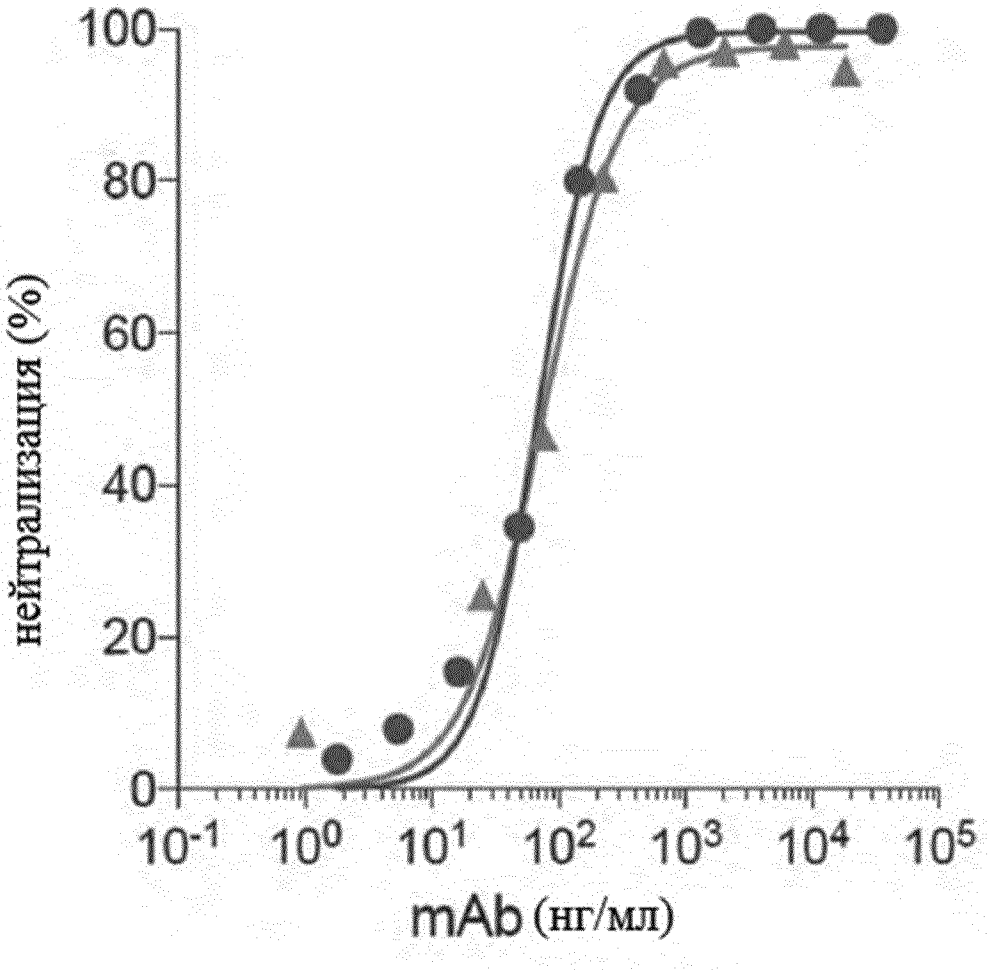


	S2M11	S2M28
IC50	22.400	15.419
IC80	34.258	59.750
IC90	43.923	291.188

ФИГУРА 17А

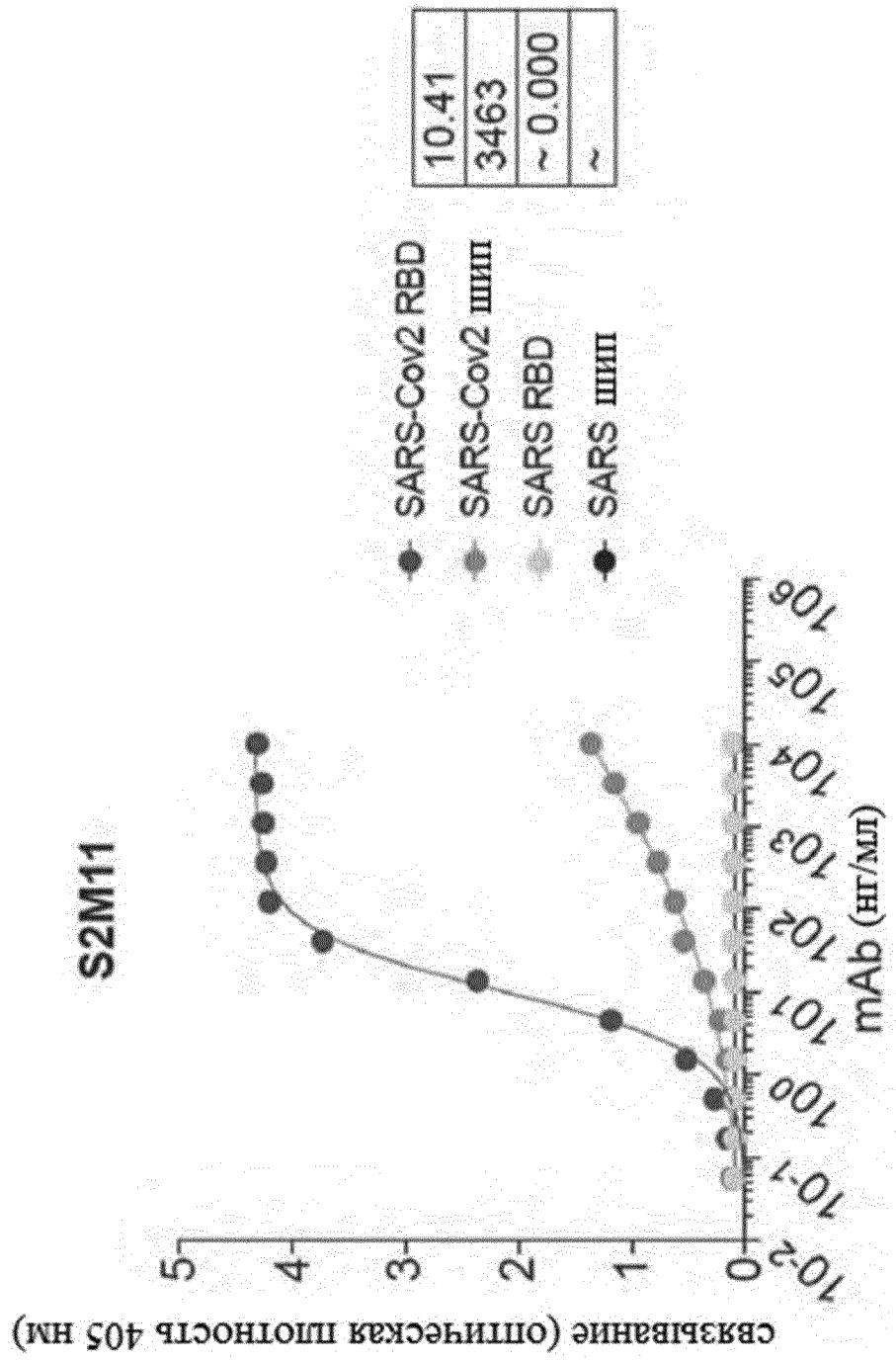

100
80
60
40
20
0
нейтрализация (%)
10^0
10^2
10^4
10^6
mAb (нг/мл)
S2M16
IC50 86.039
IC80 200.540
IC90 338.574

ФИГУРА 17B

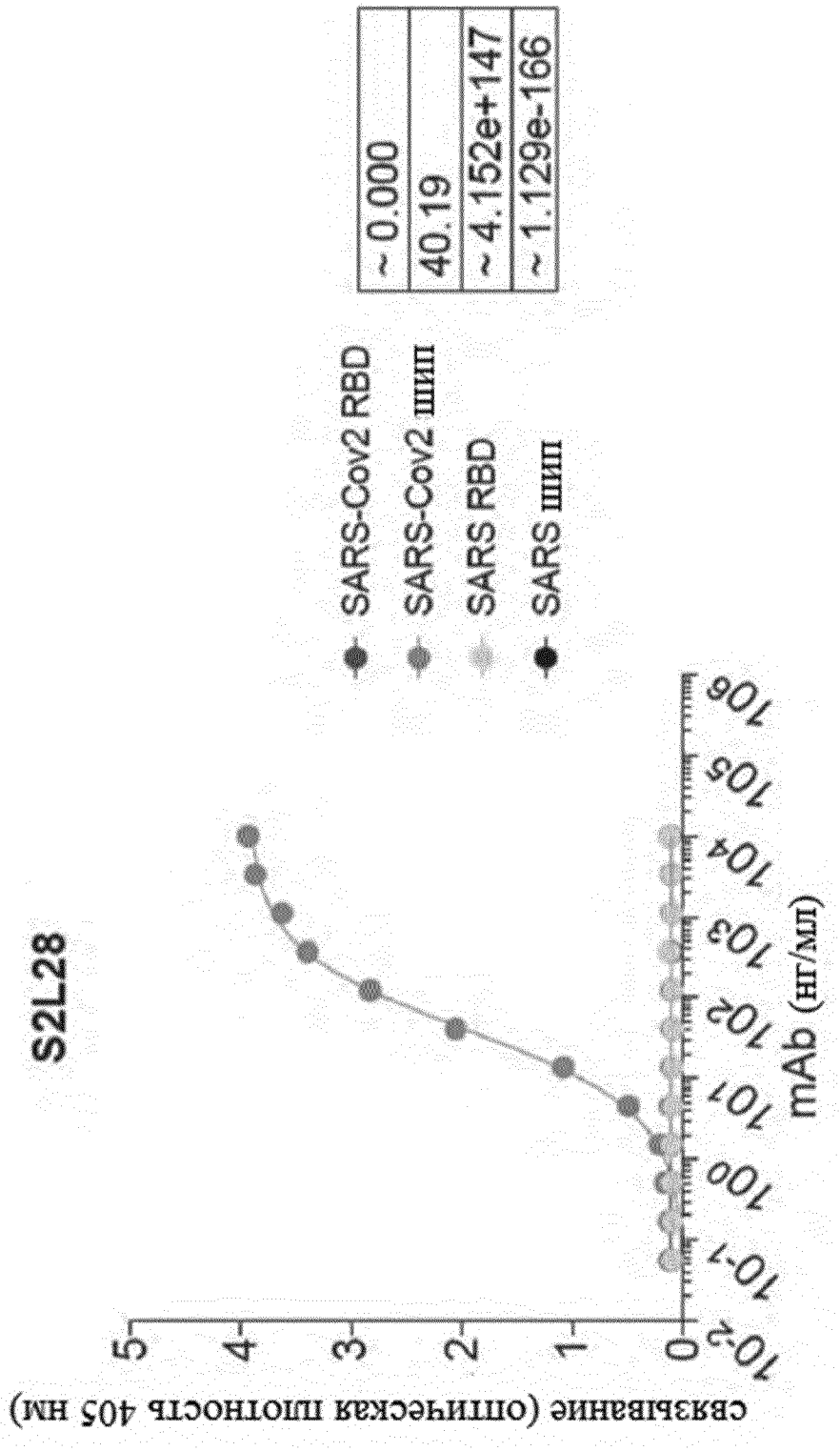


IC50	69.261	76.997
IC80	149.209	216.429
IC90	235.261	423.369

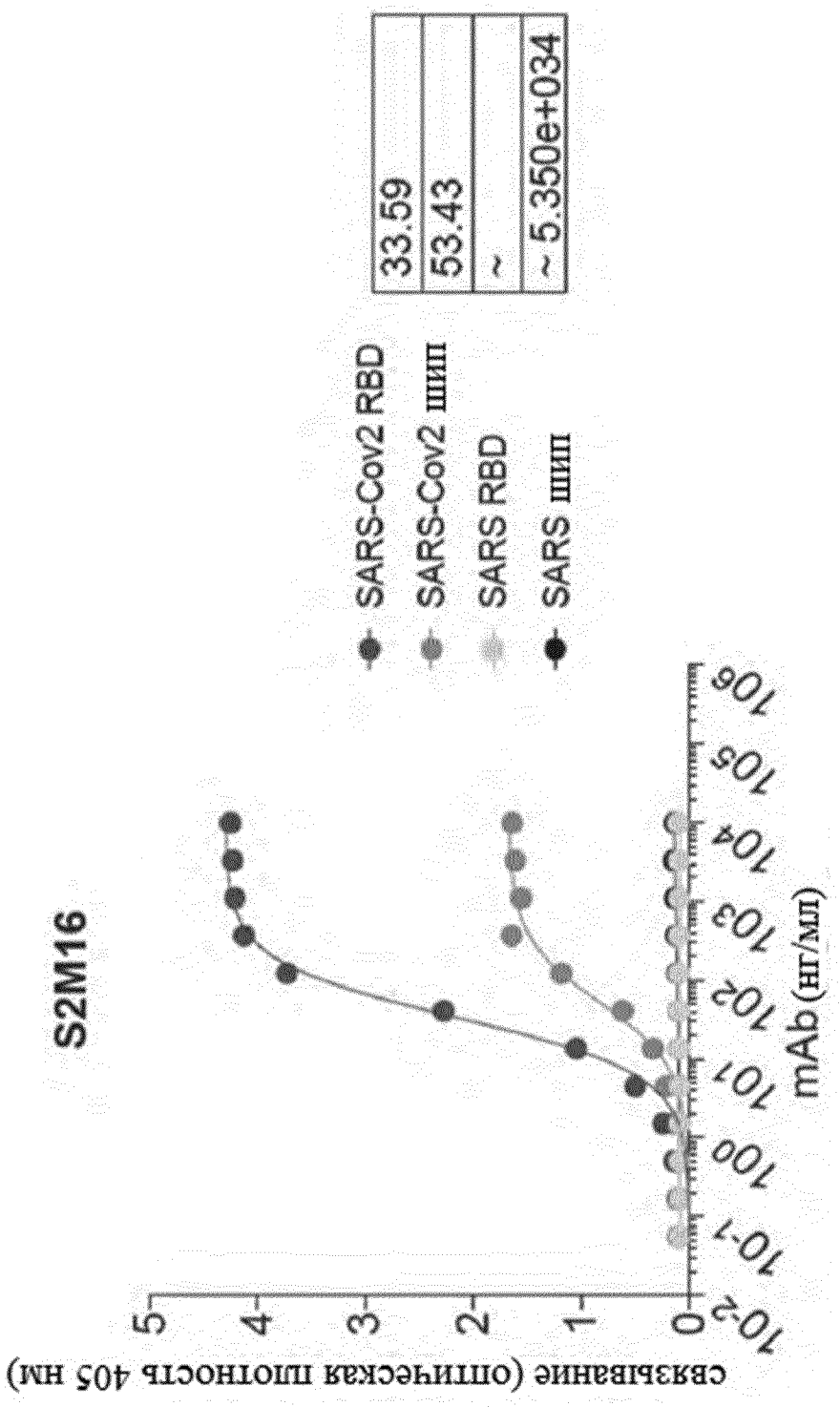
ФИГУРА 17C


S2M11
SARS-Cov2 RBD
SARS-Cov2 шип
SARS RBD
SARS шип
10.41
3463
~ 0.000
~
mAb (нг/мл)
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
0
1
2
3
4
5
связывание (оптическая плотность 405 нм)

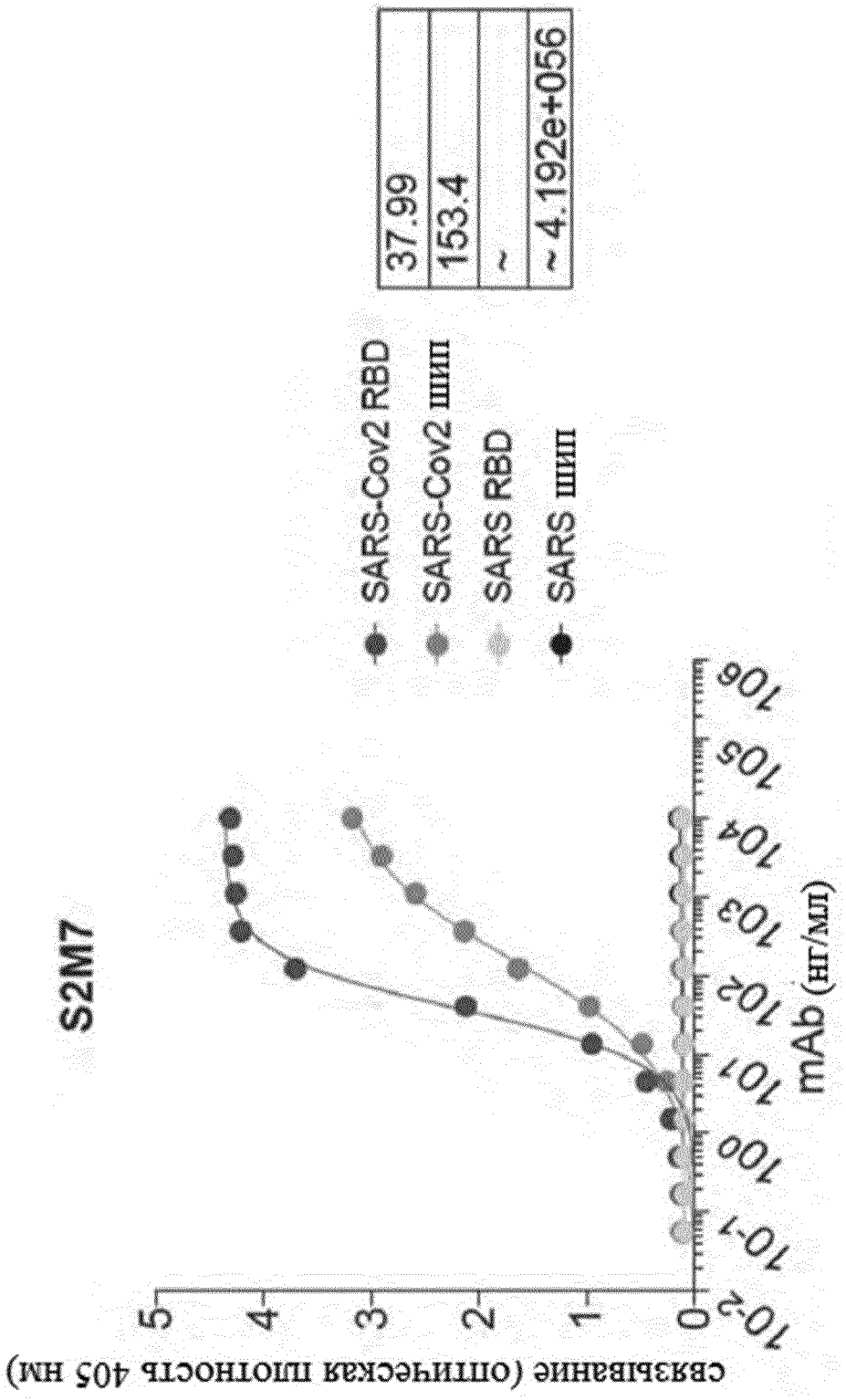
ФИГУРА 18А


S2L28
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
SARS-Cov2 RBD
SARS-Cov2 шип
SARS RBD
SARS шип
~ 0.000
40.19
~ 4.152e+147
~ 1.129e-166

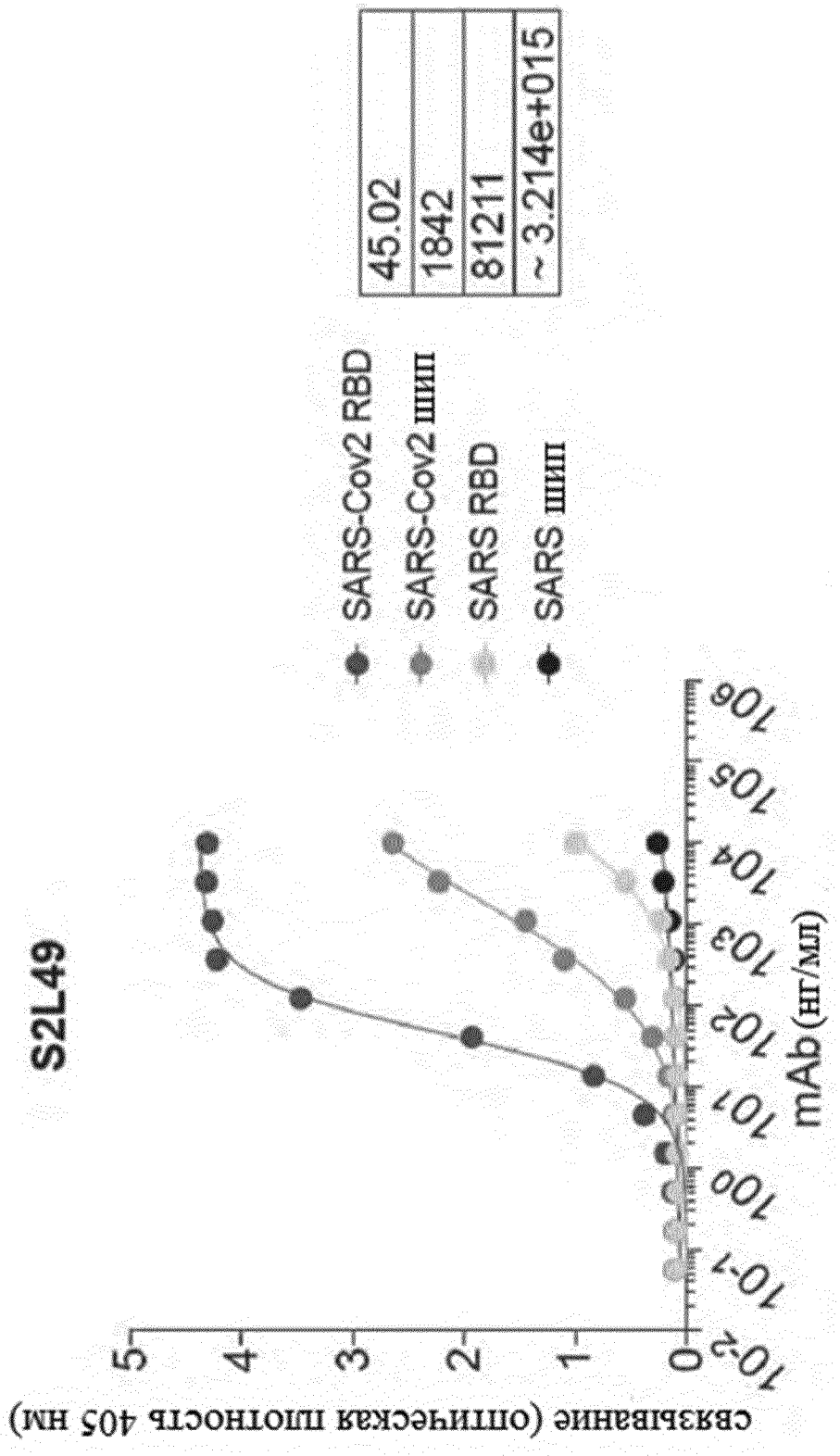
ФИГУРА 18В


S2M16
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
SARS-Cov2 RBD
SARS-Cov2 шип
SARS RBD
SARS шип
33.59
53.43
~
~ 5.350e+034

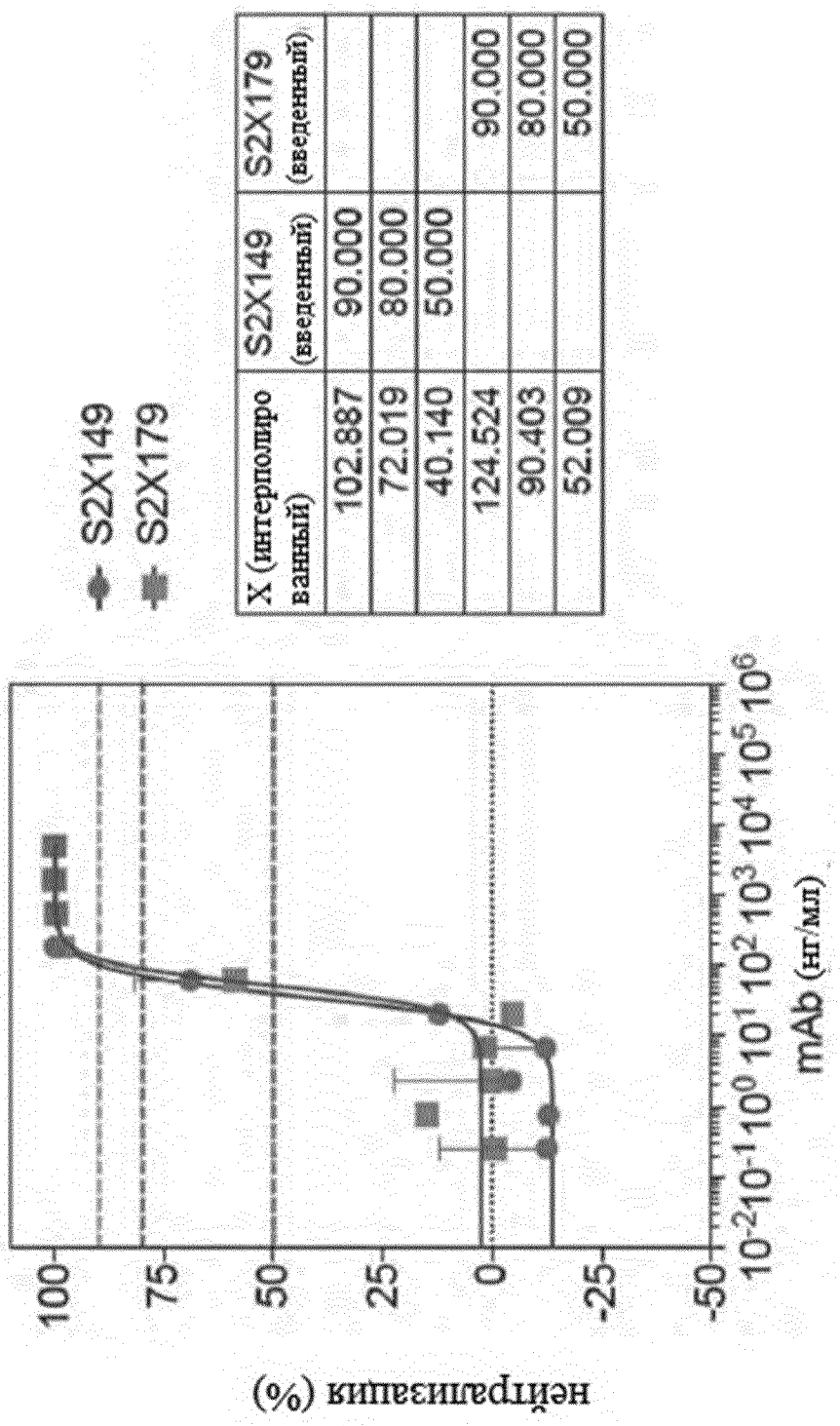
ФИГУРА 18C


S2M7
связывание (оптическая плотность 405 нм)
mAb (нг/мл)
SARS-CoV2 RBD
SARS-CoV2 шип
SARS RBD
SARS шип
37.99
153.4
~
~ 4.192e+056

ФИГУРА 18D

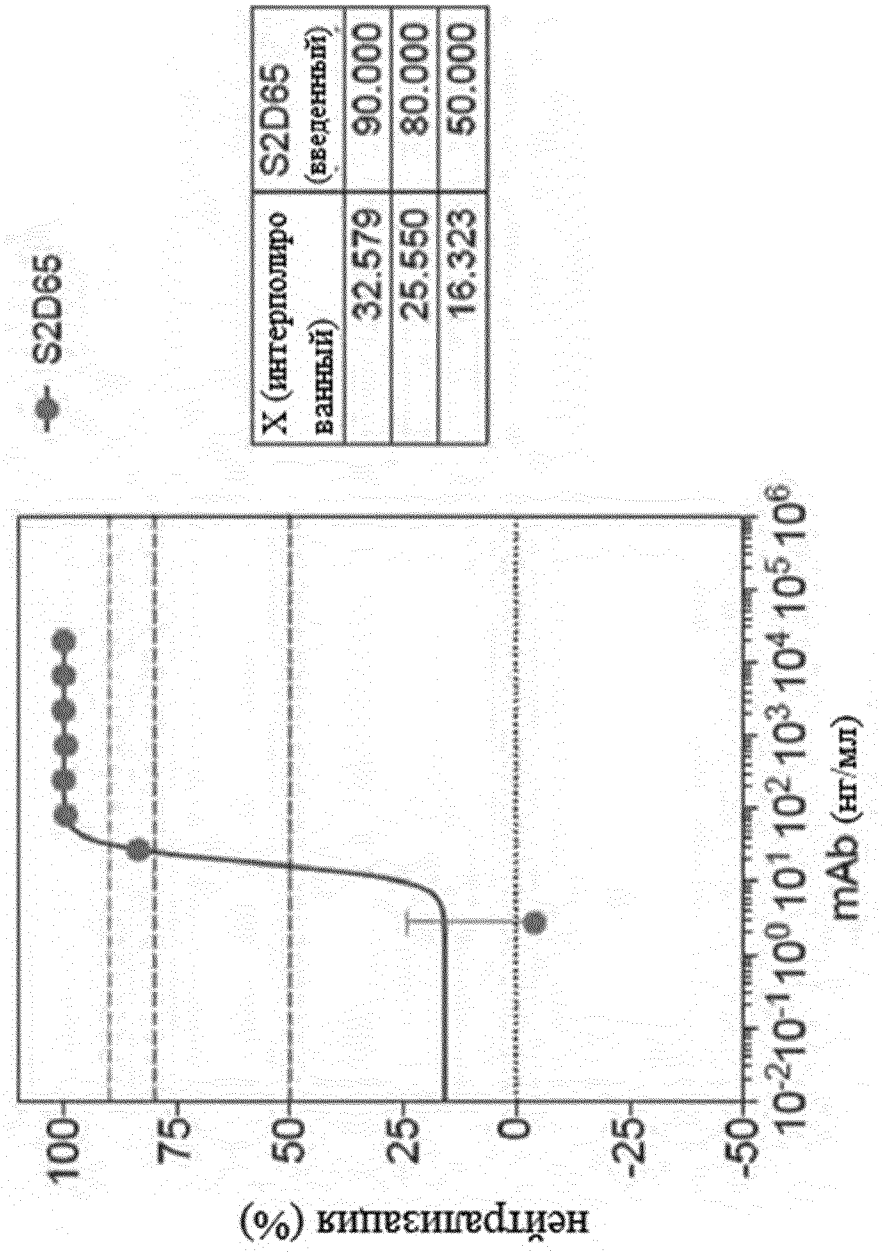

S2L49
SARS-Cov2 RBD
SARS-Cov2 шип
SARS RBD
SARS шип
45.02
1842
81211
~ 3.214e+015
mAb (нг/мл)
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
0
1
2
3
4
5
связывание (оптическая плотность 405 нм)

ФИГУРА 18E

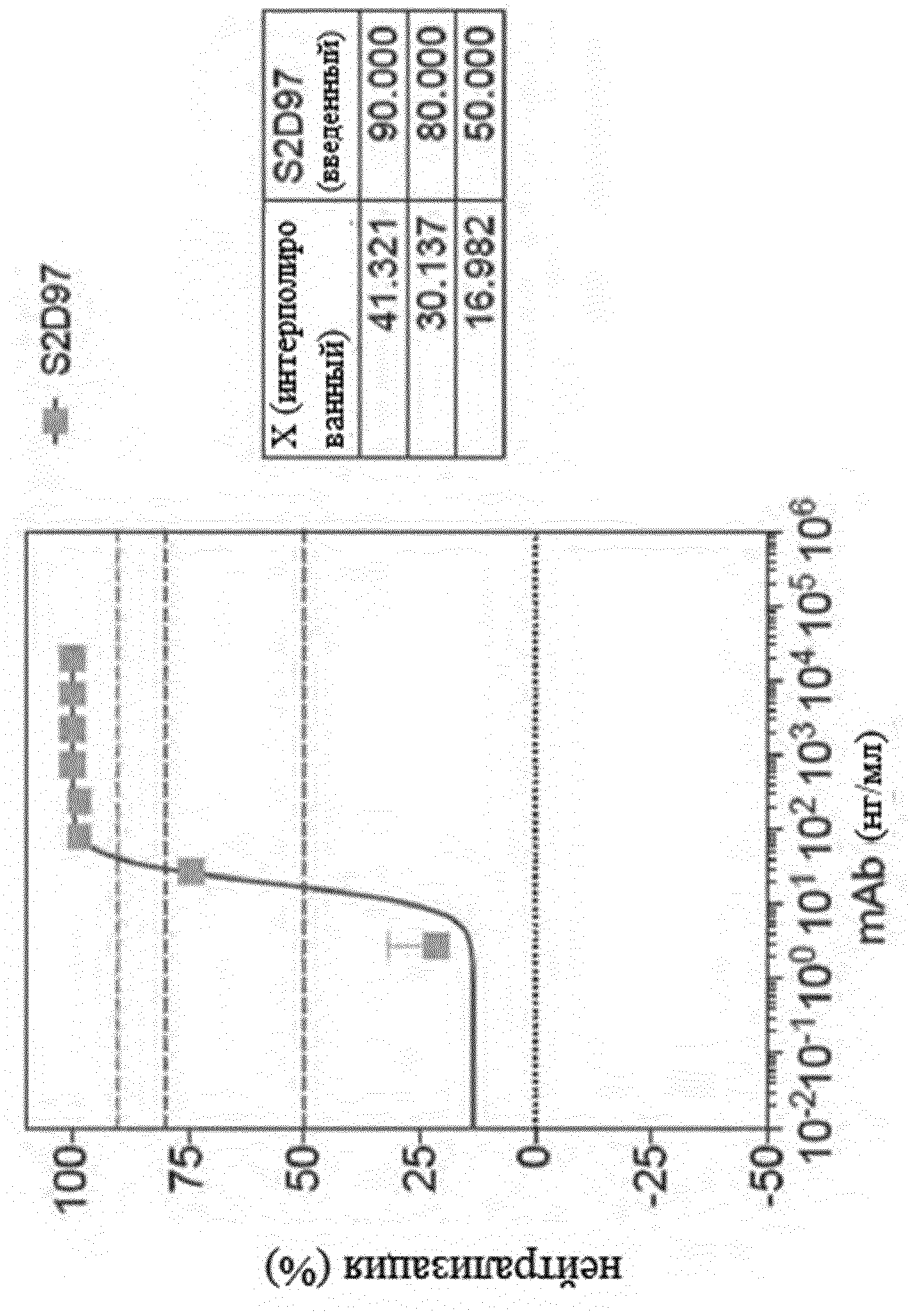


X (интерполированный)	S2X149 (введенный)	S2X179 (введенный)
102.887	90.000	
72.019	80.000	
40.140	50.000	
124.524		90.000
90.403		80.000
52.009		50.000

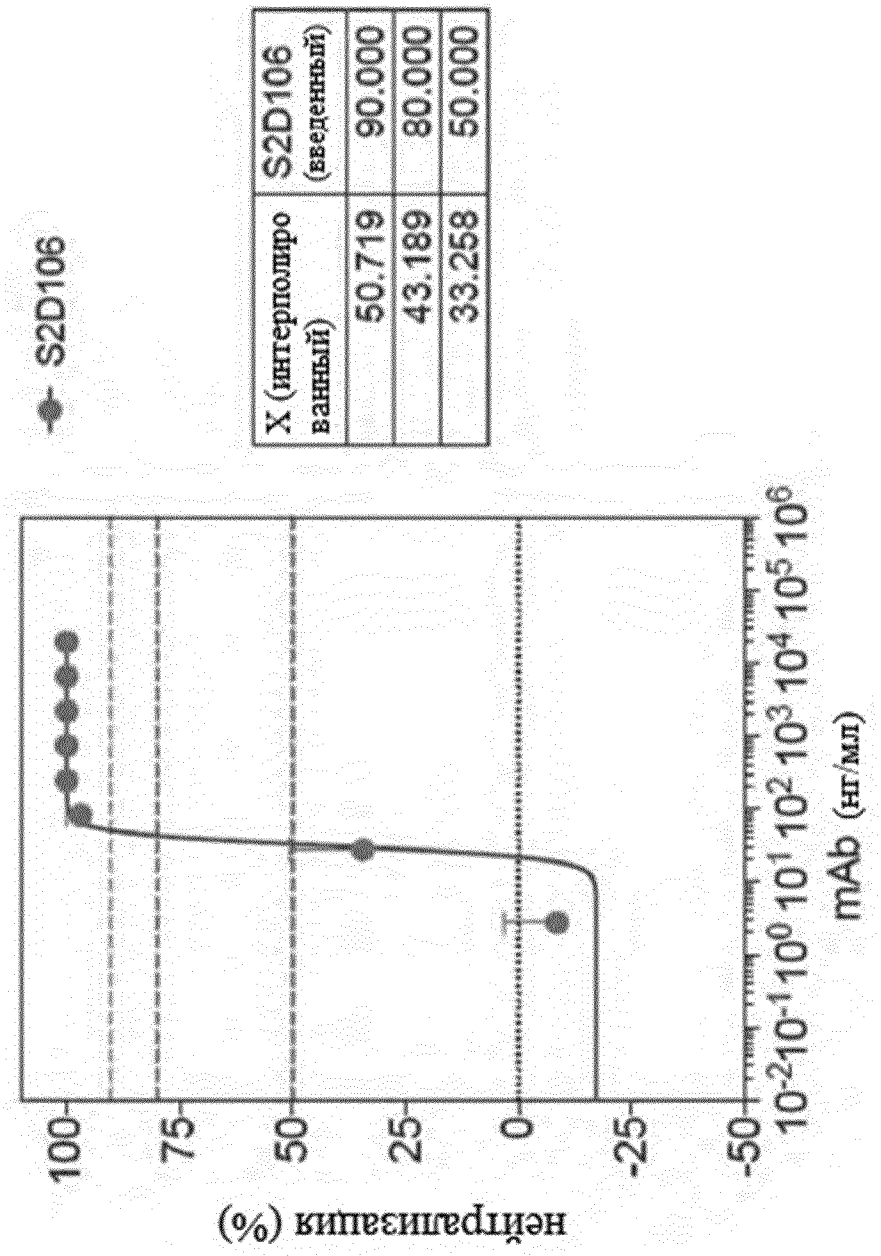
ФИГУРА 19А


S2D65
X (интерполированный)
S2D65 (введенный)
32.579
90.000
25.550
80.000
16.323
50.000
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
mAb (нг/мл)

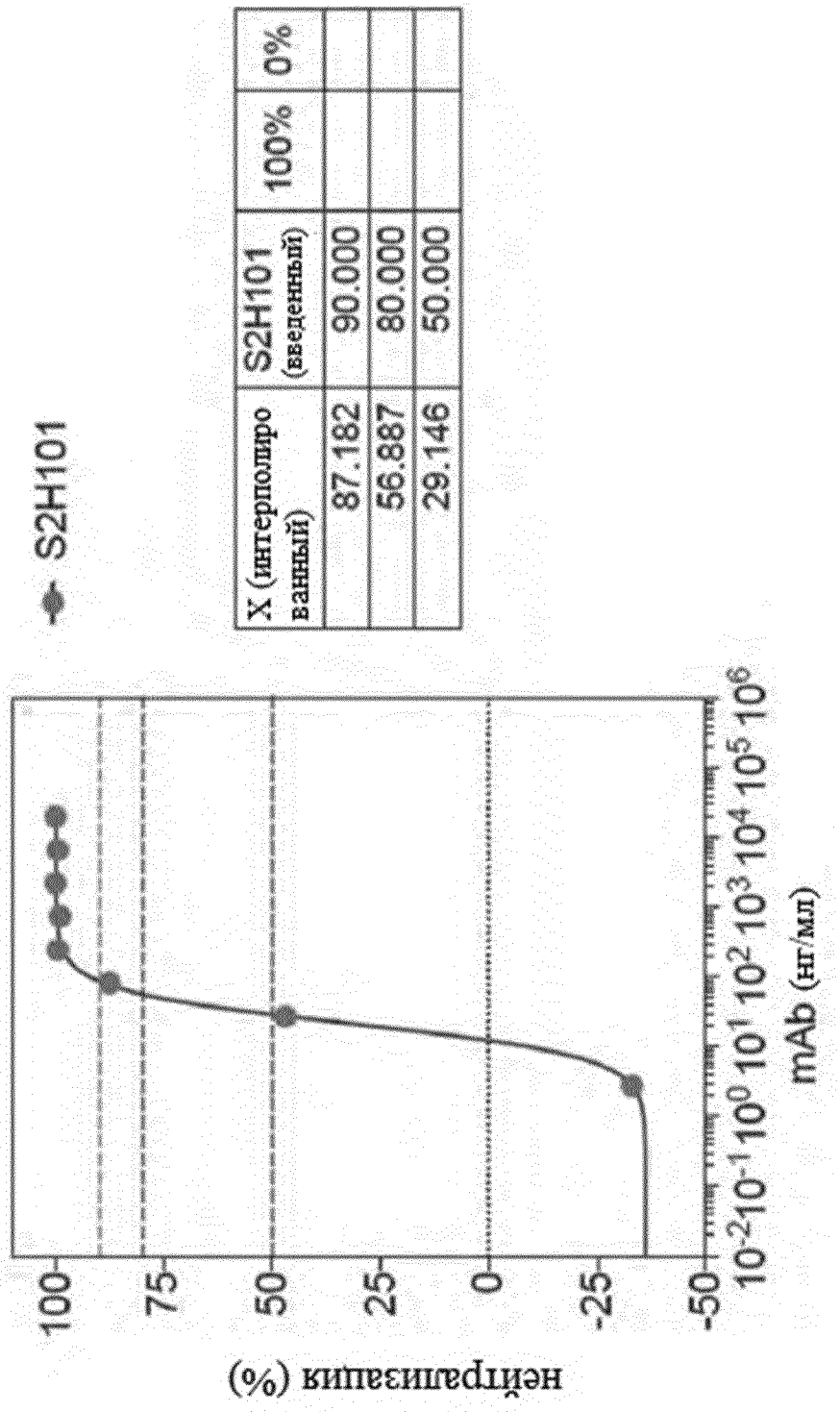
ФИГУРА 19B


S2D97
X (интерполированный)
S2D97 (введенный)
41.321
90.000
30.137
80.000
16.982
50.000
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
mAb (нг/мл)

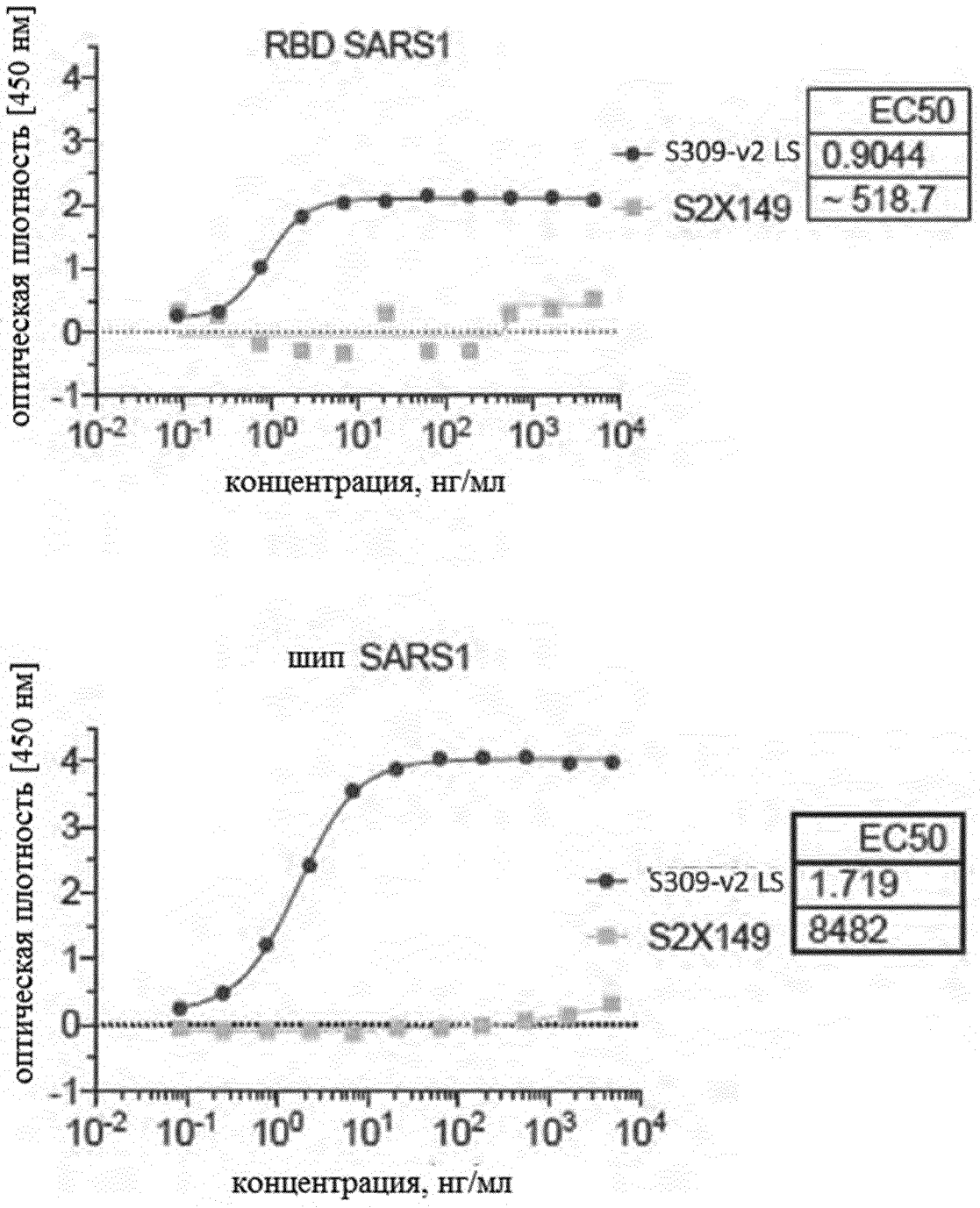
ФИГУРА 19С


S2D106
X (интерполированный)
S2D106 (введенный)
50.719
90.000
43.189
80.000
33.258
50.000
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
mAb (нг/мл)

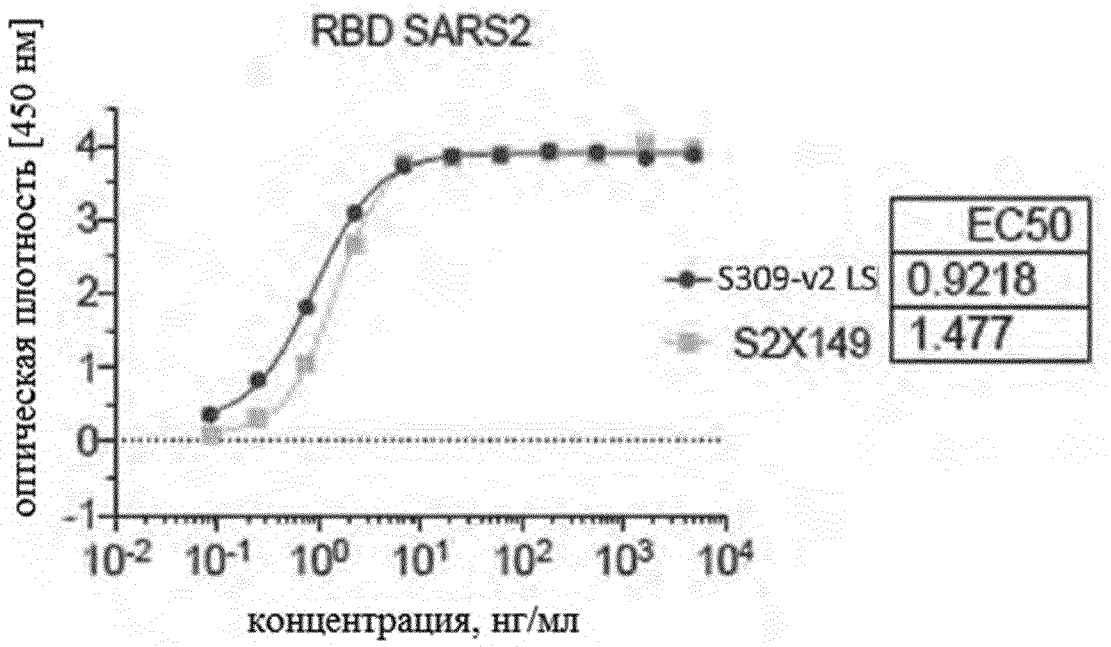
ФИГУРА 19D

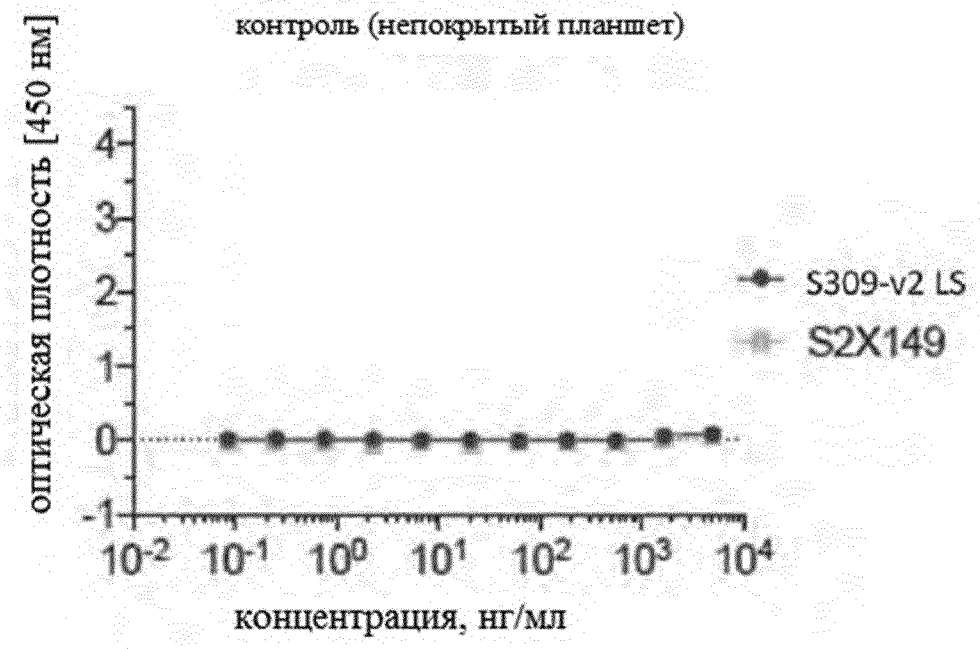

S2H101
X (интерполированный)
S2H101 (введенный)
100%
0%
87.182
90.000
56.887
80.000
29.146
50.000
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-2 10-1 100 101 102 103 104 105 106
mAb (нг/мл)

ФИГУРА 19E

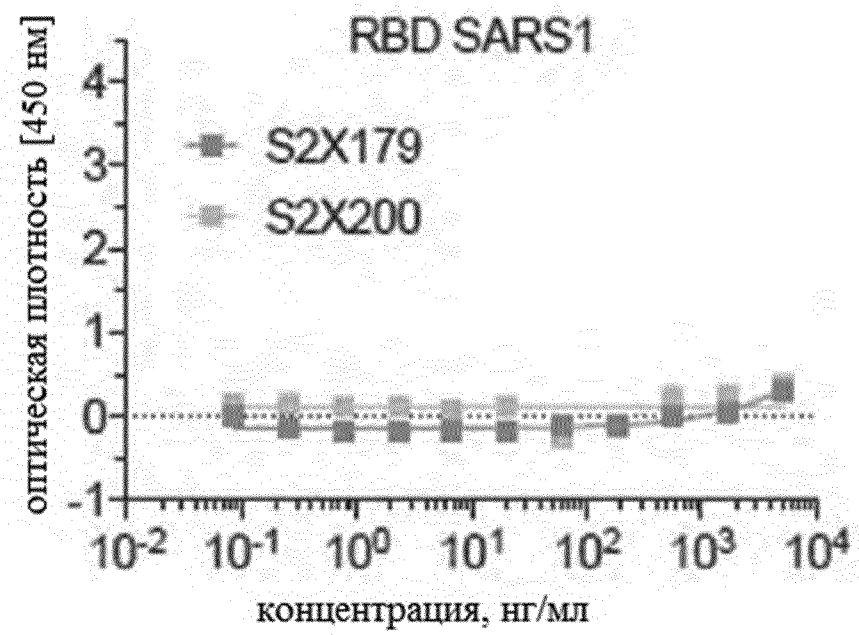

RBD SARS1
оптическая плотность [450 нм]
концентрация, нг/мл
S309-v2 LS
S2X149
EC50
0.9044
~ 518.7
шип SARS1
оптическая плотность [450 нм]
концентрация, нг/мл
S309-v2 LS
S2X149
EC50
1.719
8482

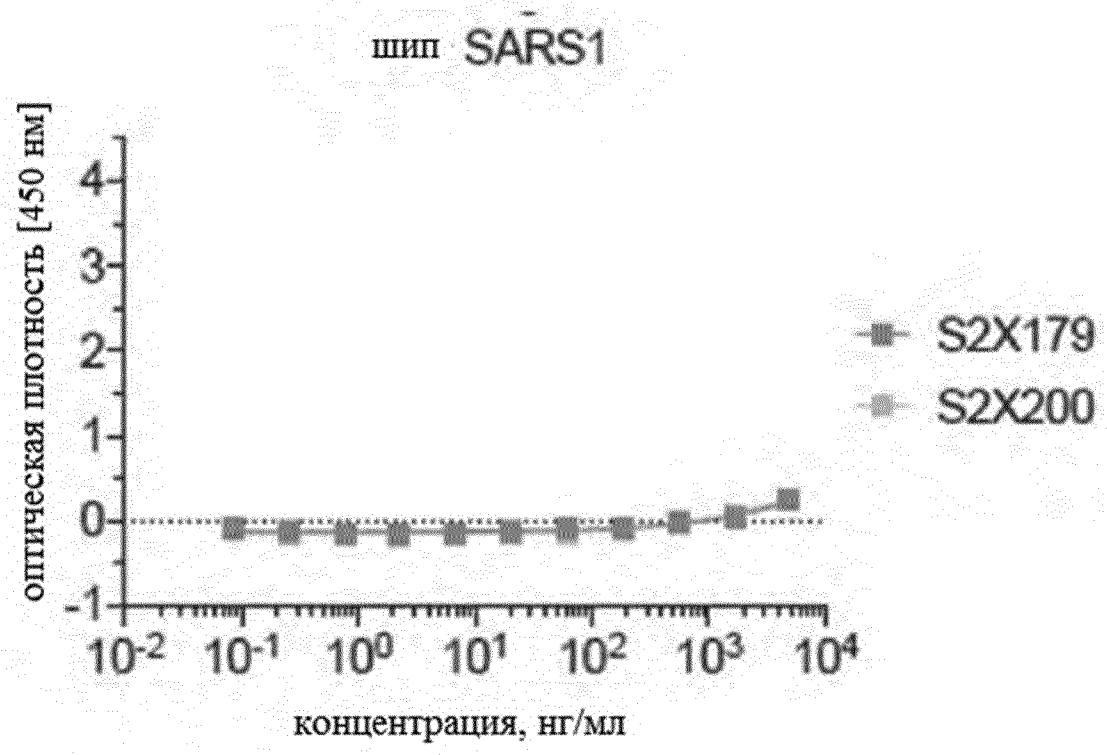
ФИГУРА 20А


RBD SARS2
оптическая плотность [450 нм]
концентрация, нг/мл
S309-v2 LS
S2X149
EC50
0.9218
1.477

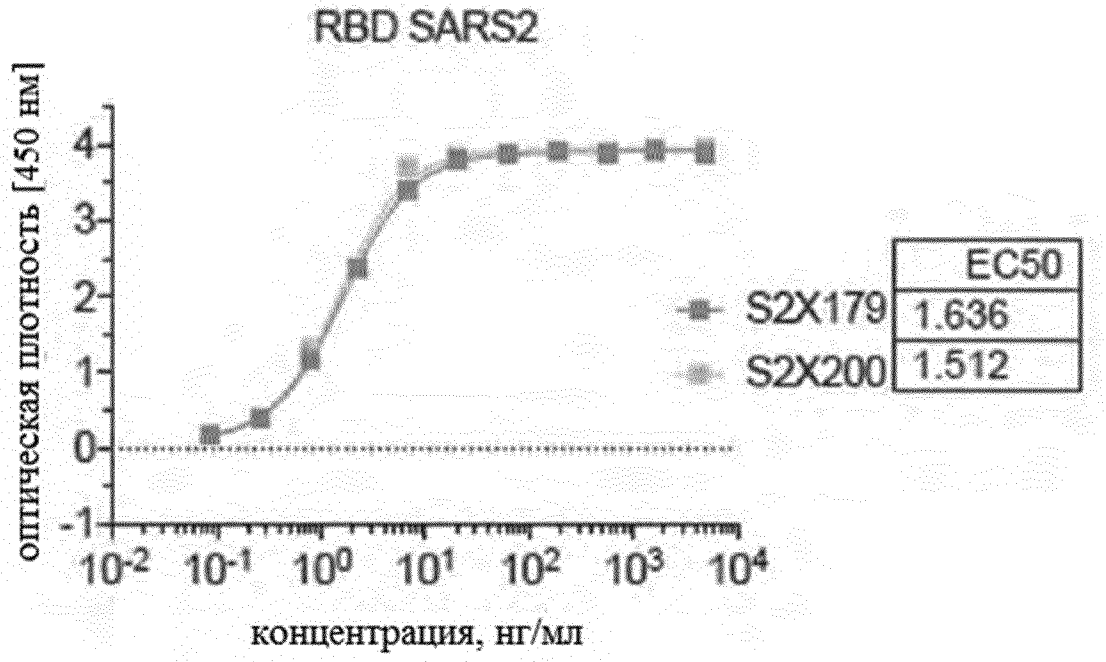

контроль (непокрытый планшет)
оптическая плотность [450 нм]
концентрация, нг/мл
S309-v2 LS
S2X149

ФИГУРА 20В


RBD SARS1
S2X179
S2X200
оптическая плотность [450 нм]
4
3
2
1
0
-1
10-2 10-1 100 101 102 103 104
концентрация, нг/мл

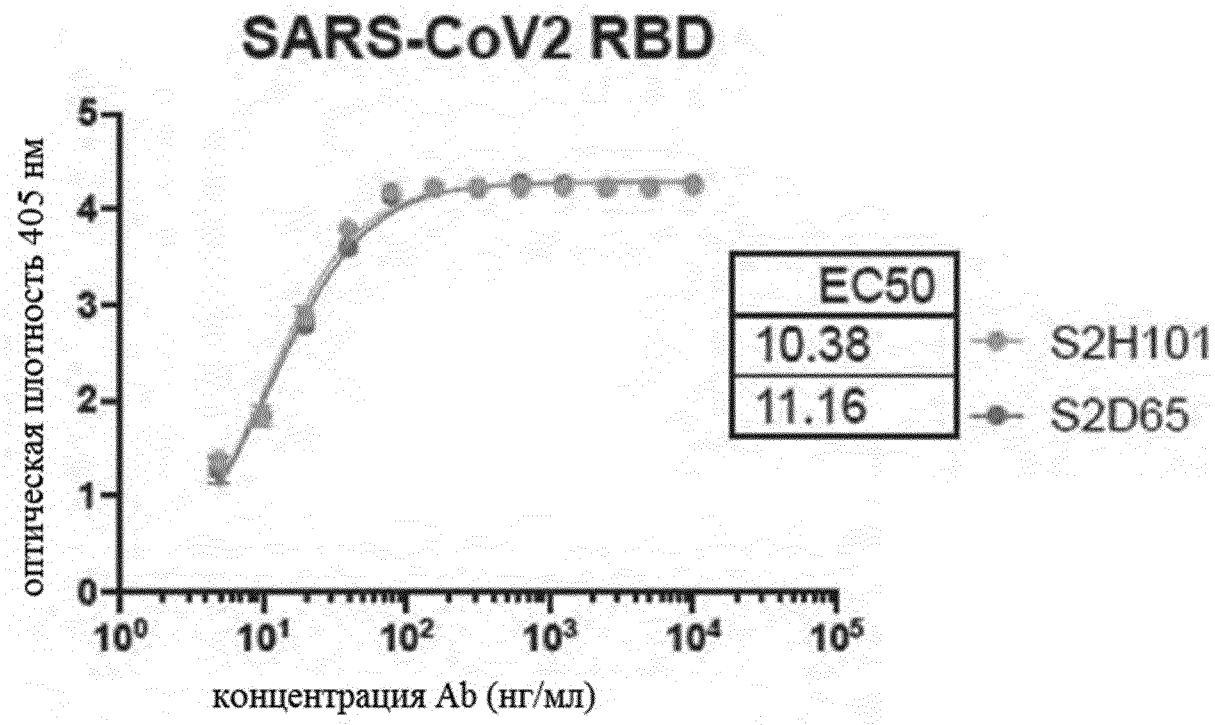

шип SARS1
S2X179
S2X200
оптическая плотность [450 нм]
4
3
2
1
0
-1
10-2 10-1 100 101 102 103 104
концентрация, нг/мл

ФИГУРА 21А

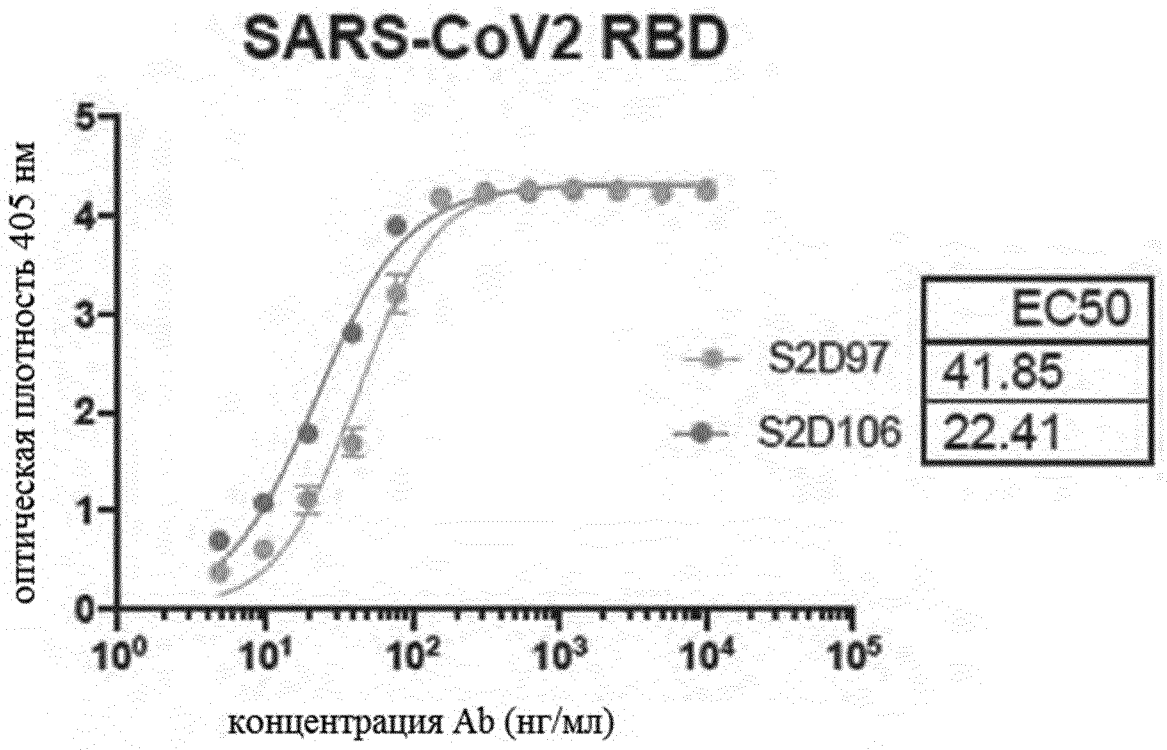

RBD SARS2
оптическая плотность [450 нм]
4
3
2
1
0
-1
10-2 10-1 100 101 102 103 104
концентрация, нг/мл
EC50
S2X179 1.636
S2X200 1.512

контроль (непокрытый планшет)
оптическая плотность [450 нм]
4
3
2
1
0
-1
10-2 10-1 100 101 102 103 104
концентрация, нг/мл
S2X179
S2X200

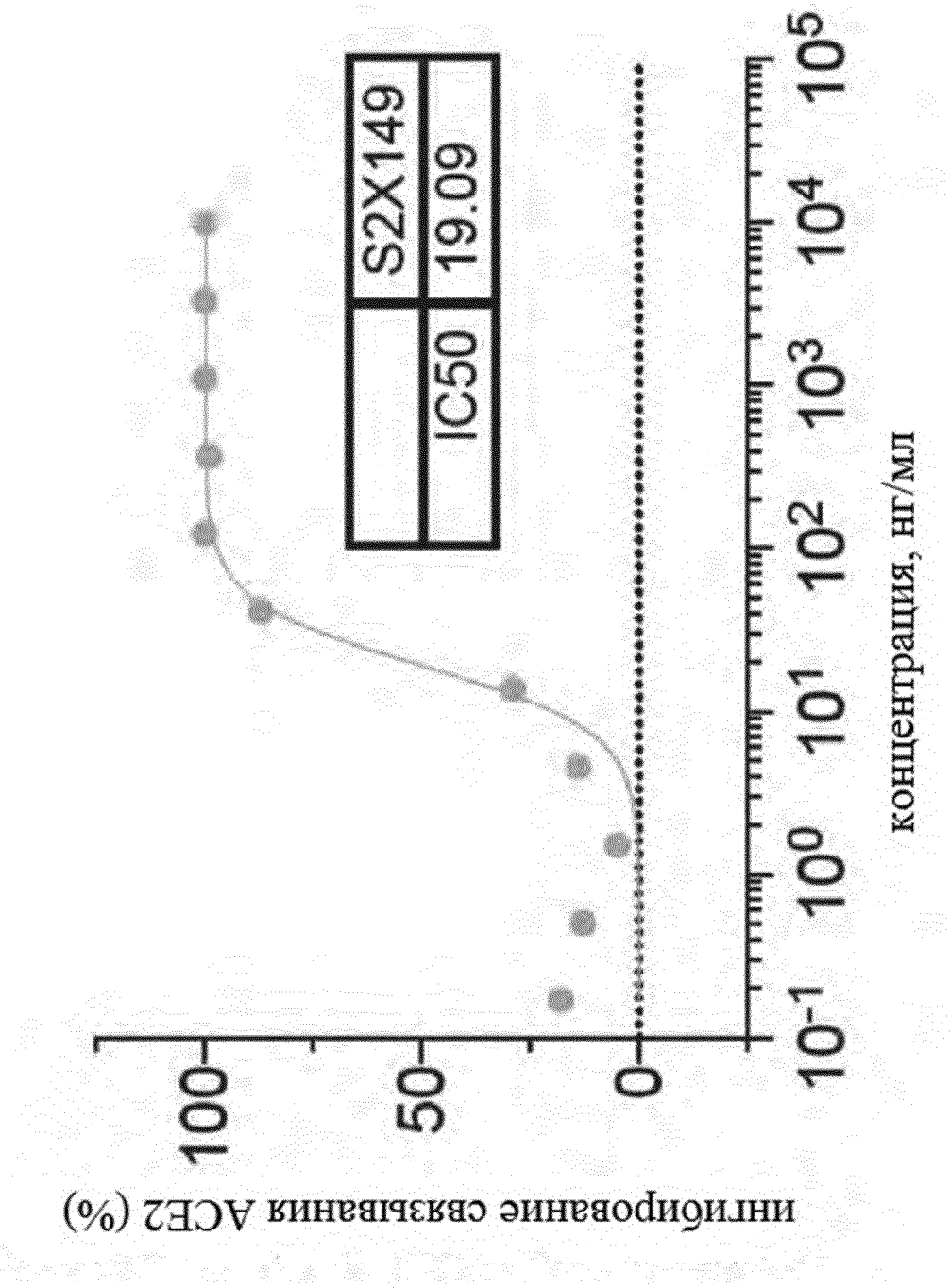
ФИГУРА 21B


SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность 405 нм
0
1
2
3
4
5
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
концентрация Ab (нг/мл)
EC50
10.38
11.16
S2H101
S2D65

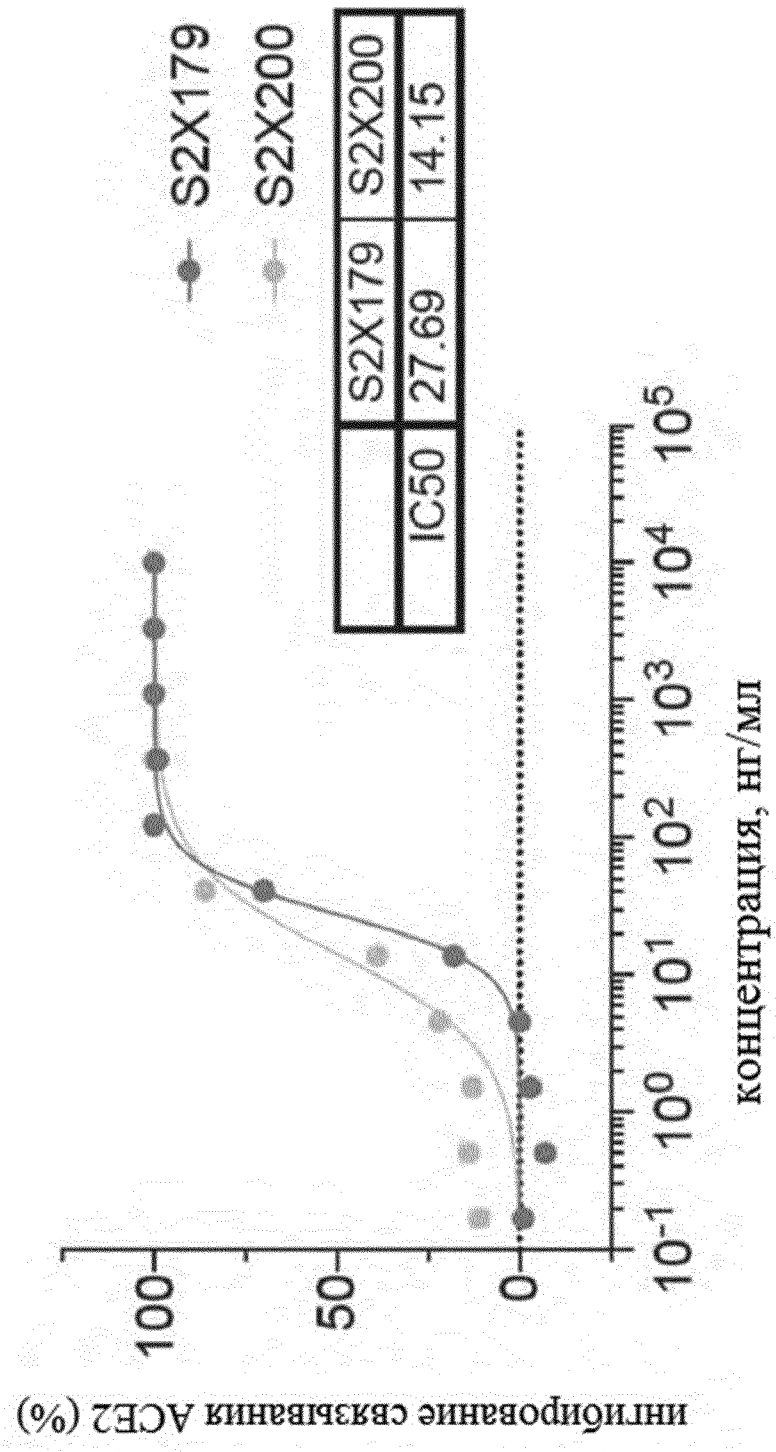
ФИГУРА 22A


SARS-CoV2 RBD
оптическая плотность 405 нм
0
1
2
3
4
5
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
концентрация Ab (нг/мл)
S2D97
S2D106
EC50
41.85
22.41

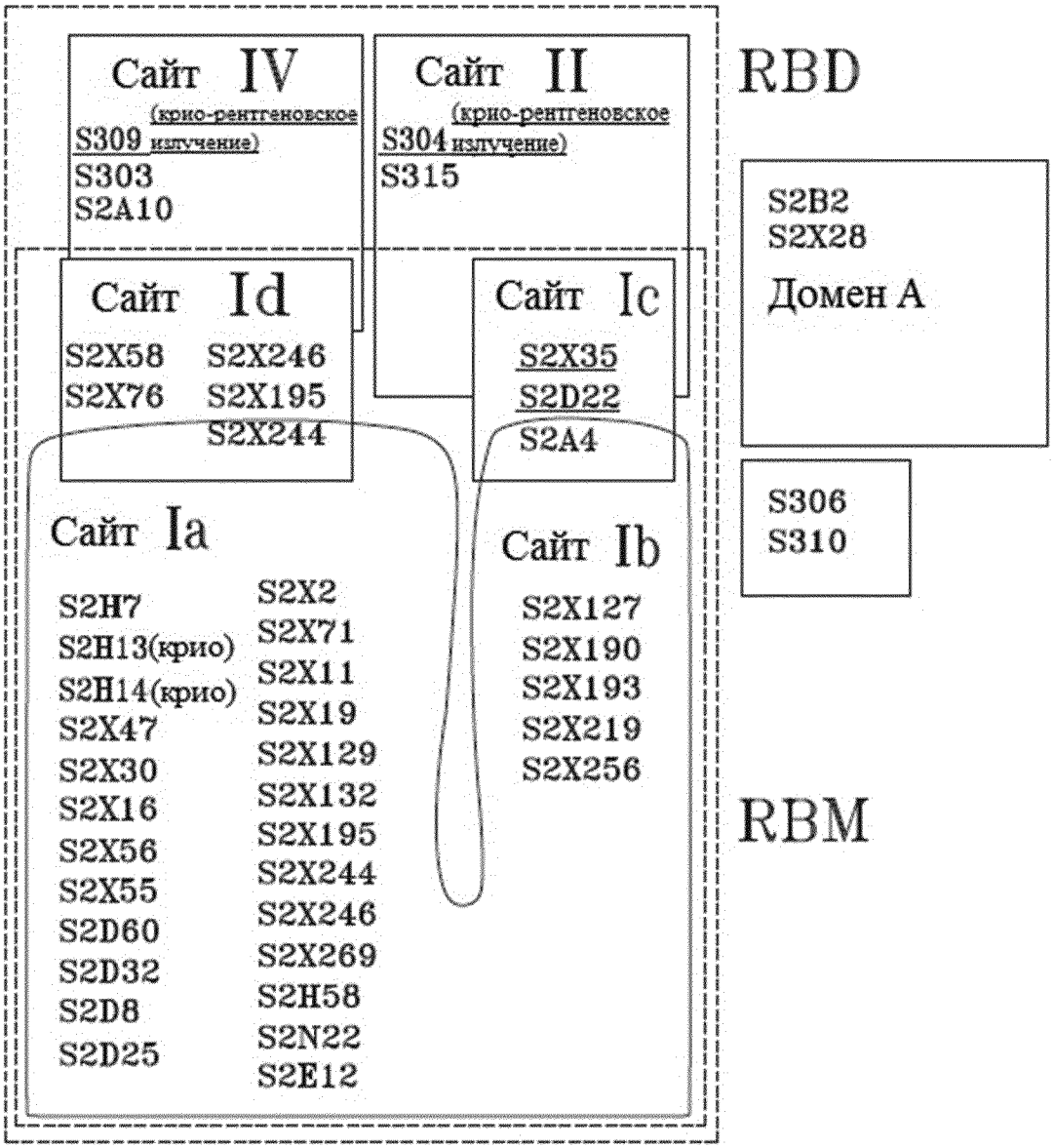
ФИГУРА 22B


S2X149
IC50
19.09
100
50
0
10-1
100
101
102
103
104
105
концентрация, нг/мл
ингибирование связывания ACE2 (%)

ФИГУРА 23A

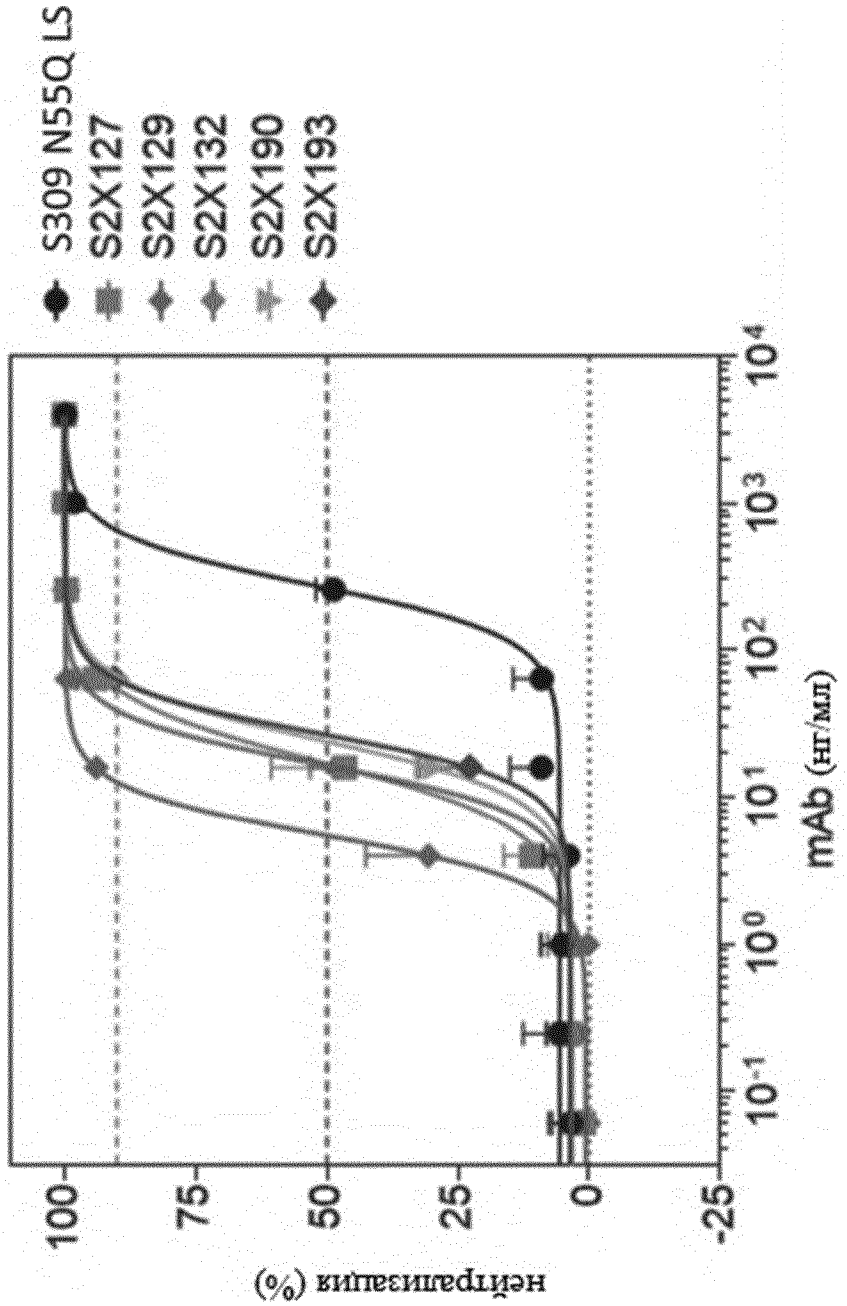

S2X179
S2X200
S2X179 S2X200
IC50 27.69 14.15
ингибирование связывания ACE2 (%)
100
50
0
10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3} 10^{4} 10^{5}
концентрация, нг/мл

ФИГУРА 23B

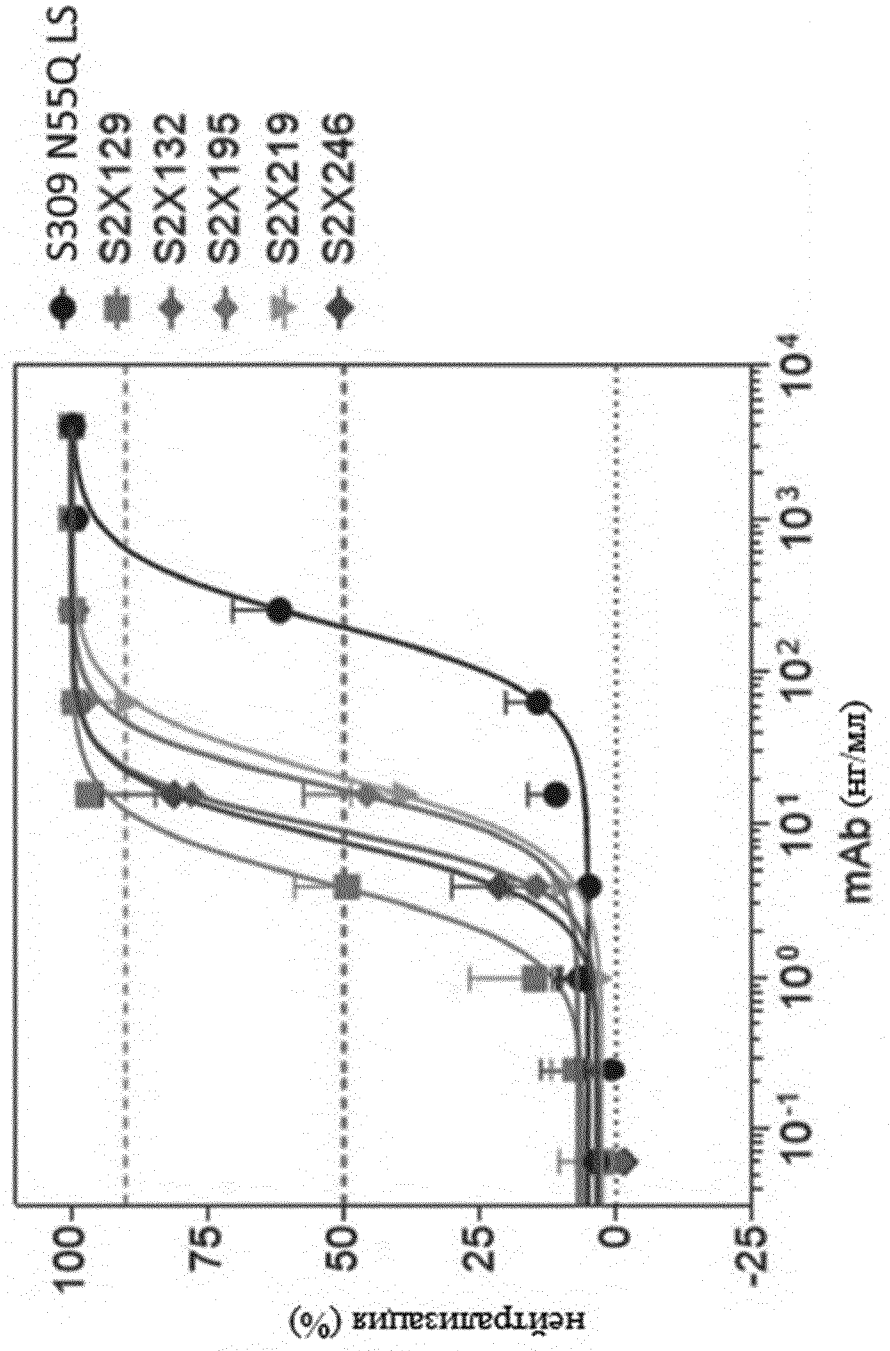


**одновременно с S309; жирный подчеркнутый, перекрестно-реактивный к SARS1

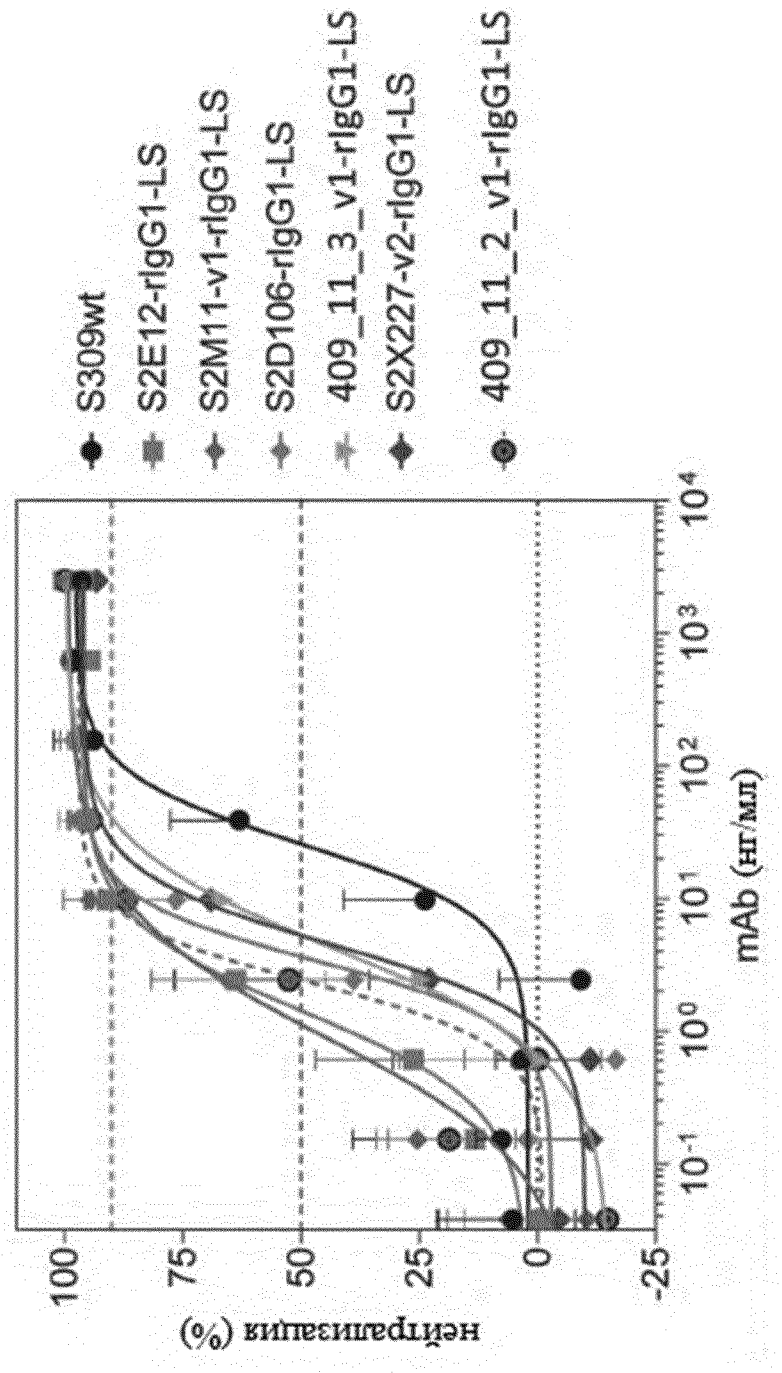
ФИГУРА 24


S309 N55Q LS
S2X127
S2X129
S2X132
S2X190
S2X193
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
mAb (нг/мл)

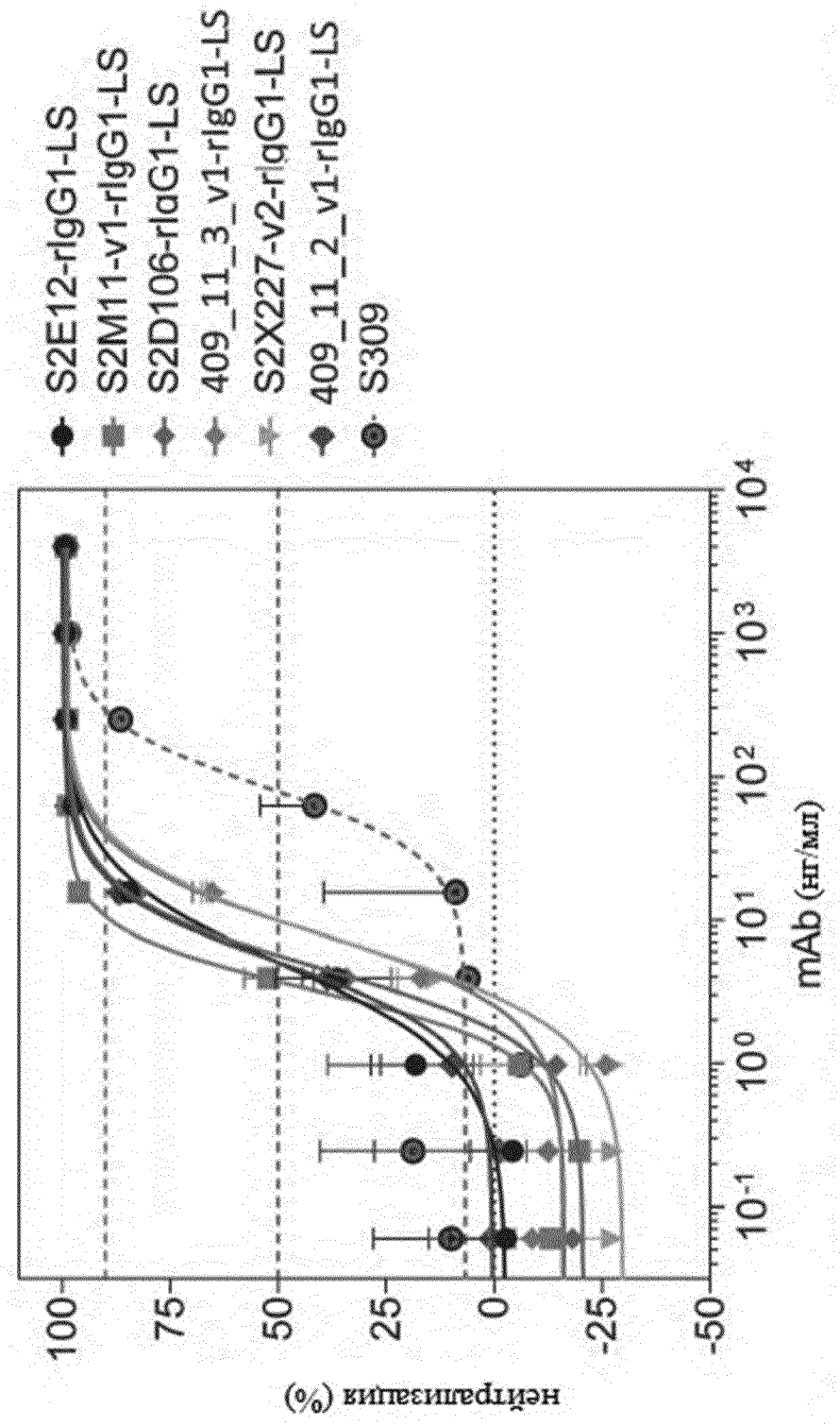
ФИГУРА 25А


S309 N55Q LS
S2X129
S2X132
S2X195
S2X219
S2X246
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
mAb (нг/мл)

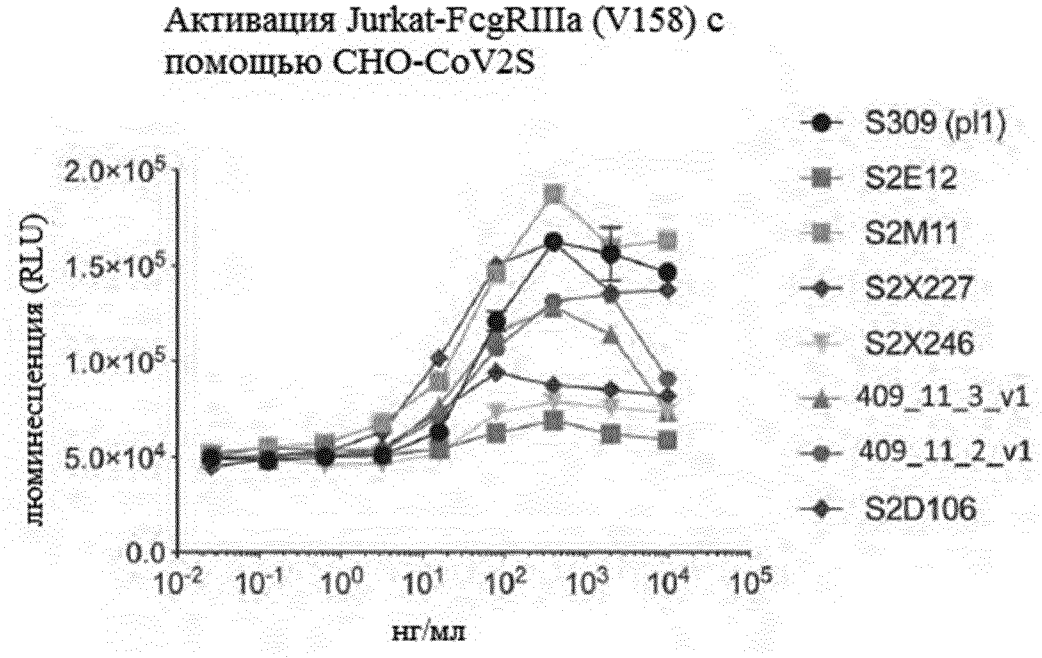
ФИГУРА 25B


S309wt
S2E12-rIgG1-LS
S2M11-v1-rIgG1-LS
S2D106-rIgG1-LS
409_11_3_v1-rIgG1-LS
S2X227-v2-rIgG1-LS
409_11_2_v1-rIgG1-LS
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-1
100
101
102
103
104
mAb (нг/мл)

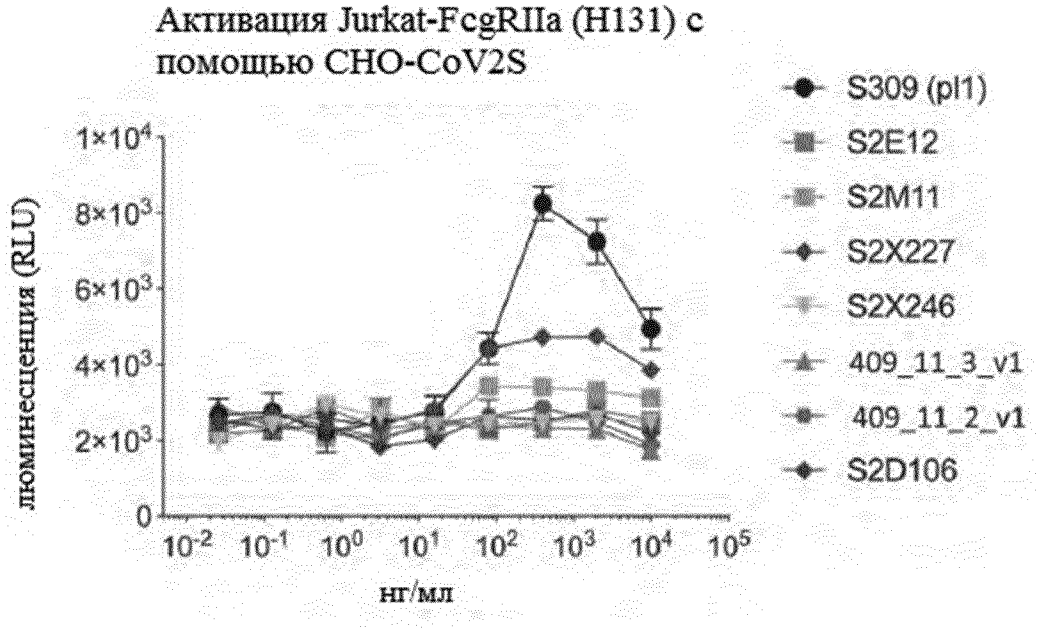
ФИГУРА 26


S2E12-rIgG1-LS
S2M11-v1-rIgG1-LS
S2D106-rIgG1-LS
409_11_3_v1-rIgG1-LS
S2X227-v2-rIgG1-LS
409_11_2_v1-rIgG1-LS
S309
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-1
100
101
102
103
104
mAb (нг/мл)

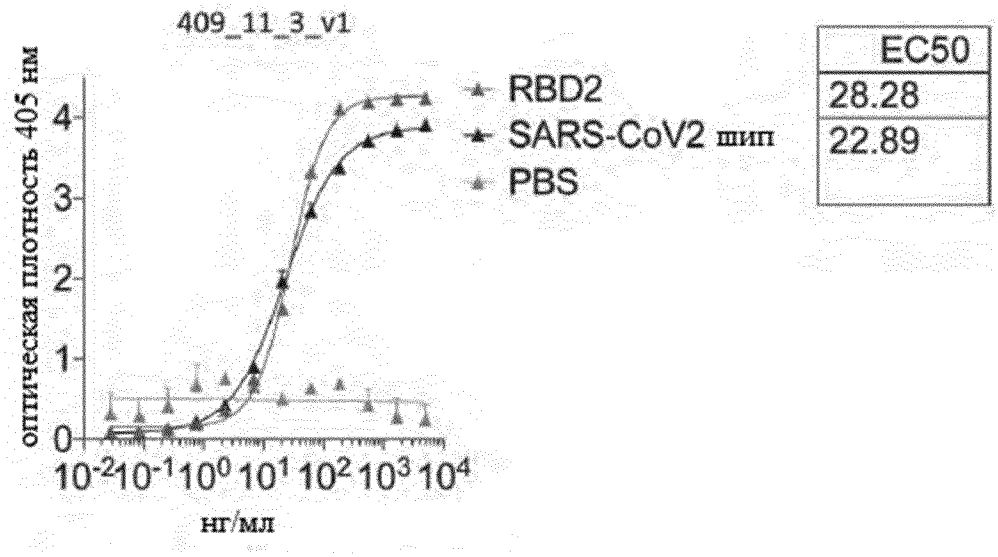
ФИГУРА 27


Активация Jurkat-FcgRIIIa (V158) с помощью CHO-CoV2S
люминесценция (RLU)
2.0×10^5
1.5×10^5
1.0×10^5
5.0×10^4
0.0
10^-2
10^-1
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
нг/мл
S309 (pl1)
S2E12
S2M11
S2X227
S2X246
409_11_3_v1
409_11_2_v1
S2D106

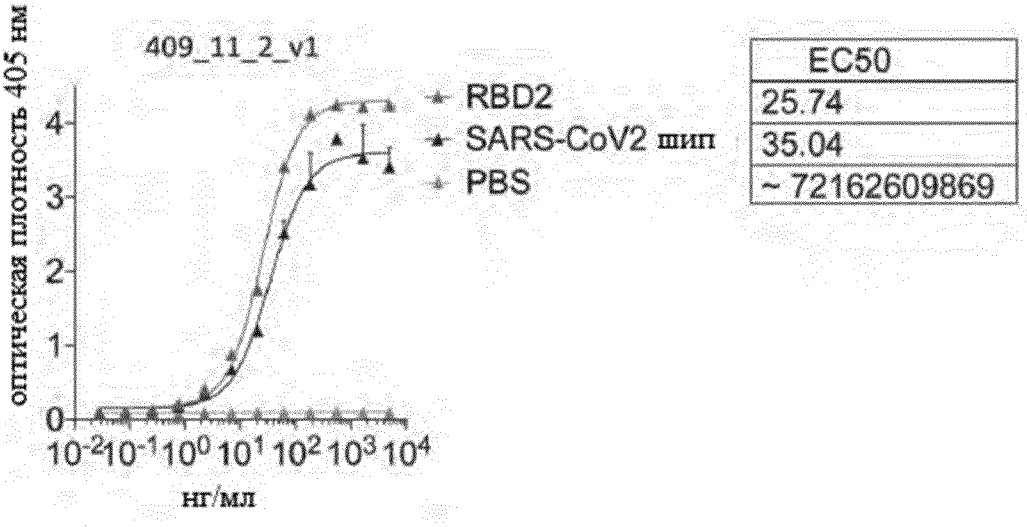
ФИГУРА 28A


Активация Jurkat-FcgRIIa (H131) с помощью CHO-CoV2S
люминесценция (RLU)
1×10^4
8×10^3
6×10^3
4×10^3
2×10^3
0
10^-2
10^-1
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
нг/мл
S309 (pl1)
S2E12
S2M11
S2X227
S2X246
409_11_3_v1
409_11_2_v1
S2D106

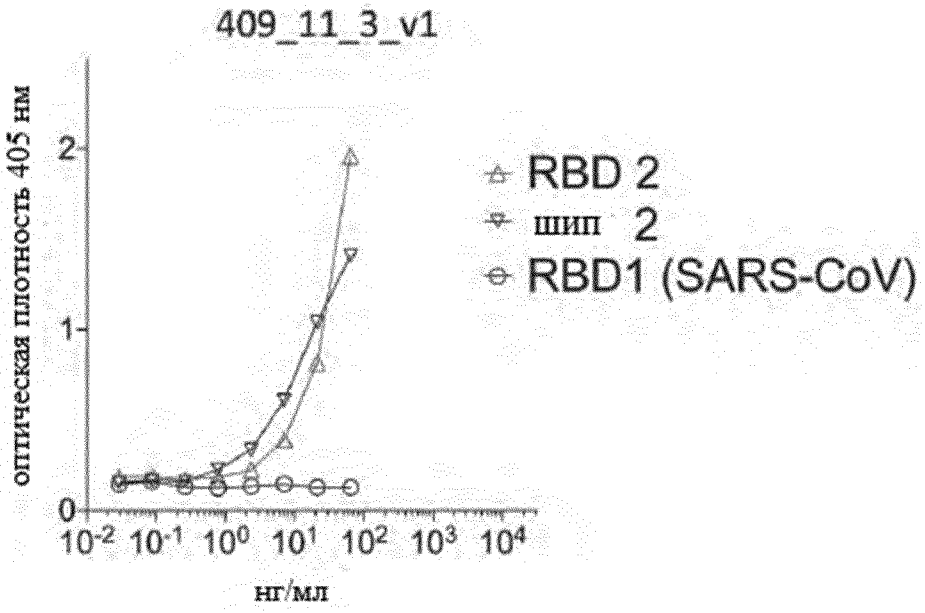
ФИГУРА 28B



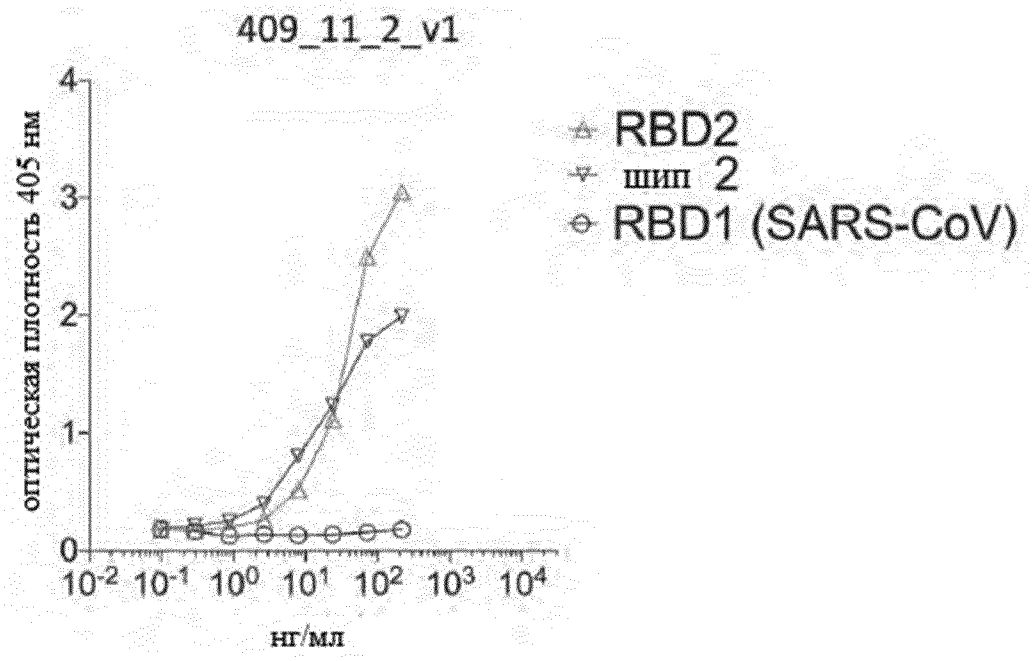
ФИГУРА 29A



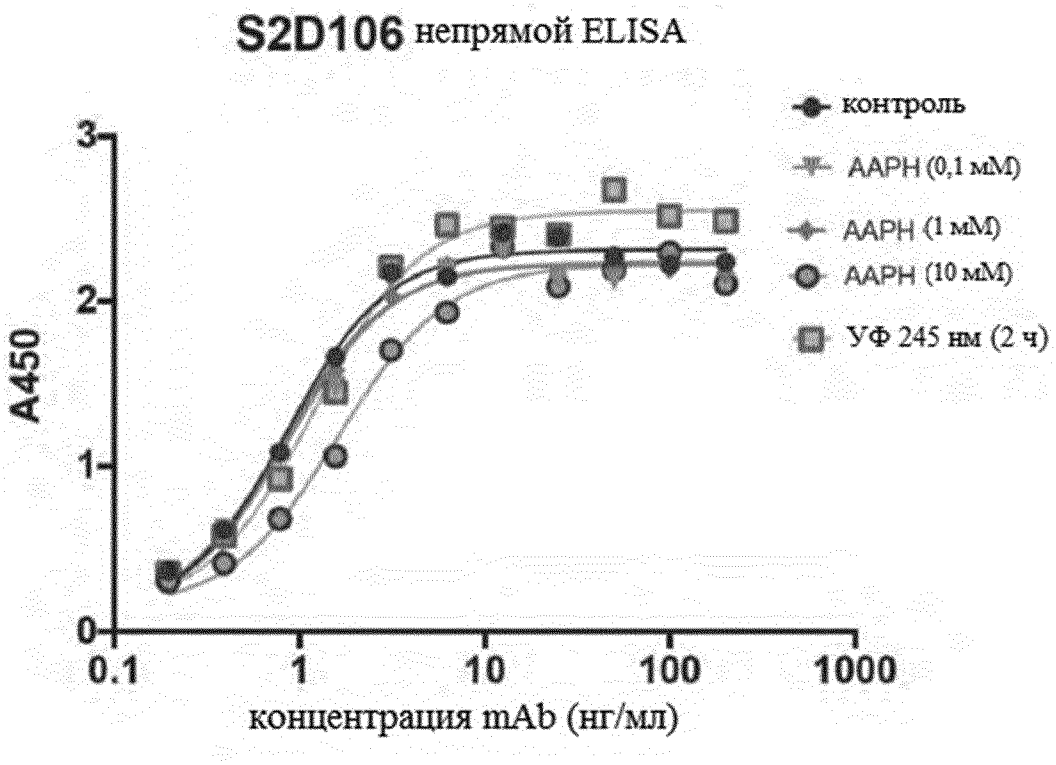
ФИГУРА 29B



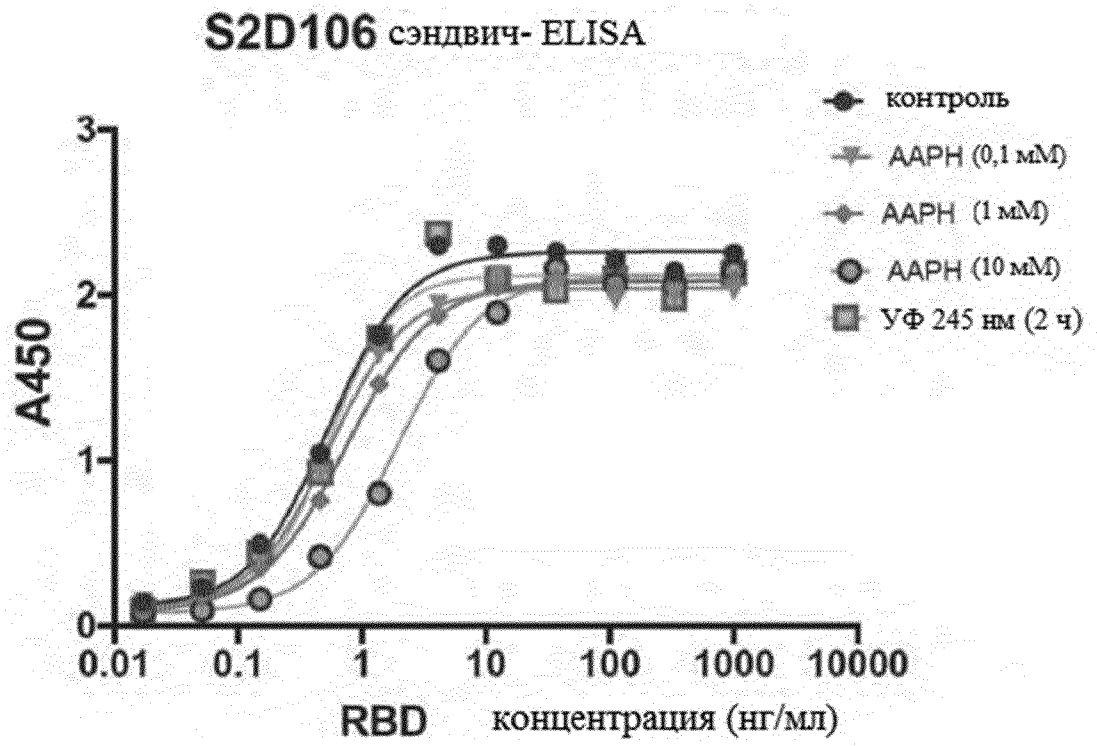
ФИГУРА 30A



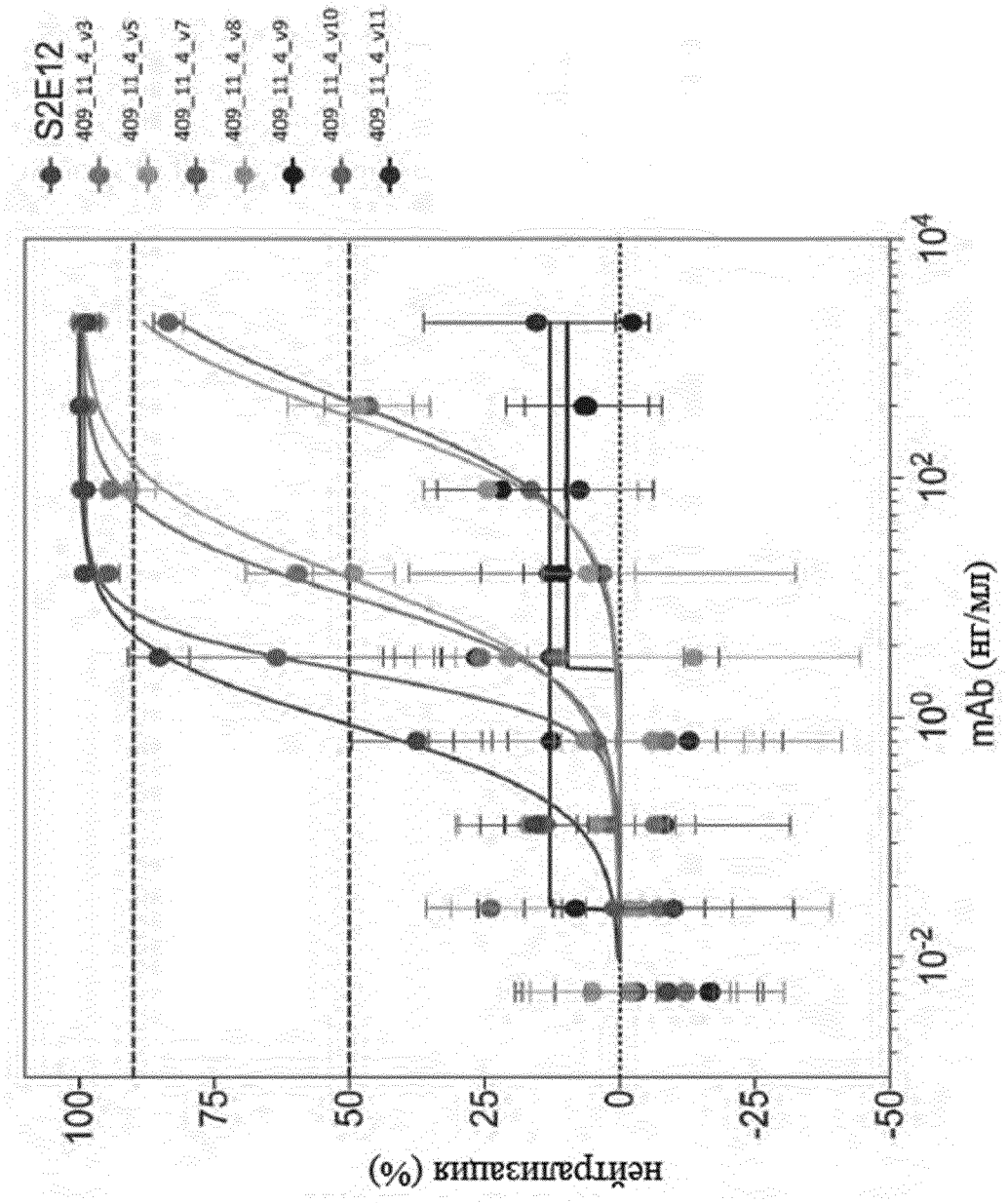
ФИГУРА 30B


S2D106 непрямой ELISA
контроль
AAPH (0,1 мМ)
AAPH (1 мМ)
AAPH (10 мМ)
УФ 245 нм (2 ч)
A450
0
1
2
3
0.1
1
10
100
1000
концентрация mAb (нг/мл)

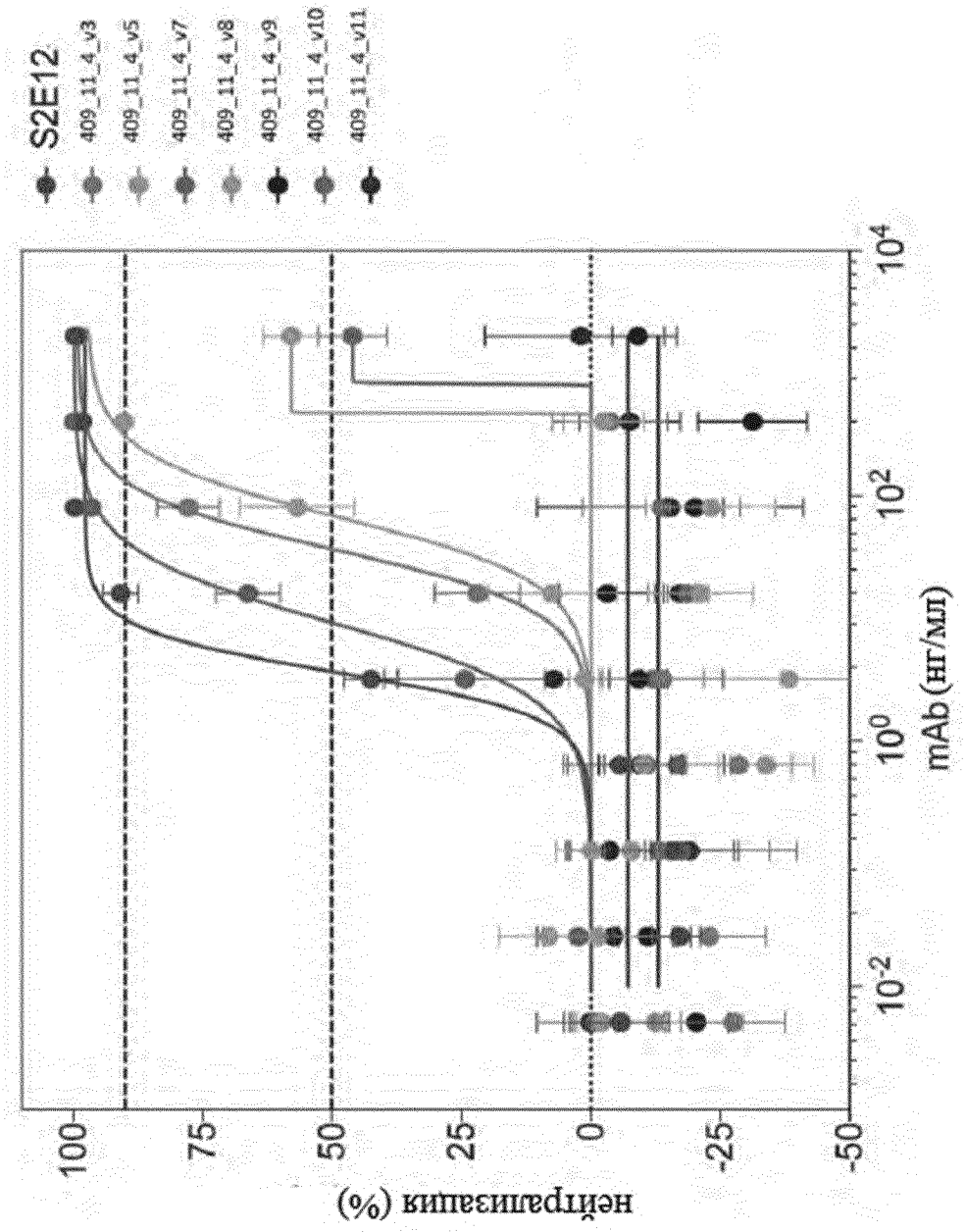
ФИГУРА 31А


S2D106 сэндвич- ELISA
контроль
AAPH (0,1 мМ)
AAPH (1 мМ)
AAPH (10 мМ)
УФ 245 нм (2 ч)
A450
0
1
2
3
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
RBD концентрация (нг/мл)

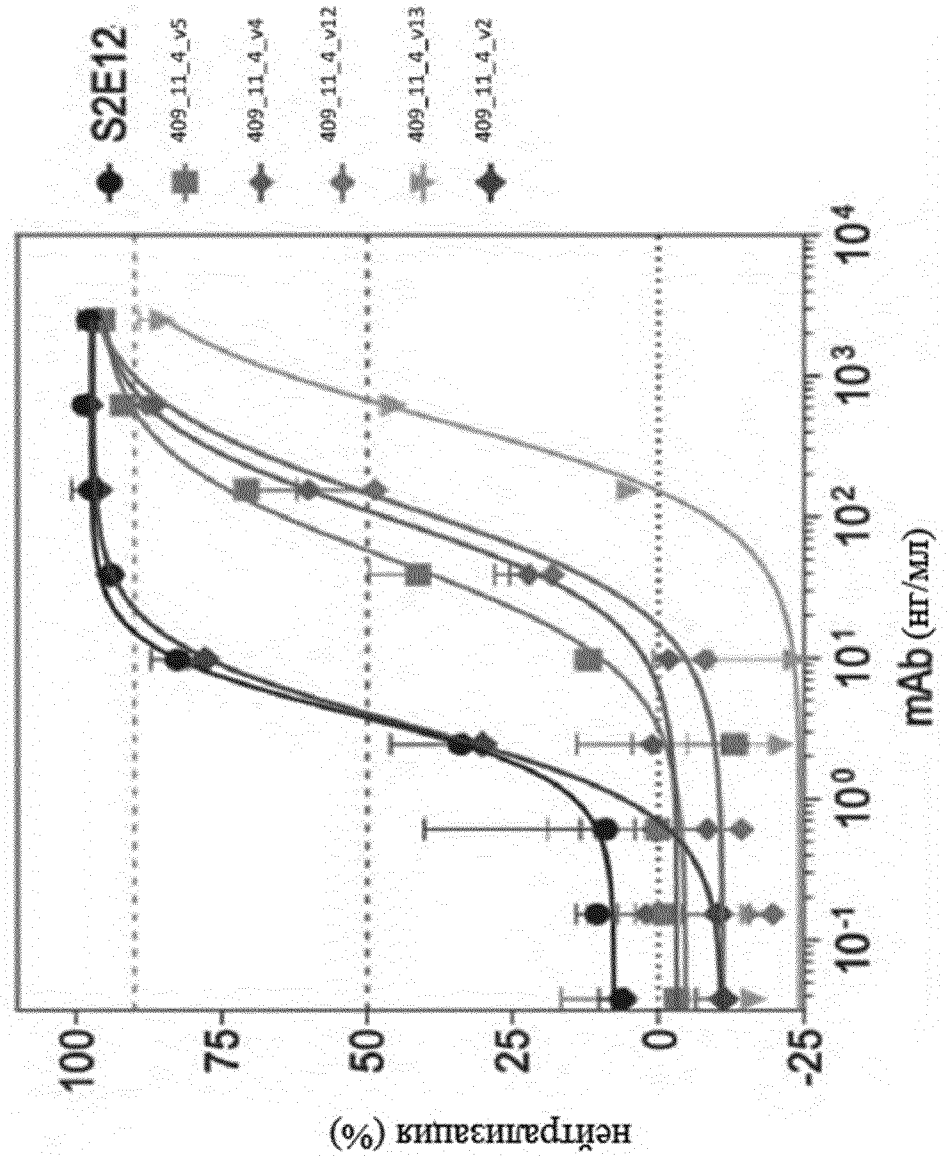
ФИГУРА 31В


S2E12
409_11_4_v3
409_11_4_v5
409_11_4_v7
409_11_4_v8
409_11_4_v9
409_11_4_v10
409_11_4_v11
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
mAb (нг/мл)

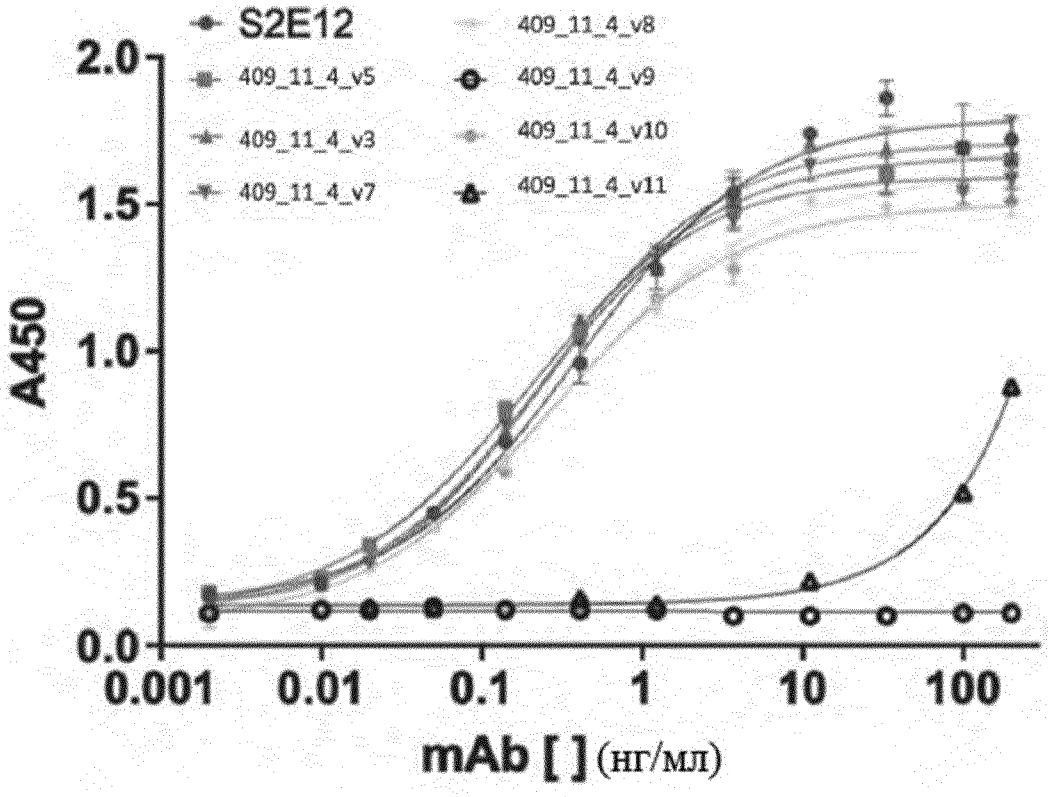
ФИГУРА 32А


S2E12
409_11_4_v3
409_11_4_v5
409_11_4_v7
409_11_4_v8
409_11_4_v9
409_11_4_v10
409_11_4_v11
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
mAb (нг/мл)

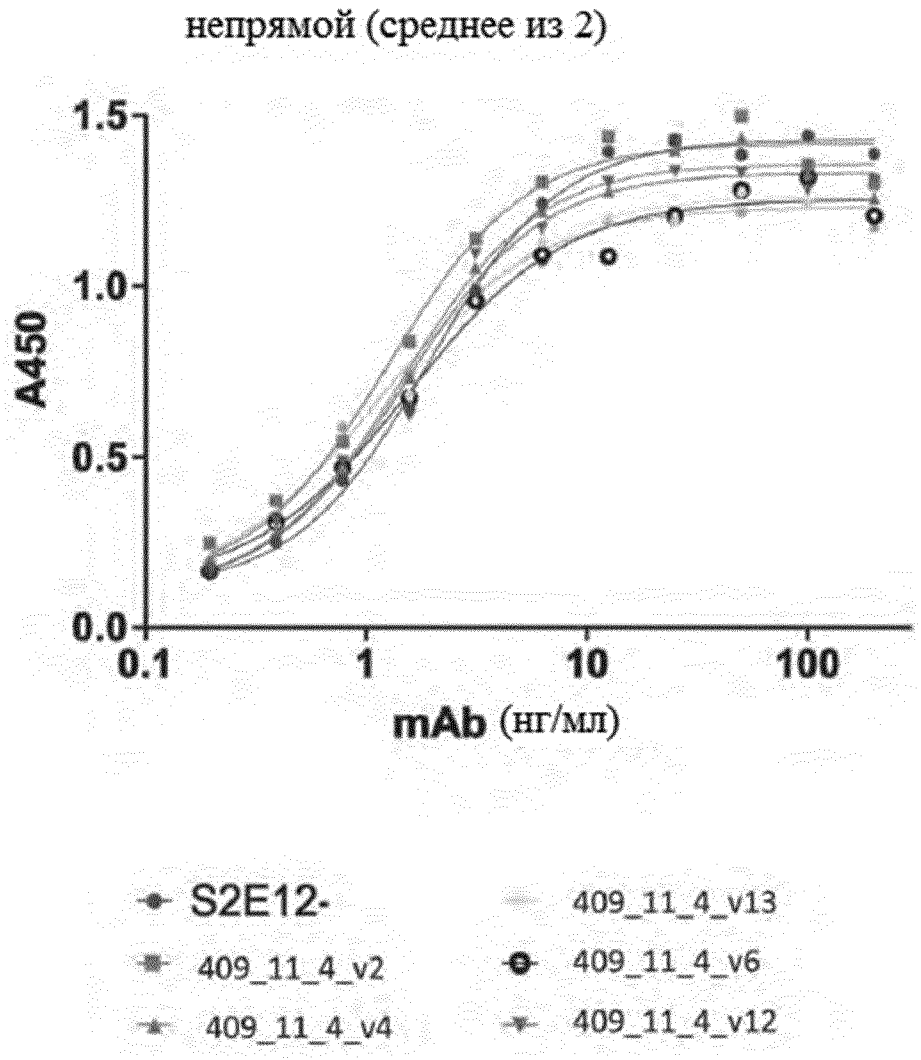
ФИГУРА 32B


S2E12
409_11_4_v5
409_11_4_v4
409_11_4_v12
409_11_4_v13
409_11_4_v2
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-1
100
101
102
103
104
mAb (нг/мл)

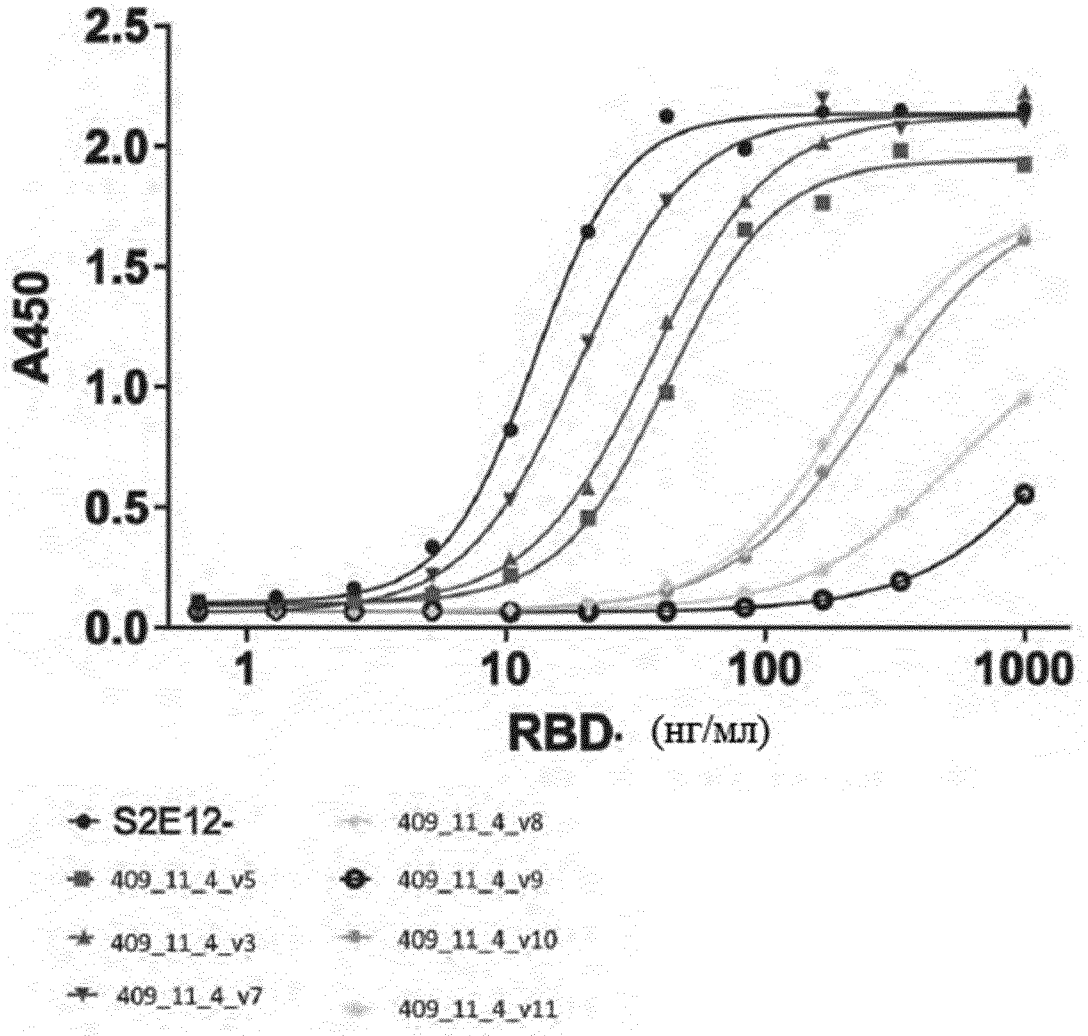
ФИГУРА 32С


S2E12
409_11_4_v5
409_11_4_v3
409_11_4_v7
409_11_4_v8
409_11_4_v9
409_11_4_v10
409_11_4_v11
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
mAb [ ] (нг/мл)

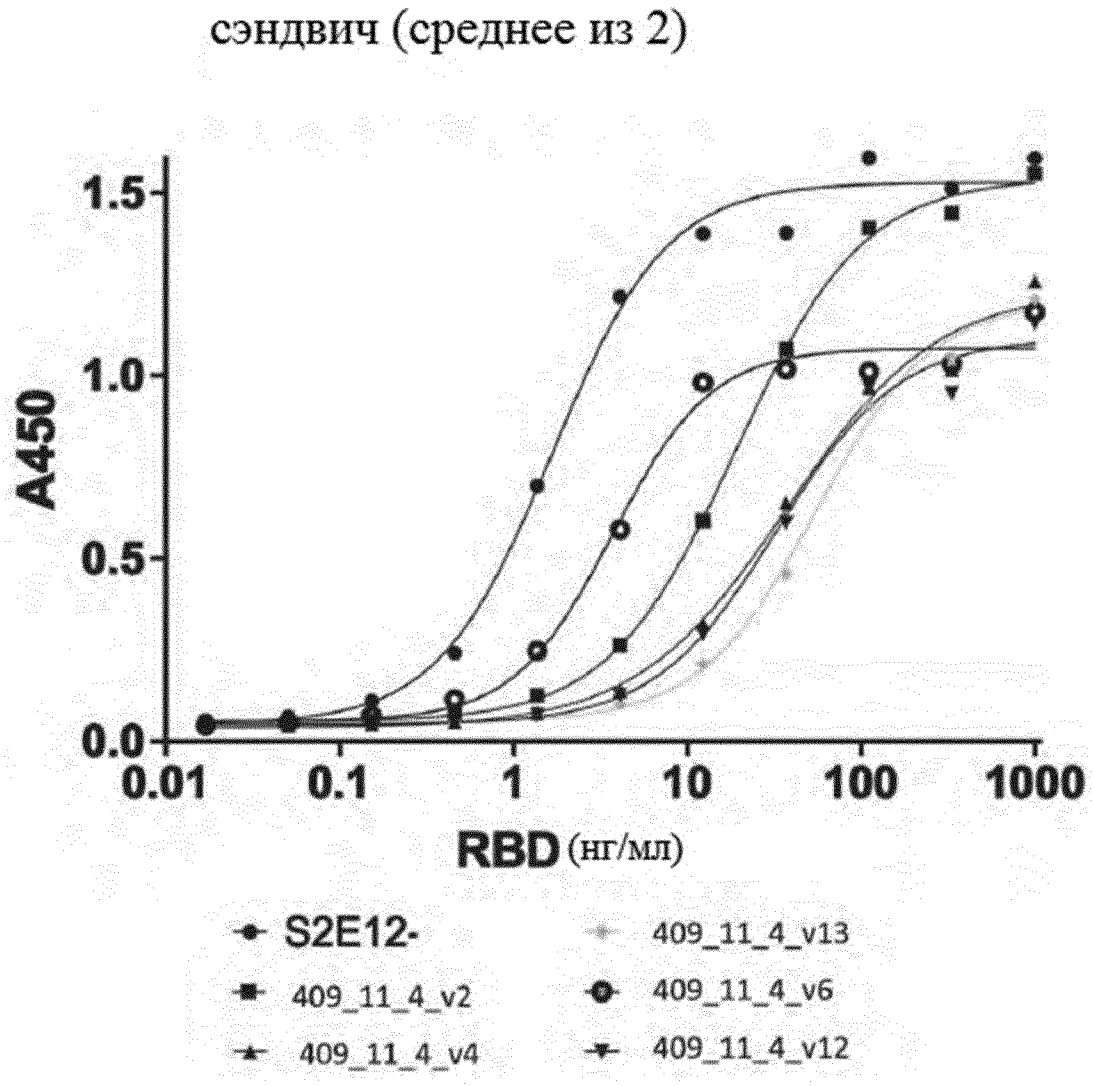
ФИГУРА 33А


непрямой (среднее из 2)
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
0.1
1
10
100
mAb (нг/мл)
S2E12-
409_11_4_v2
409_11_4_v4
409_11_4_v13
409_11_4_v6
409_11_4_v12

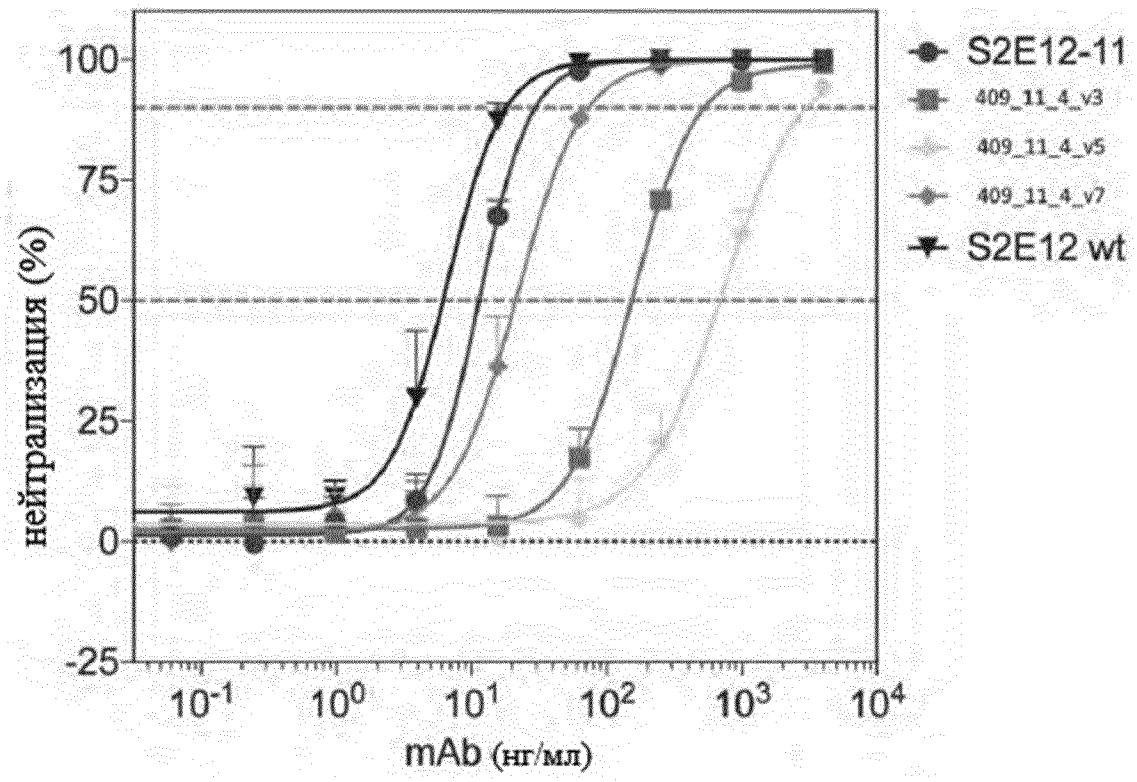
ФИГУРА 33B


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
1
10
100
1000
RBD (нг/мл)
S2E12
409_11_4_v5
409_11_4_v3
409_11_4_v7
409_11_4_v8
409_11_4_v9
409_11_4_v10
409_11_4_v11

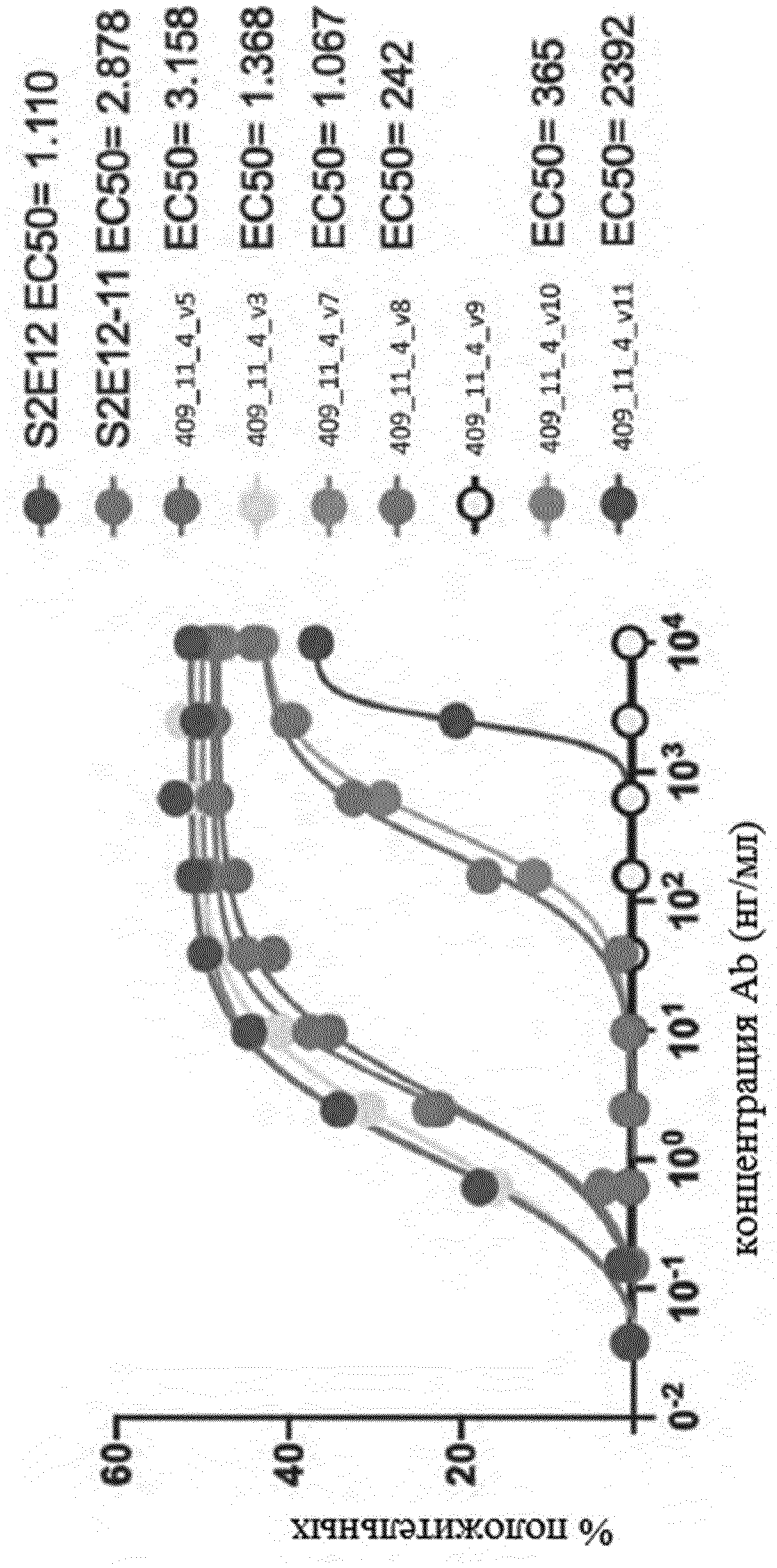
ФИГУРА 34А


сэндвич (среднее из 2)
A450
1.5
1.0
0.5
0.0
0.01
0.1
1
10
100
1000
RBD (нг/мл)
S2E12-
409_11_4_v2
409_11_4_v4
409_11_4_v13
409_11_4_v6
409_11_4_v12

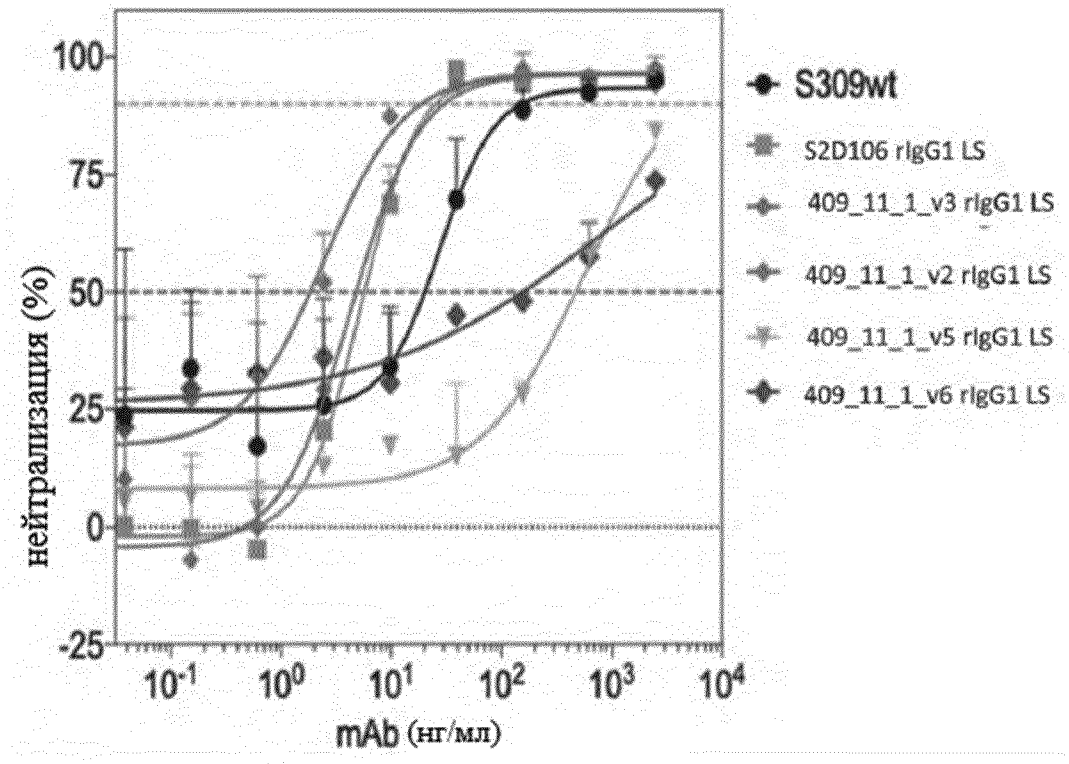
ФИГУРА 34B


100
75
50
25
0
-25
нейтрализация (%)
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
mAb (нг/мл)
S2E12-11
409_11_4_v3
409_11_4_v5
409_11_4_v7
S2E12 wt

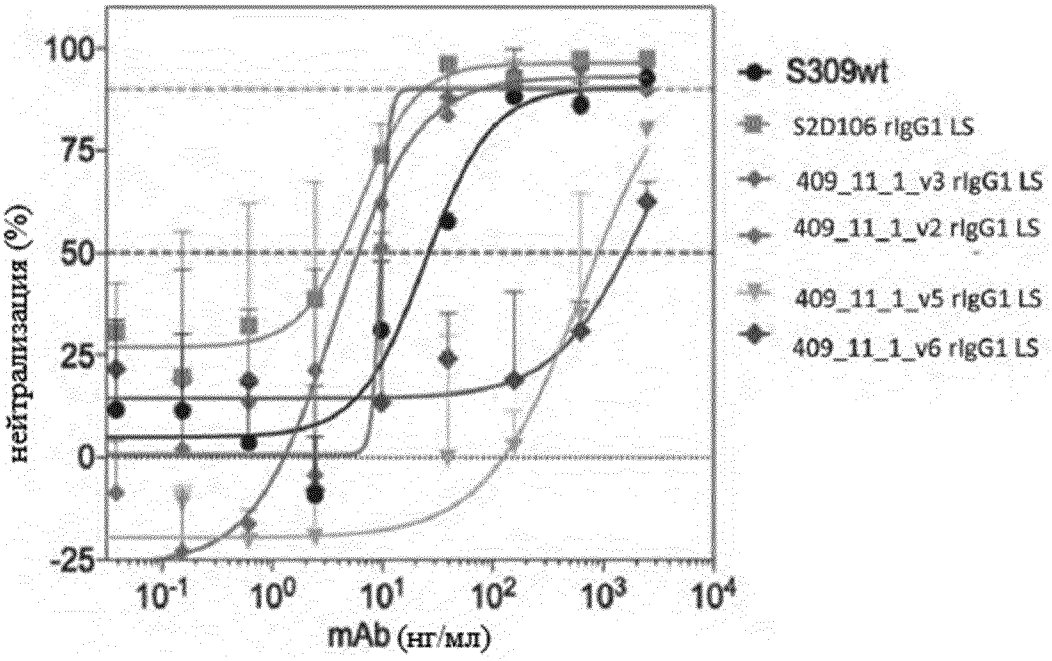
ФИГУРА 35


S2E12 EC50= 1.110
S2E12-11 EC50= 2.878
409_11_4_v5 EC50= 3.158
409_11_4_v3 EC50= 1.368
409_11_4_v7 EC50= 1.067
409_11_4_v8 EC50= 242
409_11_4_v9
409_11_4_v10 EC50= 365
409_11_4_v11 EC50= 2392
% положительных
60
40
20
0
10-2
10-1
100
101
102
103
104
концентрация Ab (нг/мл)

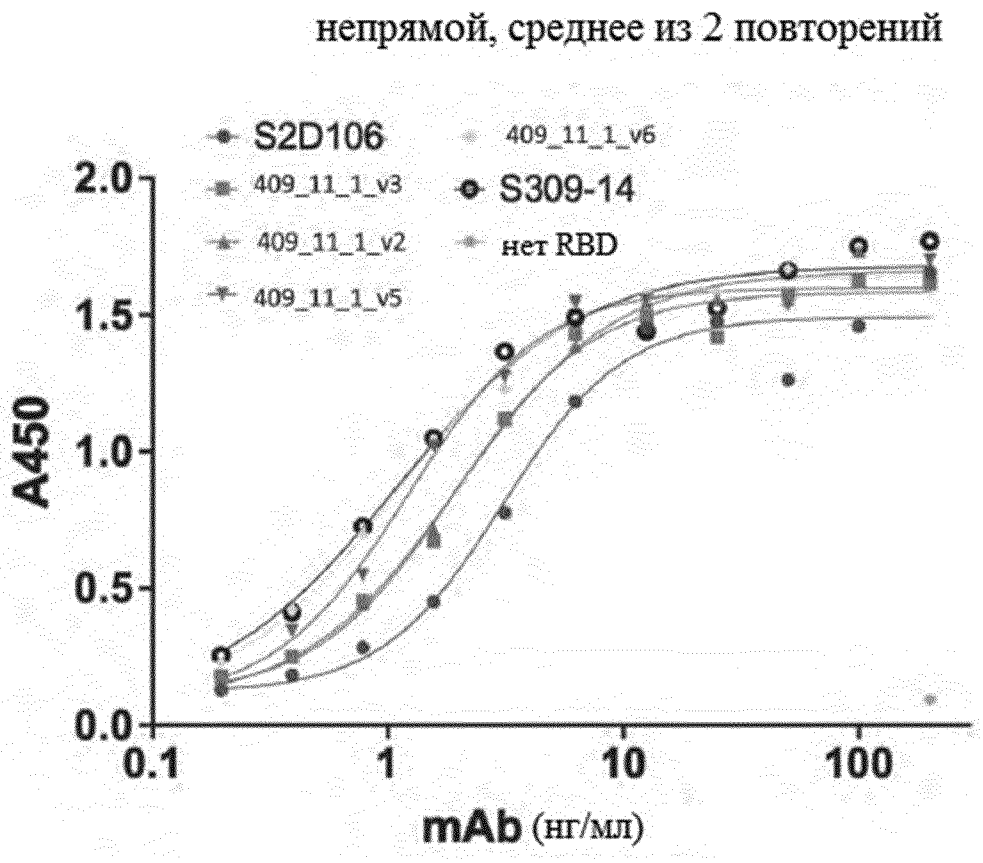
ФИГУРА 36


100
75
50
25
0
-25
нейтрализация (%)
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
mAb (нг/мл)
S309wt
S2D106 rIgG1 LS
409_11_1_v3 rIgG1 LS
409_11_1_v2 rIgG1 LS
409_11_1_v5 rIgG1 LS
409_11_1_v6 rIgG1 LS

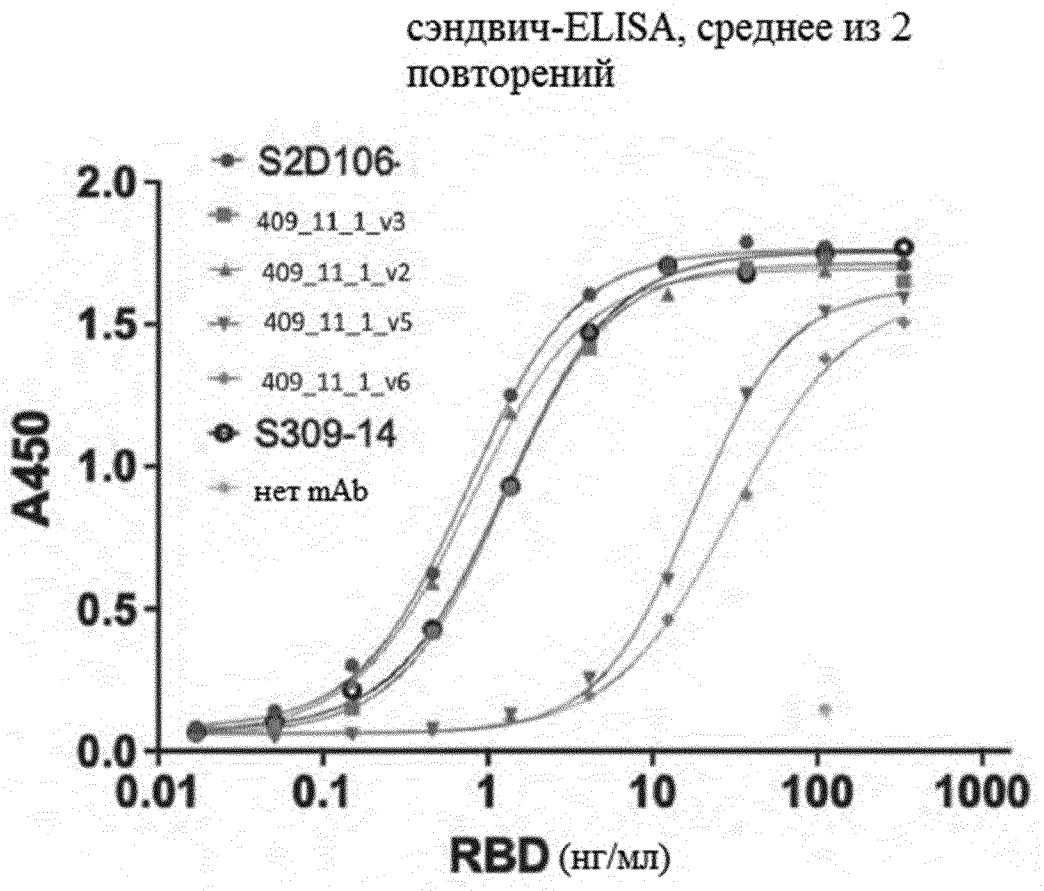
ФИГУРА 37А


100
75
50
25
0
-25
нейтрализация (%)
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
mAb (нг/мл)
S309wt
S2D106 rIgG1 LS
409_11_1_v3 rIgG1 LS
409_11_1_v2 rIgG1 LS
409_11_1_v5 rIgG1 LS
409_11_1_v6 rIgG1 LS

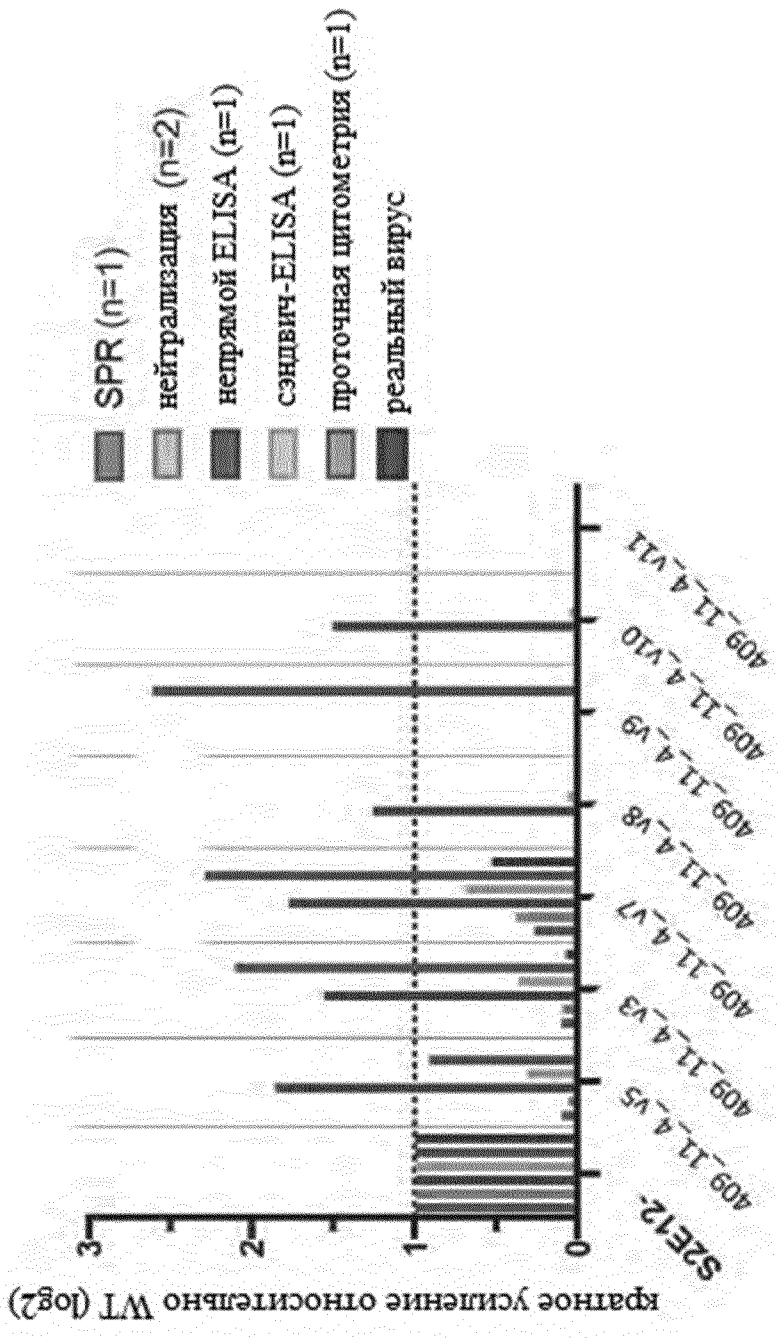
ФИГУРА 37B


непрямой, среднее из 2 повторений
S2D106
409_11_1_v3
409_11_1_v2
409_11_1_v5
409_11_1_v6
S309-14
нет RBD
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.1
1
10
100
mAb (нг/мл)

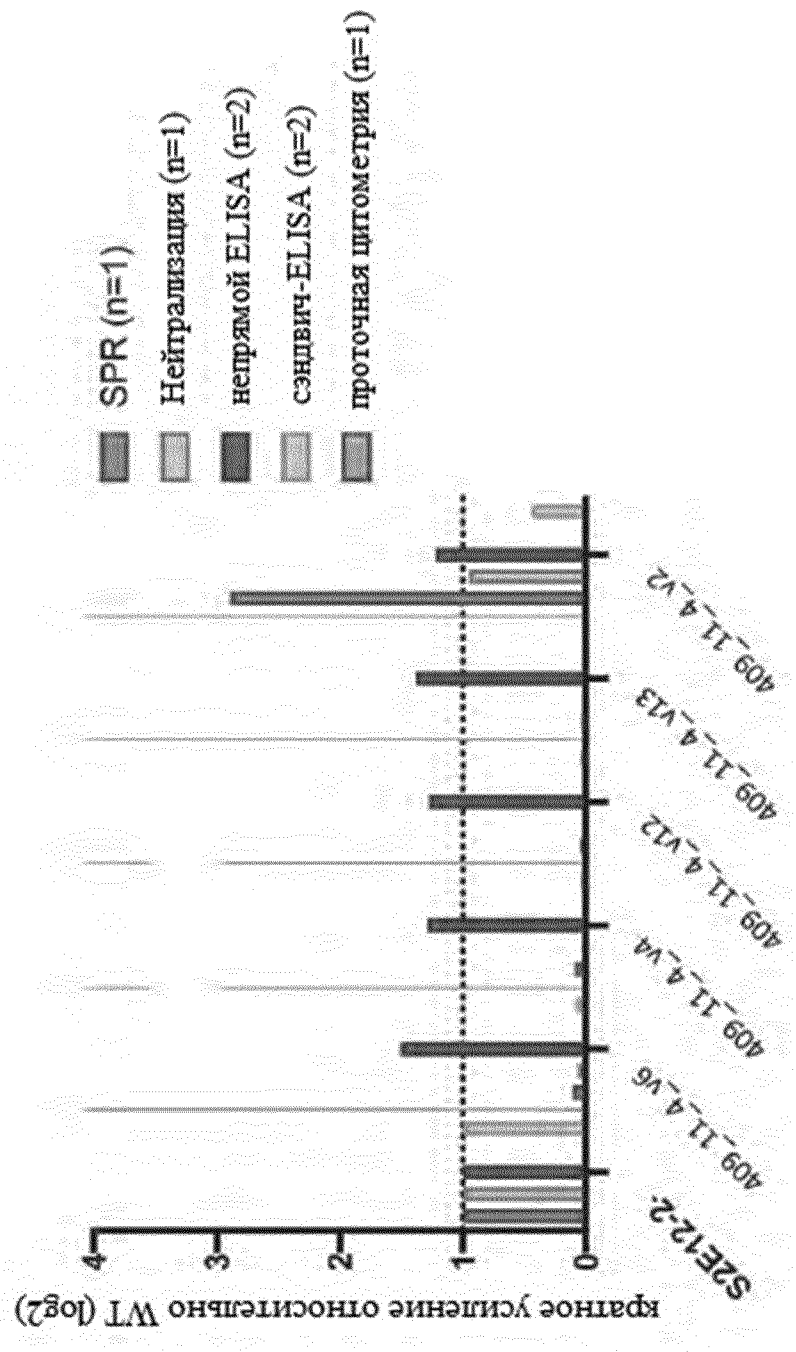
ФИГУРА 38А


сэндвич-ELISA, среднее из 2 повторений
S2D106
409_11_1_v3
409_11_1_v2
409_11_1_v5
409_11_1_v6
S309-14
нет mAb
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.01
0.1
1
10
100
1000
RBD (нг/мл)

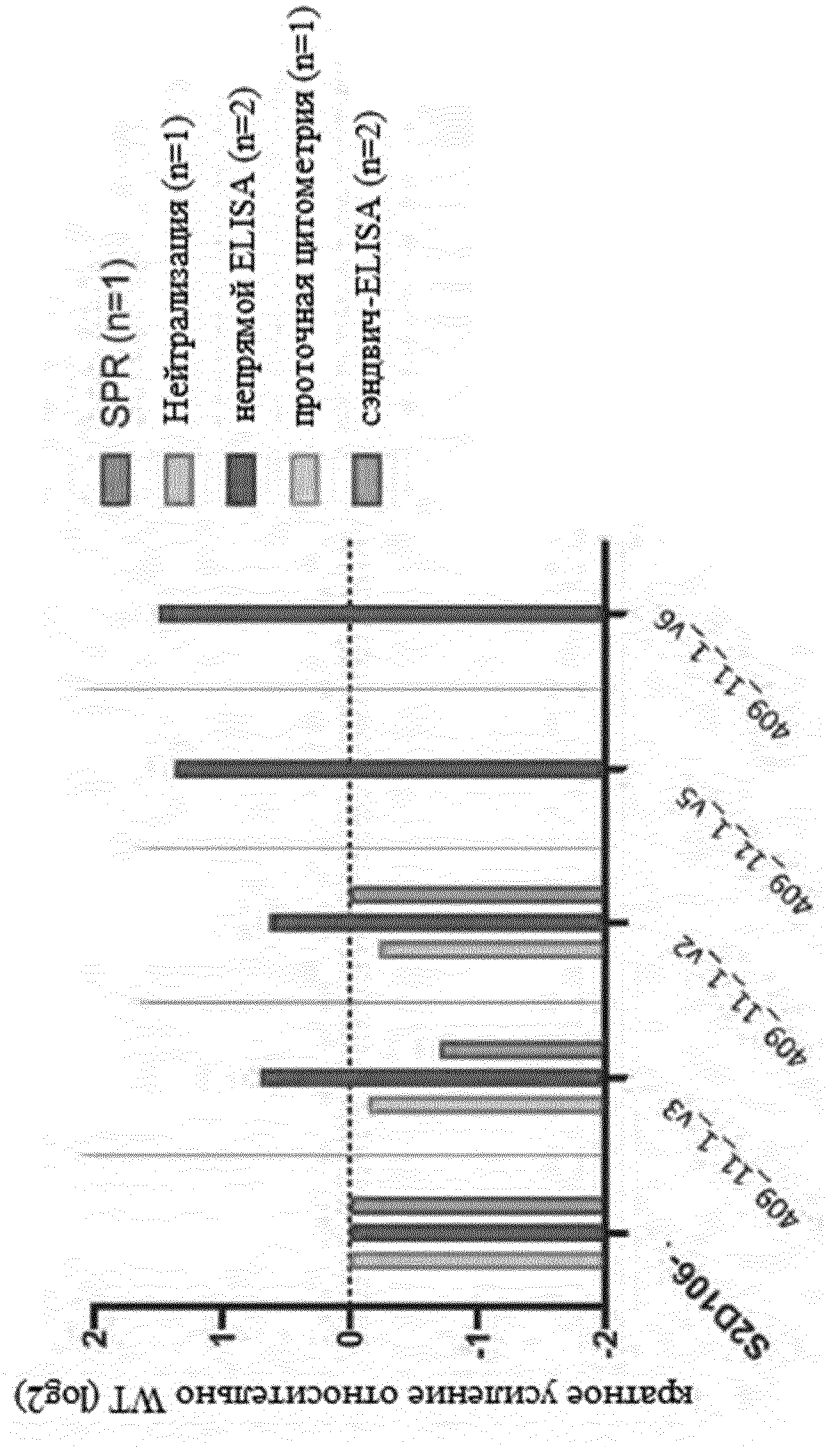
ФИГУРА 38В


SPR (n=1)
нейтрализация (n=2)
непрямой ELISA (n=1)
сэндвич-ELISA (n=1)
проточная цитометрия (n=1)
реальный вирус
кратное усиление относительно WT (log2)
S2E12-
409_11_4_V5
409_11_4_V3
409_11_4_V7
409_11_4_V8
409_11_4_V9
409_11_4_V10
409_11_4_V11
0
1
2
3

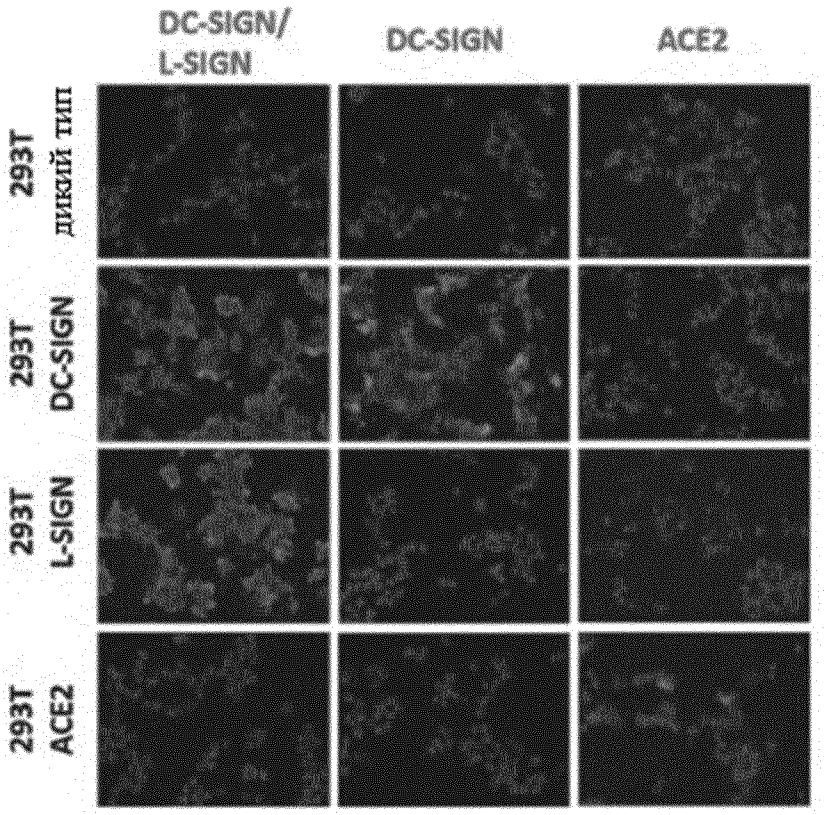
ФИГУРА 39А


SPR (n=1)
Нейтрализация (n=1)
непрямой ELISA (n=2)
сэндвич-ELISA (n=2)
проточная цитометрия (n=1)
кратное усиление относительно WT (log2)
4
3
2
1
0
S2E12-2
409_11_4_V6
409_11_4_V4
409_11_4_V12
409_11_4_V13
409_11_4_V2

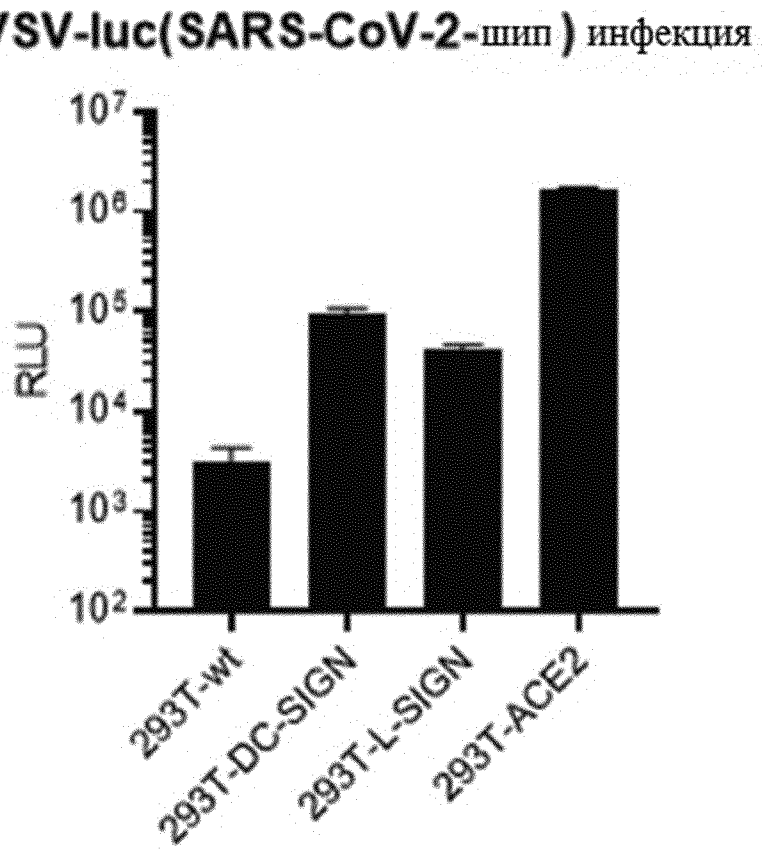
ФИГУРА 39В


SPR (n=1)
Нейтрализация (n=1)
непрямой ELISA (n=2)
проточная цитометрия (n=1)
сэндвич-ELISA (n=2)
S2D106-
409_11_1_V3
409_11_1_V2
409_11_1_V5
409_11_1_V6
2
1
0
-1
-2
кратное усиление относительно WT (log2)

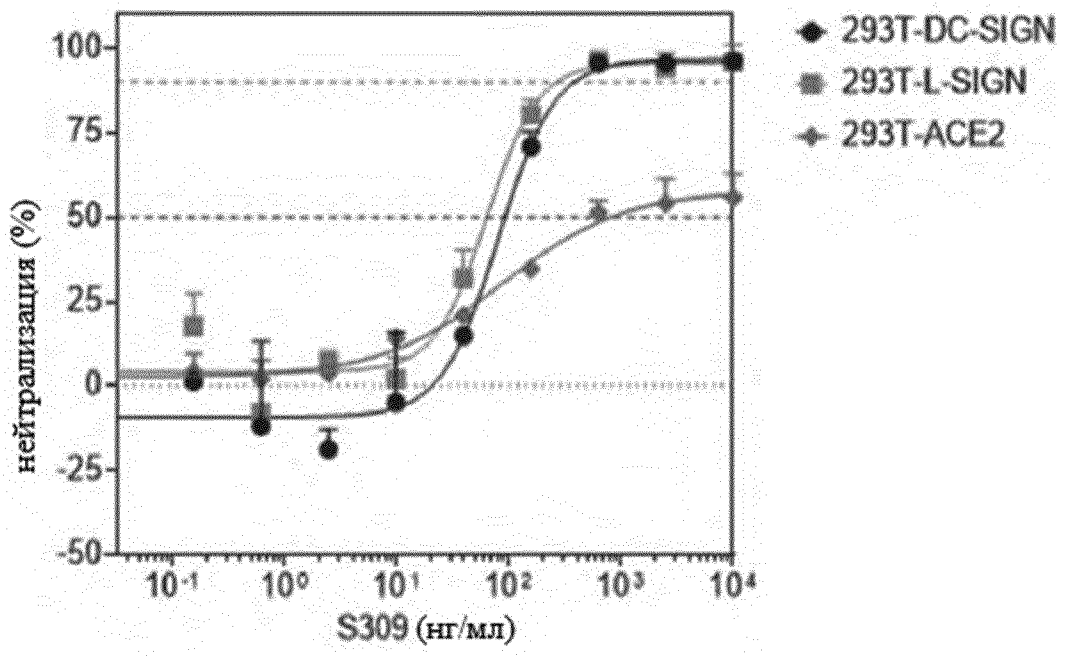
ФИГУРА 40


DC-SIGN/
L-SIGN
DC-SIGN
ACE2
293T
дикий тип
293T
DC-SIGN
293T
L-SIGN
293T
ACE2

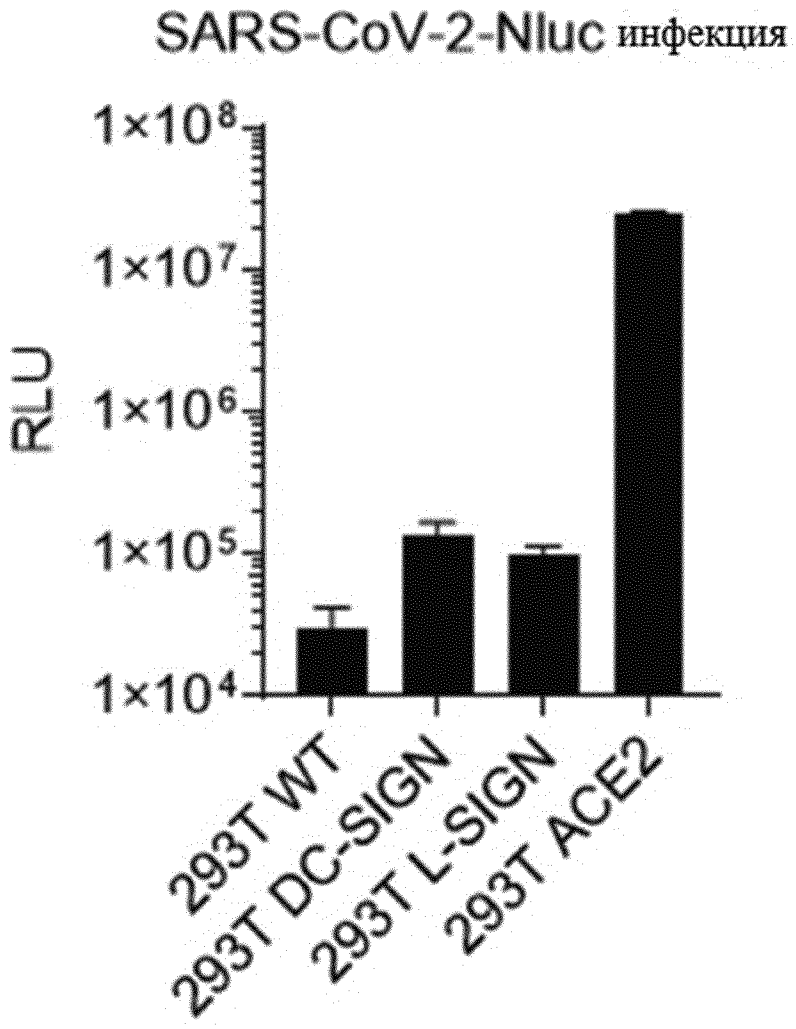
ФИГУРА 41


VSV-luc(SARS-CoV-2-шип) инфекция
RLU
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
293T-wt
293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
293T-ACE2

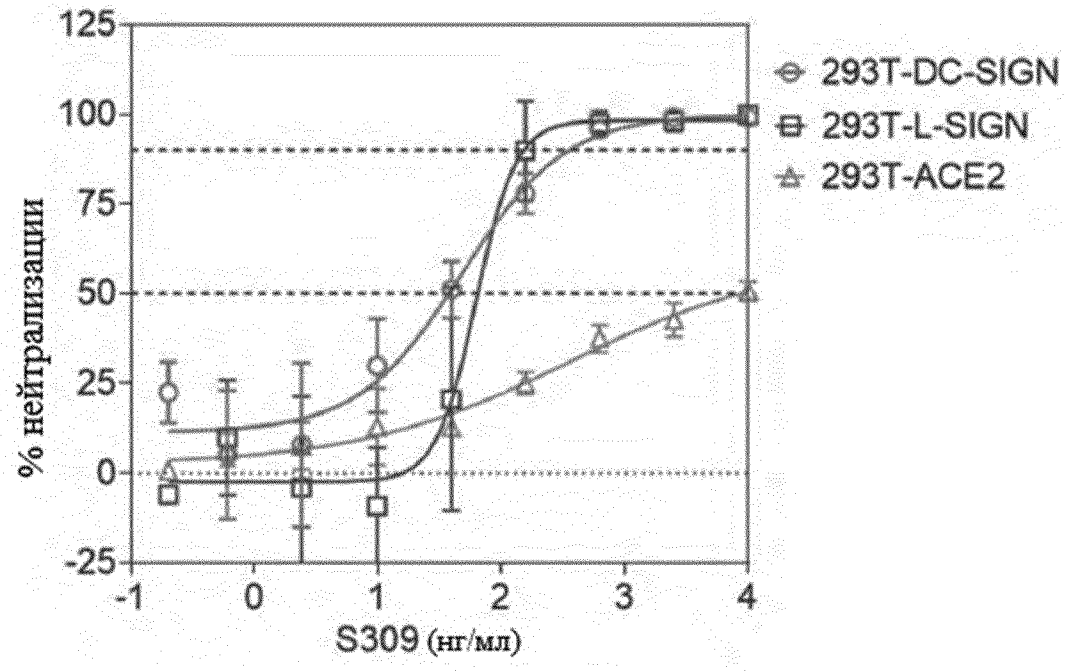
ФИГУРА 42


293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
293T-ACE2
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
-50
10-1
100
101
102
103
104
S309 (нг/мл)

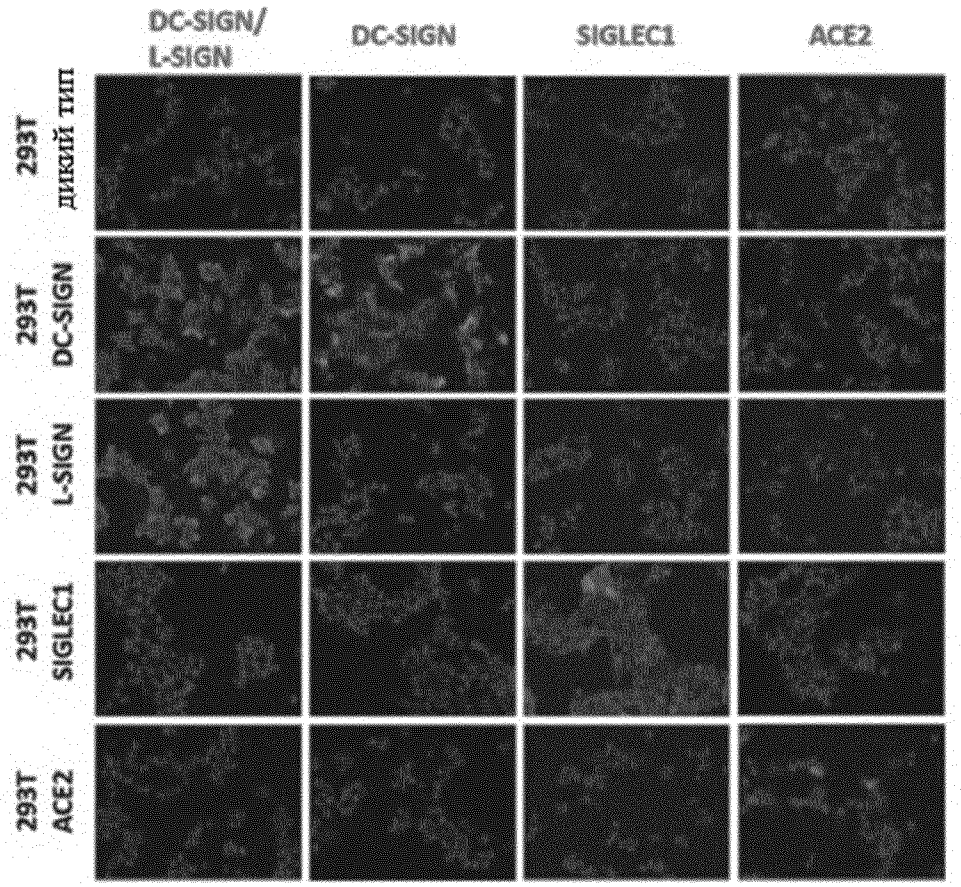
ФИГУРА 43


SARS-CoV-2-Nluc инфекция
RLU
1×10⁸
1×10⁷
1×10⁶
1×10⁵
1×10⁴
293T WT
293T DC-SIGN
293T L-SIGN
293T ACE2

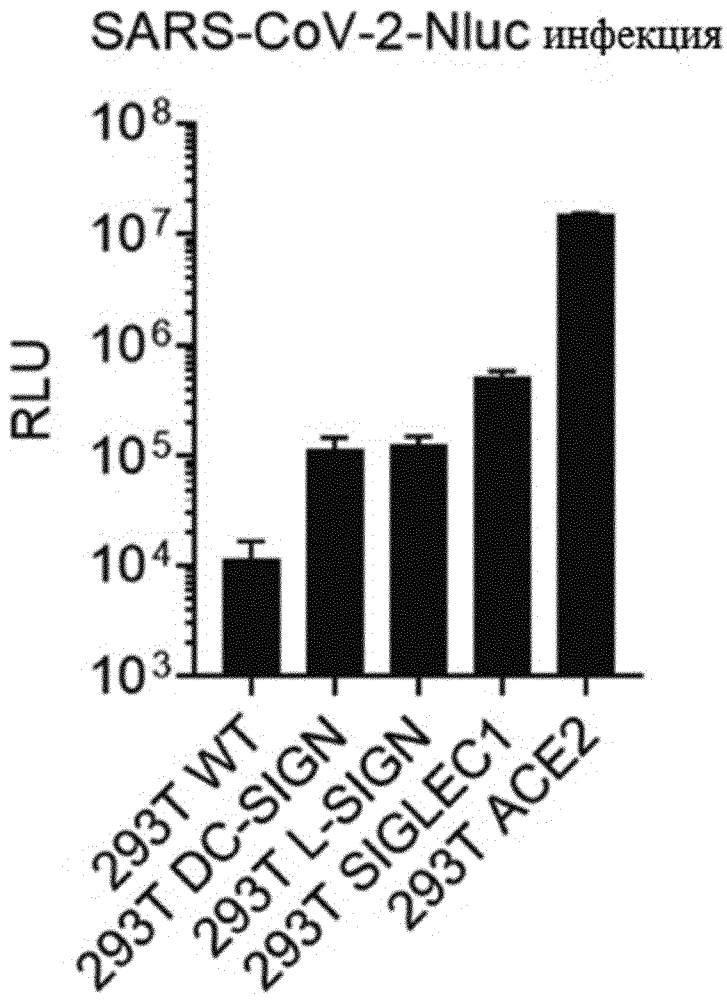
ФИГУРА 44


125
100
75
50
25
0
-25
% нейтрализации
-1
0
1
2
3
4
S309 (нг/мл)
293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
293T-ACE2

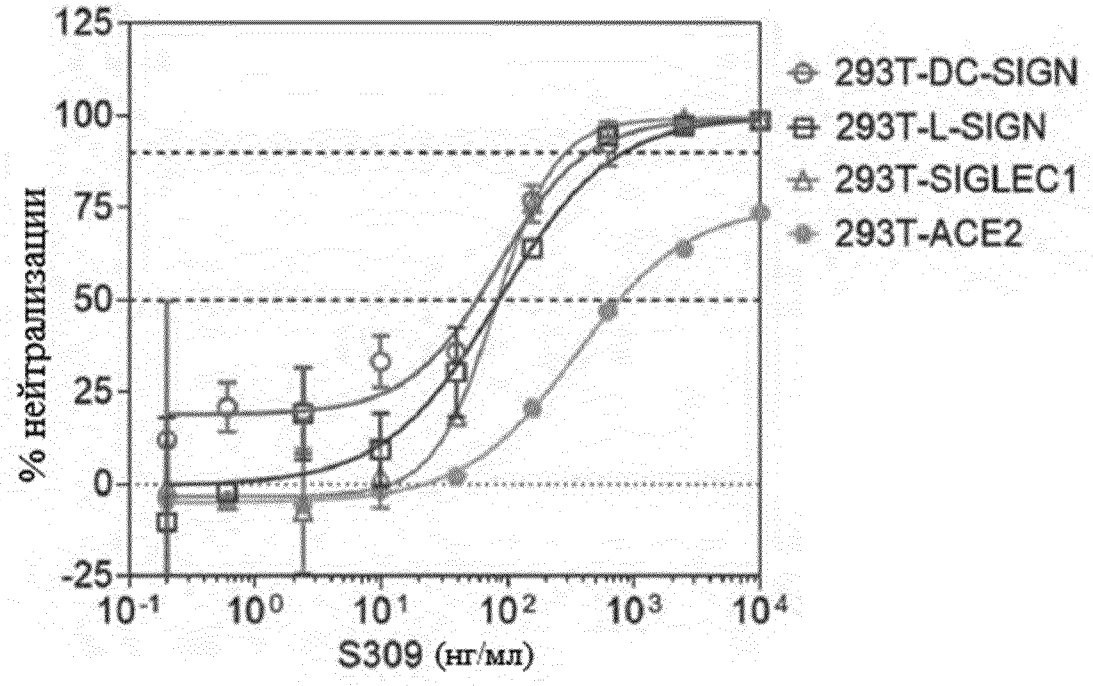
ФИГУРА 45


DC-SIGN/
L-SIGN
DC-SIGN
SIGLEC1
ACE2
293T
дикий тип
293T
DC-SIGN
293T
L-SIGN
293T
SIGLEC1
293T
ACE2

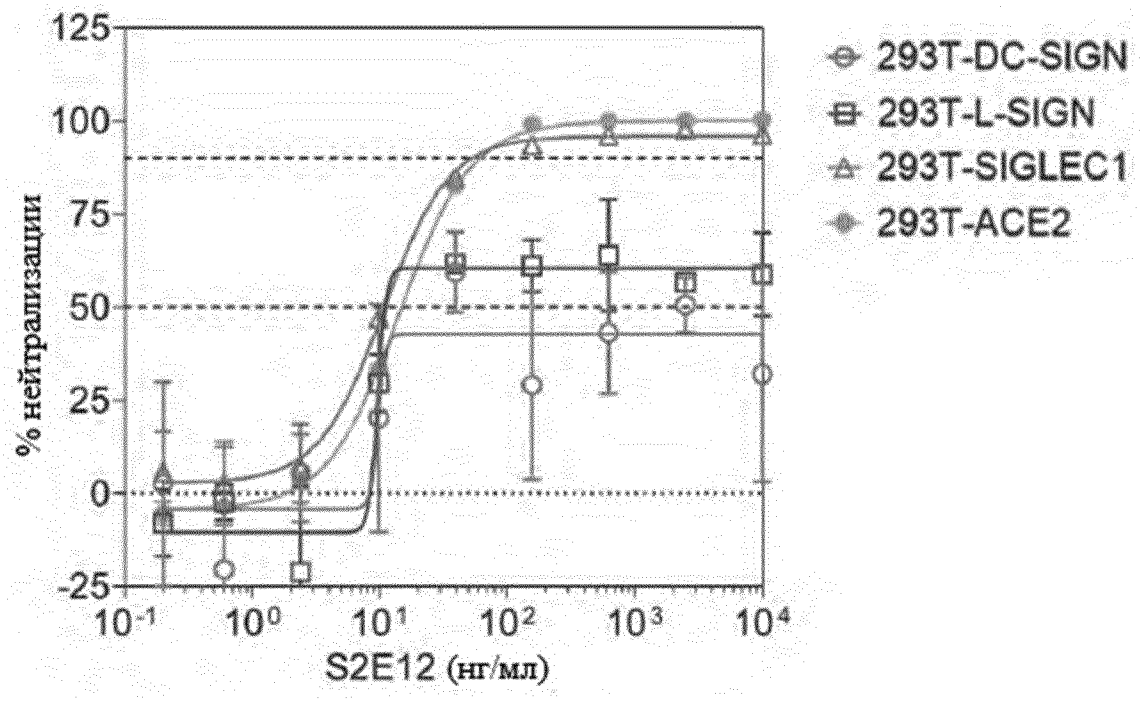
ФИГУРА 46


SARS-CoV-2-Nluc инфекция
RLU
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
293T WT
293T DC-SIGN
293T L-SIGN
293T SIGLEC1
293T ACE2

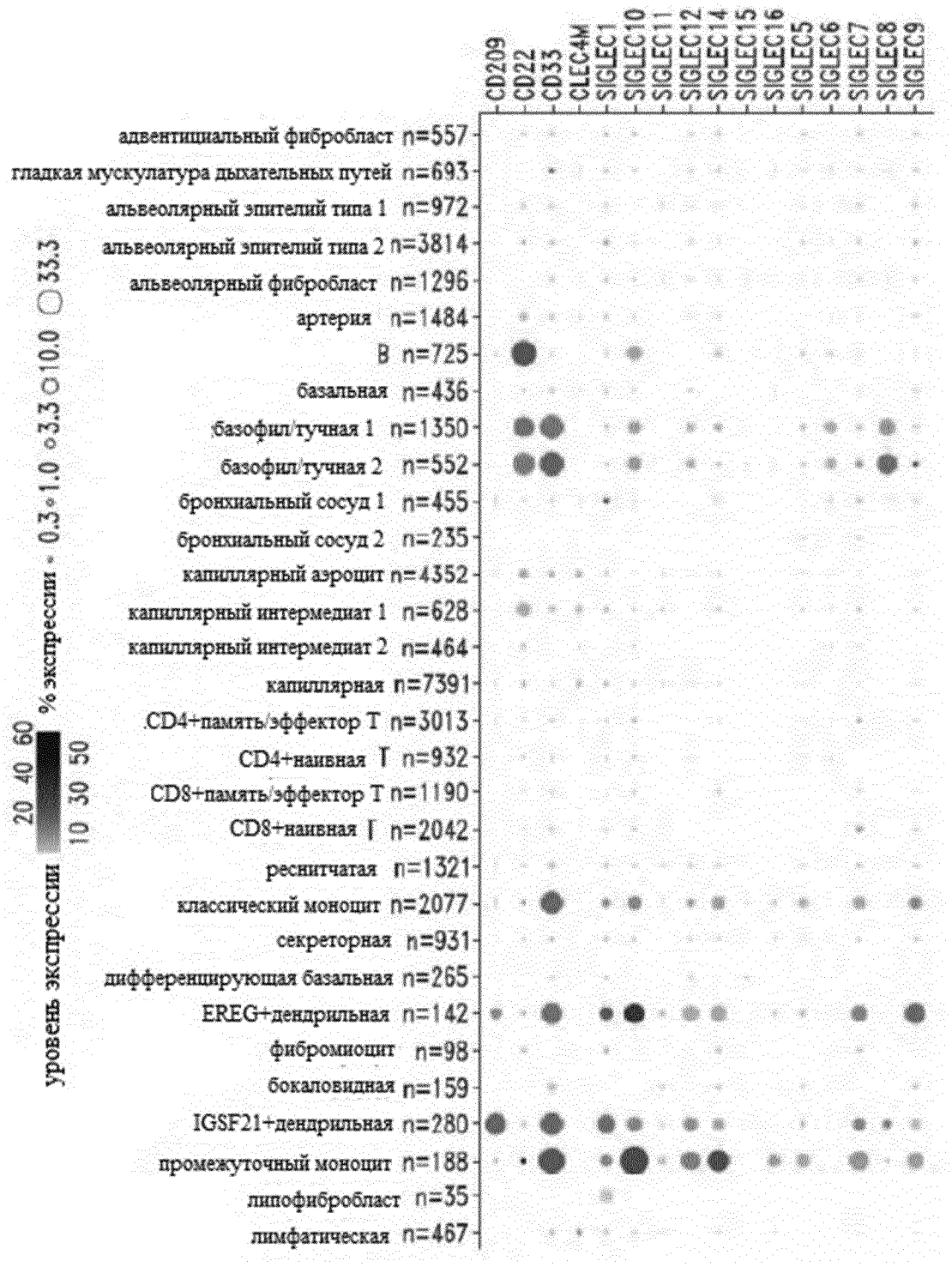
ФИГУРА 47


125
100
75
50
25
0
-25
% нейтрализации
10-1
100
101
102
103
104
S309 (нг/мл)
293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
293T-SIGLEC1
293T-ACE2

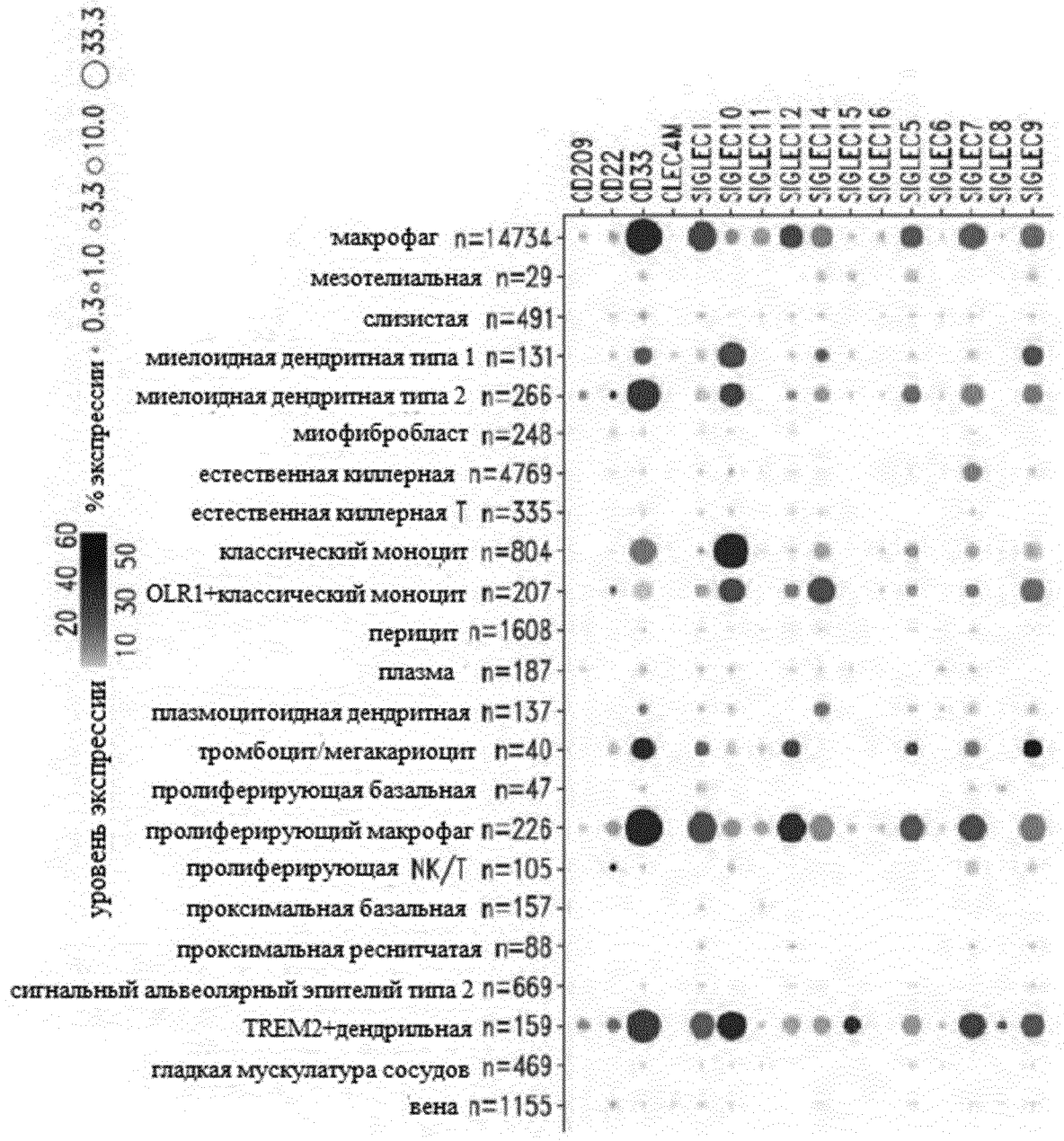
ФИГУРА 48


125
100
75
50
25
0
-25
% нейтрализации
10-1
100
101
102
103
104
S2E12 (нг/мл)
293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
293T-SIGLEC1
293T-ACE2

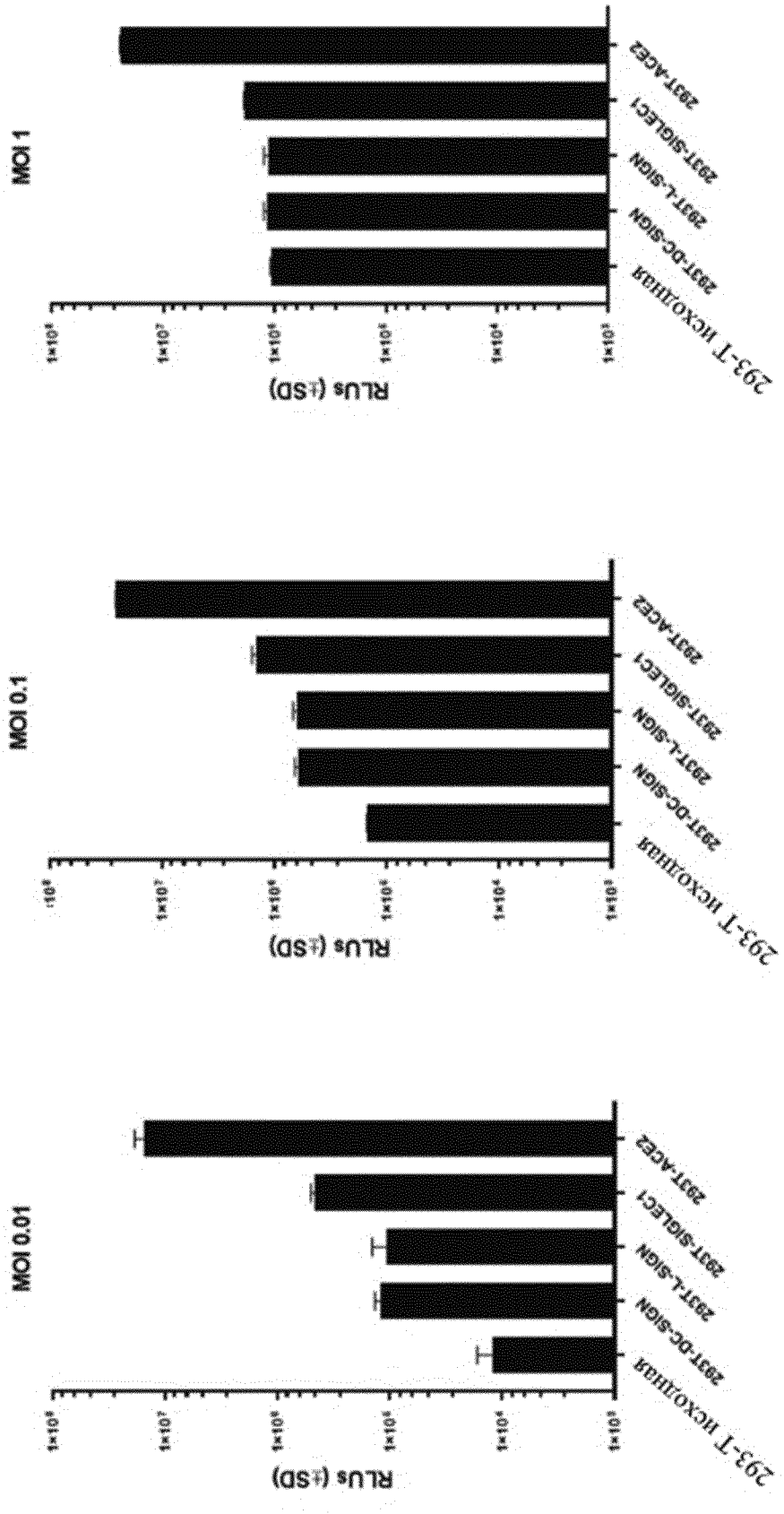
ФИГУРА 49


CD209
CD22
CD33
CLEC4M
SIGLEC1
SIGLEC10
SIGLEC11
SIGLEC12
SIGLEC14
SIGLEC15
SIGLEC16
SIGLEC5
SIGLEC6
SIGLEC7
SIGLEC8
SIGLEC9
адвентициальный фибробласт n=557
гладкая мускулатура дыхательных путей n=693
альвеолярный эпителий типа 1 n=972
альвеолярный эпителий типа 2 n=3814
альвеолярный фибробласт n=1296
артерия n=1484
B n=725
базальная n=436
базофил/тучная 1 n=1350
базофил/тучная 2 n=552
бронхиальный сосуд 1 n=455
бронхиальный сосуд 2 n=235
капиллярный аэроцит n=4352
капиллярный интермедиат 1 n=628
капиллярный интермедиат 2 n=464
капиллярная n=7391
CD4+память/эффектор T n=3013
CD4+наивная T n=932
CD8+память/эффектор T n=1190
CD8+наивная T n=2042
реснитчатая n=1321
классический моноцит n=2077
секреторная n=931
дифференцирующая базальная n=265
EREG+дендрильная n=142
фибромиоцит n=98
бокаловидная n=159
IGSF21+дендрильная n=280
промежуточный моноцит n=188
липофибробласт n=35
лимфатическая n=467
% экспрессии 0.3 1.0 3.3 10.0 33.3
уровень экспрессии 10 20 30 40 50 60

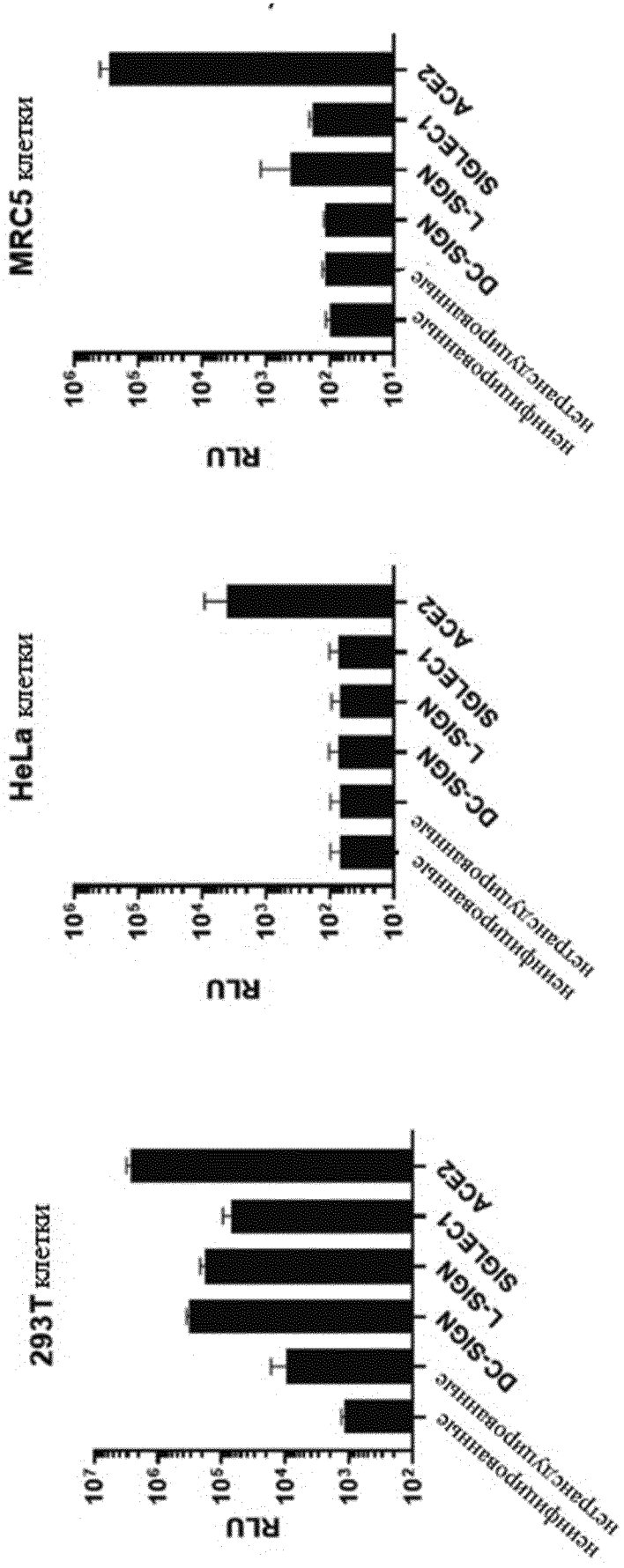
ФИГУРА 50A


CD209
CD22
CD33
CLEC4M
SIGLEC1
SIGLEC10
SIGLEC11
SIGLEC12
SIGLEC14
SIGLEC15
SIGLEC16
SIGLEC5
SIGLEC6
SIGLEC7
SIGLEC8
SIGLEC9
макрофаг n=14734
мезотелиальная n=29
слизистая n=491
миелоидная дендритная типа 1 n=131
миелоидная дендритная типа 2 n=266
миофибробласт n=248
естественная киллерная n=4769
естественная киллерная T n=335
классический моноцит n=804
OLR1+классический моноцит n=207
перицит n=1608
плазма n=187
плазмоцитоидная дендритная n=137
тромбоцит/мегакариоцит n=40
пролиферирующая базальная n=47
пролиферирующий макрофаг n=226
пролиферирующая NK/T n=105
проксимальная базальная n=157
проксимальная реснитчатая n=88
сигнальный альвеолярный эпителий типа 2 n=669
TREM2+дендрильная n=159
гладкая мускулатура сосудов n=469
вена n=1155
уровень экспрессии
20 40 60
10 30 50
% экспрессии
0.3 1.0 3.3 10.0 33.3

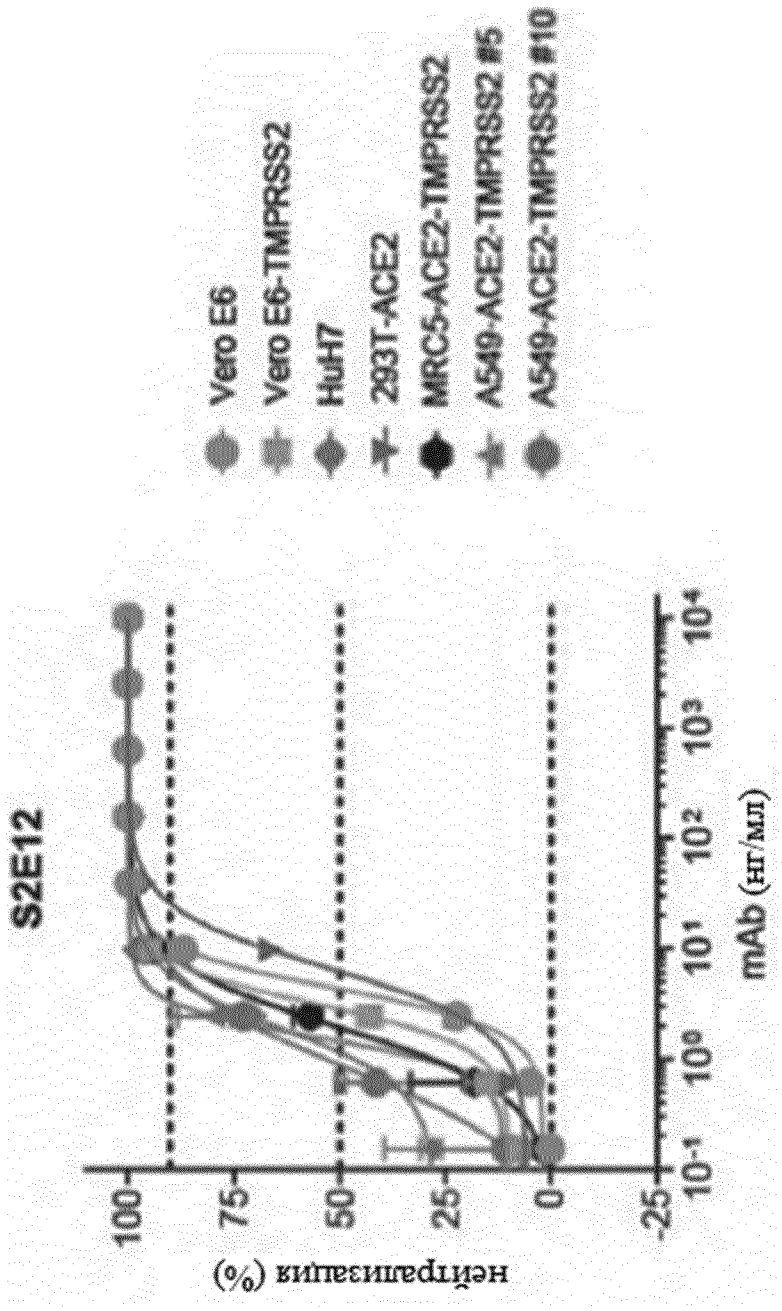
ФИГУРА 50B


MOI 1
MOI 0.1
MOI 0.01
RLUs (±SD)
293-T нормальный
293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
293T-SIGLEC1
293T-ACE2

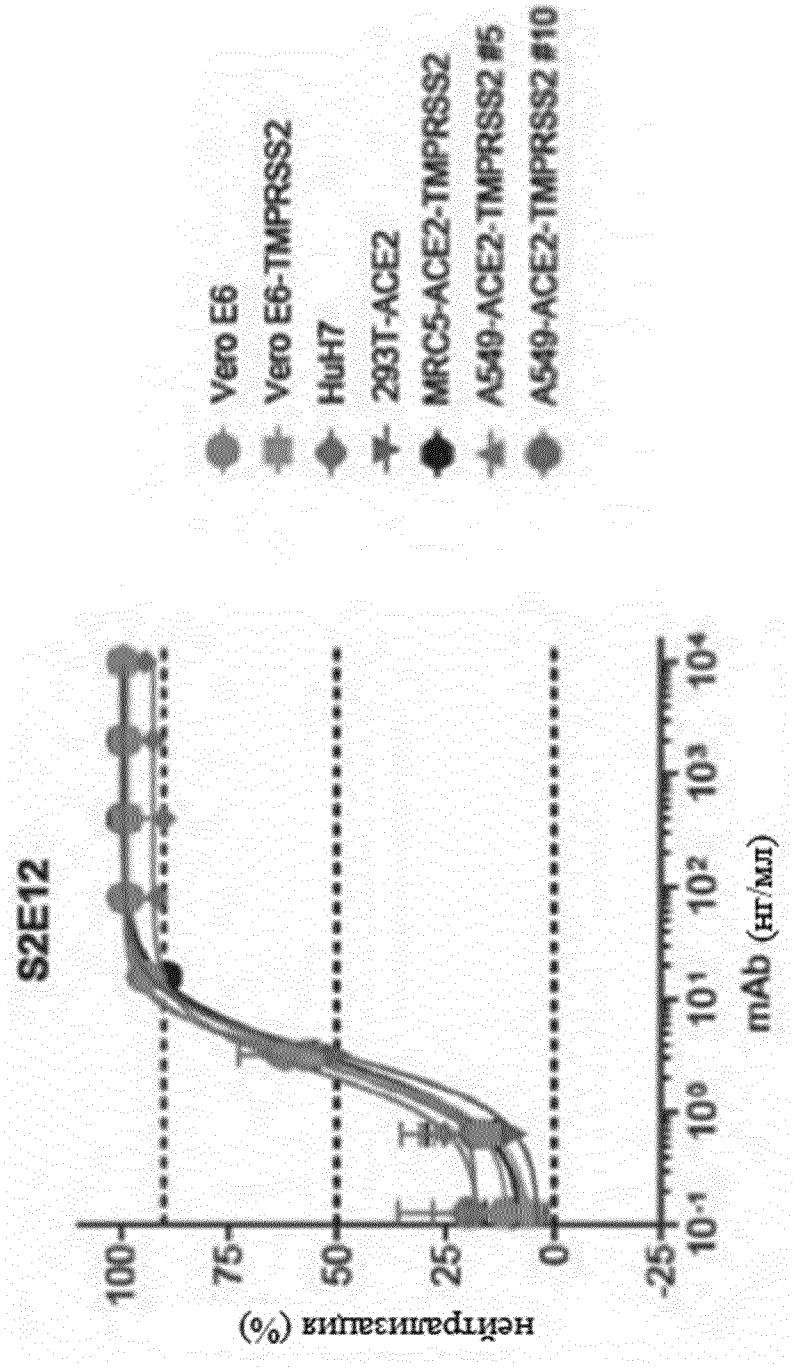
ФИГУРА 51


MRC5 клетки
HeLa клетки
293T клетки
RLU
ACE2
SIGLEC1
L-SIGN
DC-SIGN
нетрансдуцированные
ненифицированные

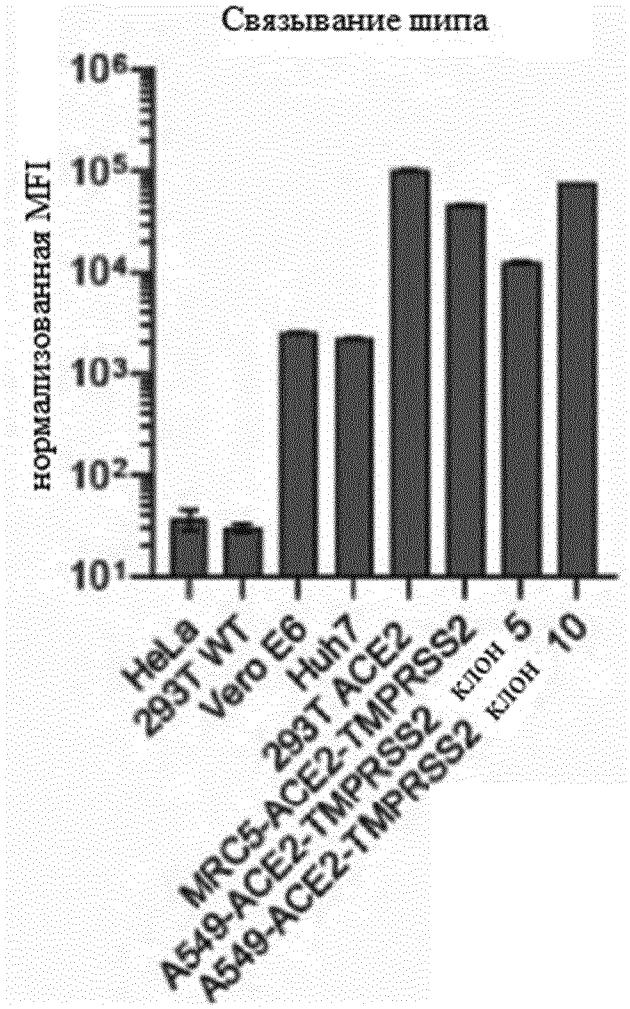
ФИГУРА 52


S2E12
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-1
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
mAb (нг/мл)
Vero E6
Vero E6-TMPRSS2
HuH7
293T-ACE2
MRC5-ACE2-TMPRSS2
A549-ACE2-TMPRSS2 #5
A549-ACE2-TMPRSS2 #10

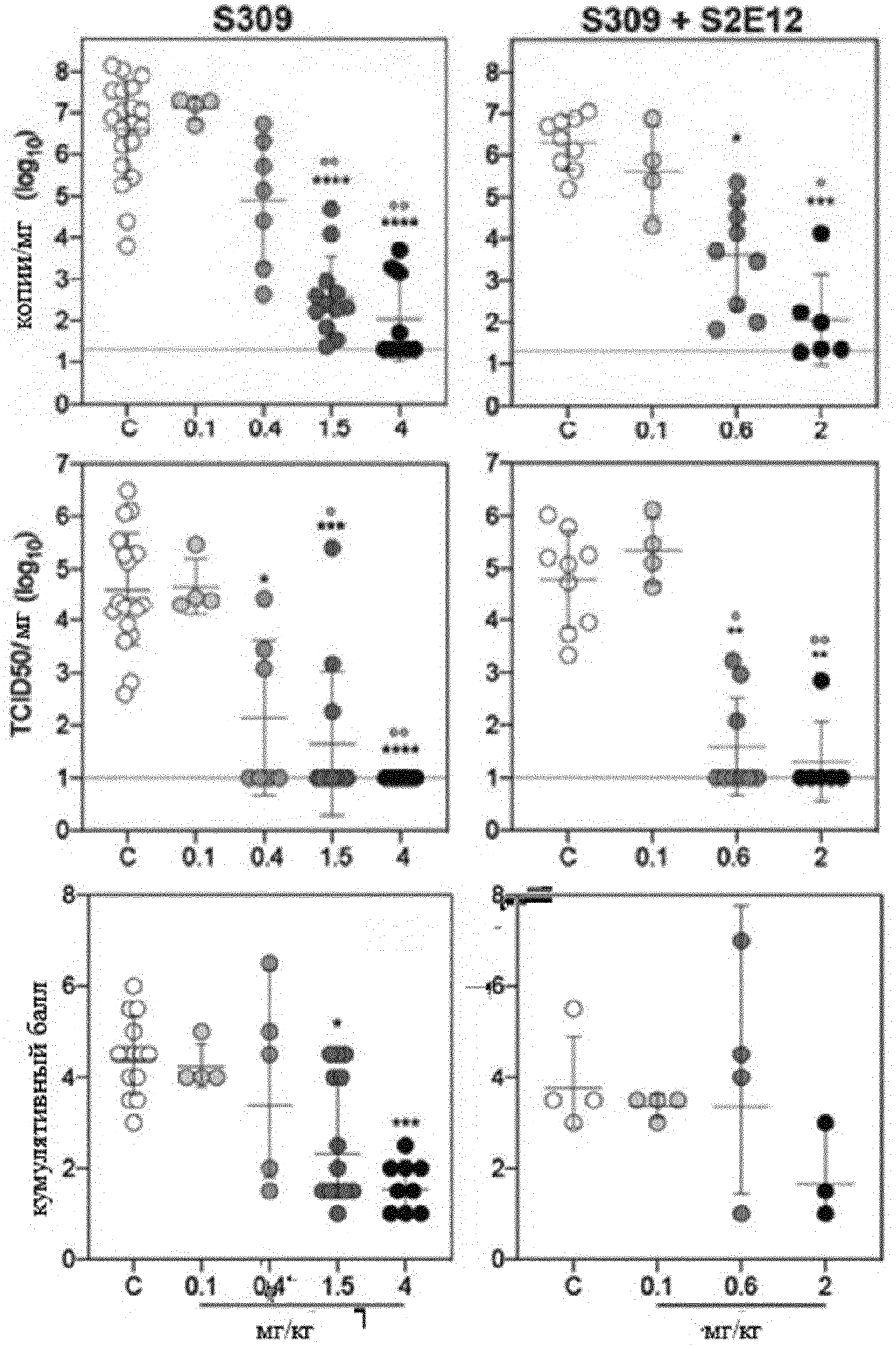
ФИГУРА 53


Vero E6
Vero E6-TMPRSS2
HuH7
293T-ACE2
MRC5-ACE2-TMPRSS2
A549-ACE2-TMPRSS2 #5
A549-ACE2-TMPRSS2 #10
S2E12
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10⁻¹
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
mAb (нг/мл)

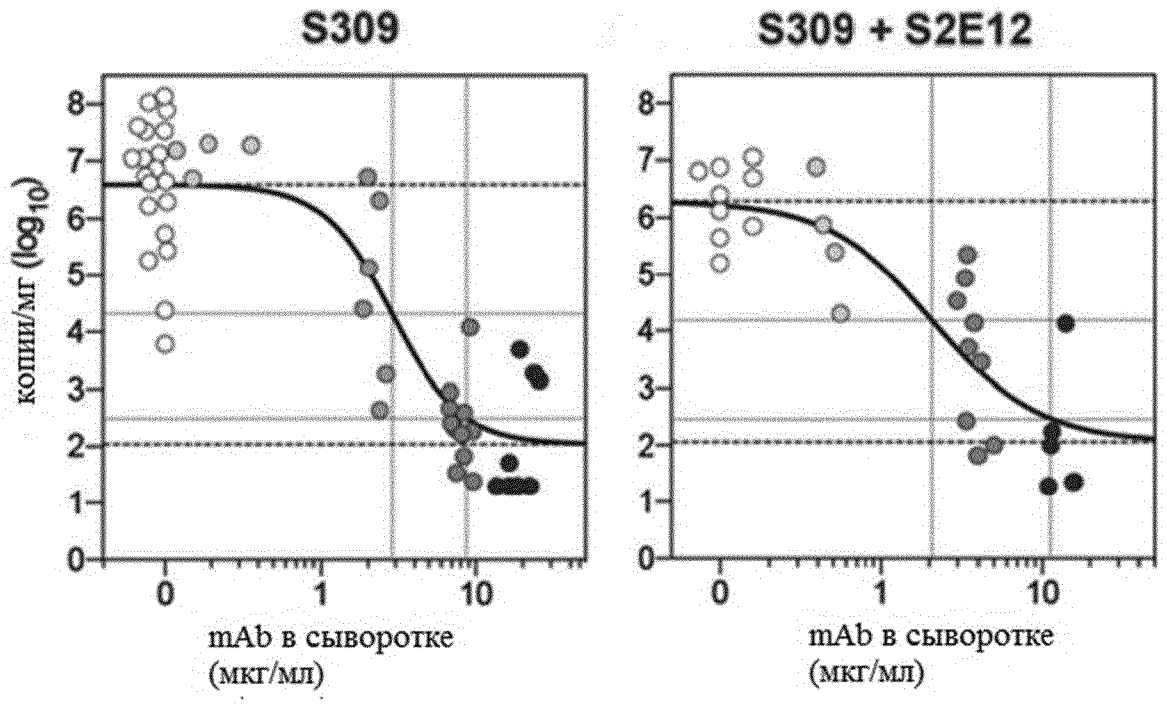
ФИГУРА 54


Связывание шипа
нормализованная MFI
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
10¹
HeLa
293T WT
Vero E6
Huh7
293T ACE2
MRC5-ACE2-TMPRSS2
A549-ACE2-TMPRSS2 клон 5
A549-ACE2-TMPRSS2 клон 10

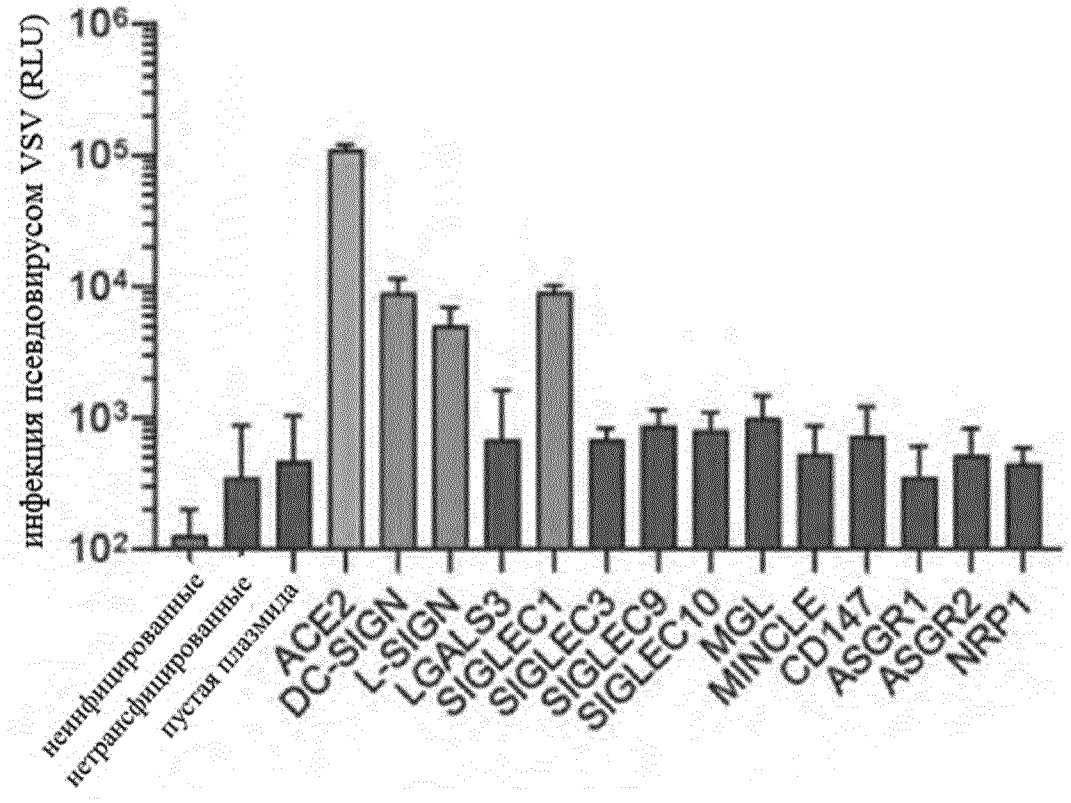
ФИГУРА 55


S309
S309 + S2E12
копии/мг (log10)
TCID50/мг (log10)
кумулятивный балл
C
0.1
0.4
1.5
4
0.6
2
мг/кг

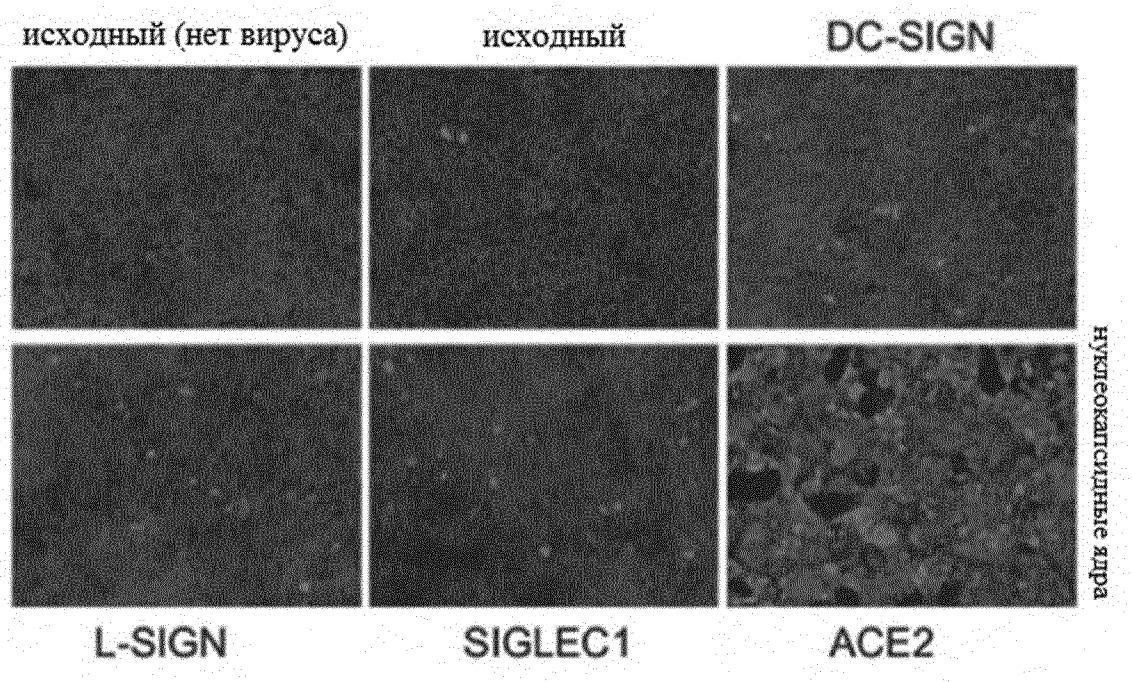
ФИГУРА 56А


S309
S309 + S2E12
копии/мг (log10)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
1
10
mAb в сыворотке
(мкг/мл)
mAb в сыворотке
(мкг/мл)

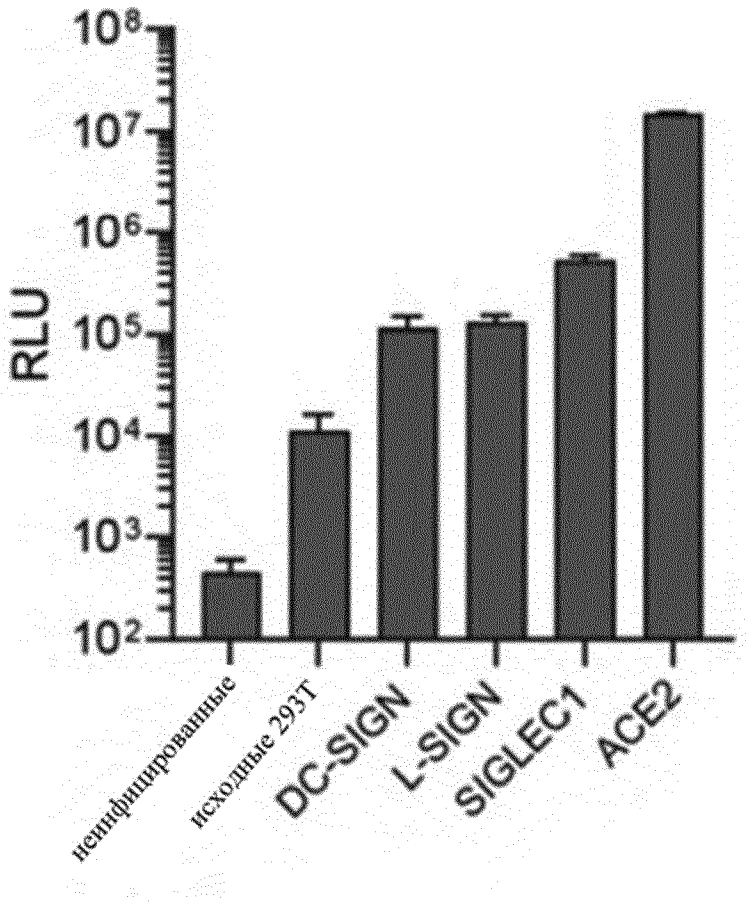
ФИГУРА 56B



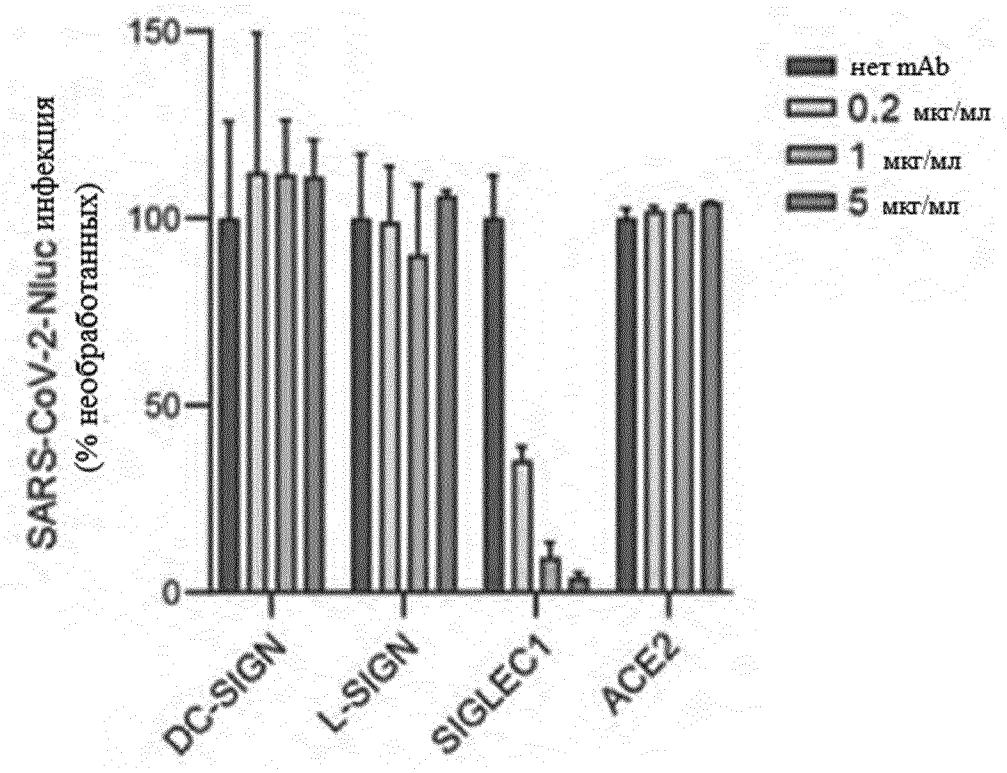
ФИГУРА 57



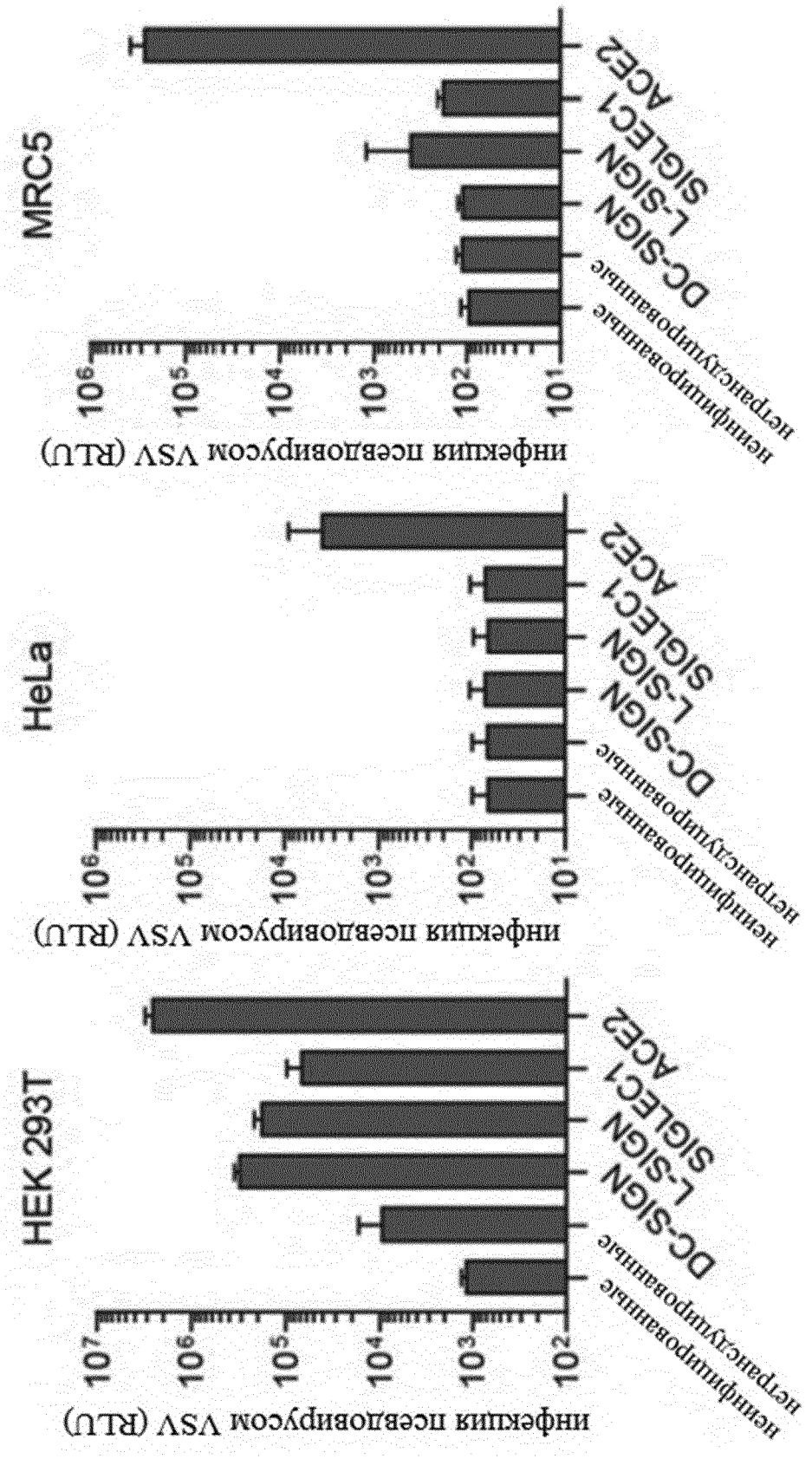
ФИГУРА 58



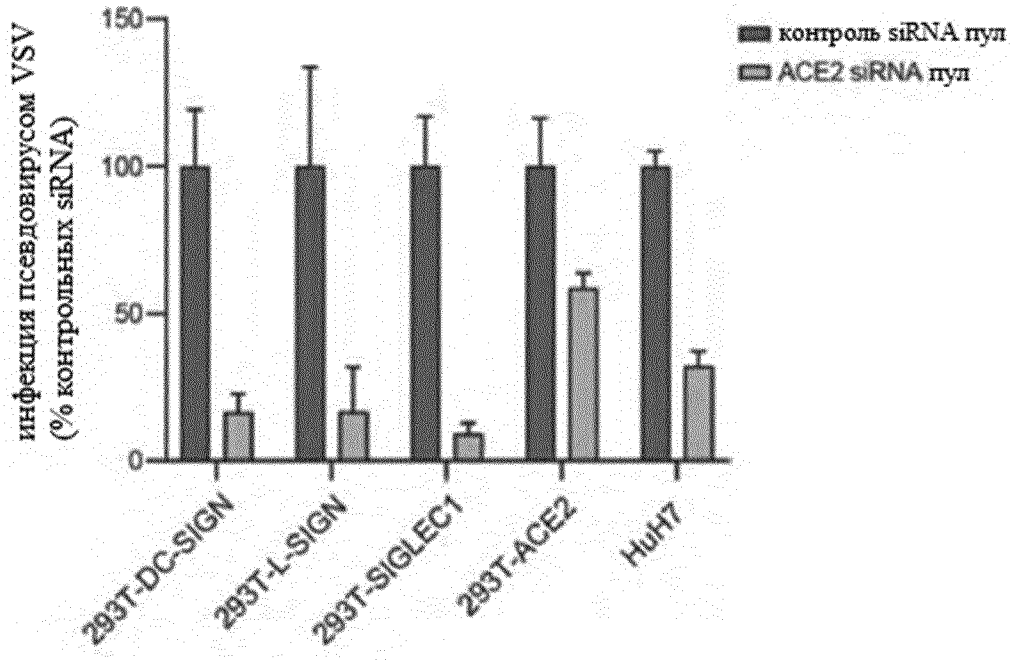
ФИГУРА 59



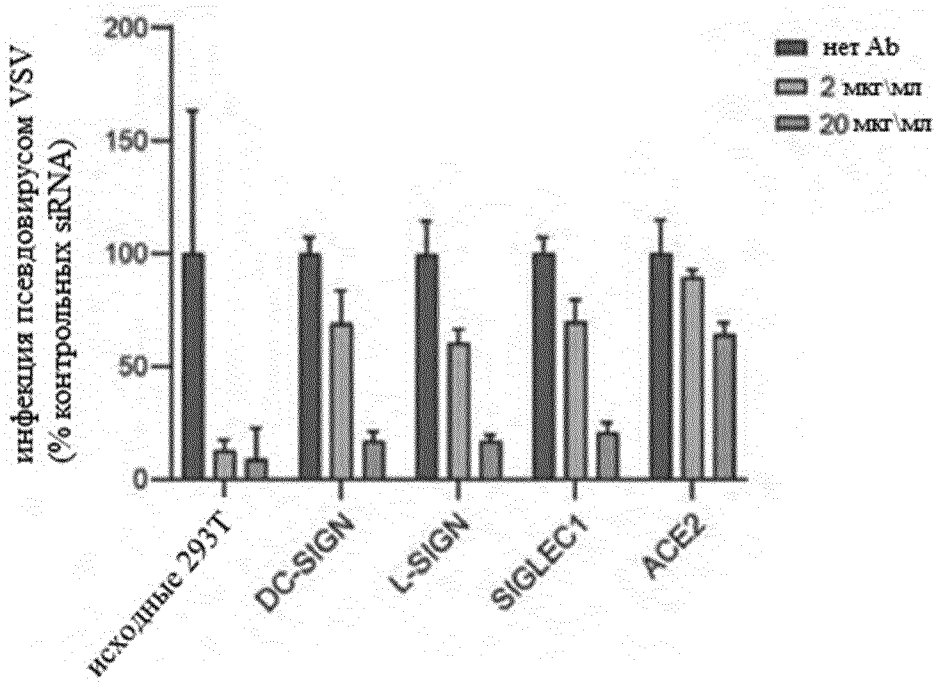
ФИГУРА 60


MRC5
HeLa
HEK 293T
инфекция псевдовирусом VSV (RLU)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
ACE2
SIGLEC1
L-SIGN
DC-SIGN
неинфицированные
нетрансдуцированные

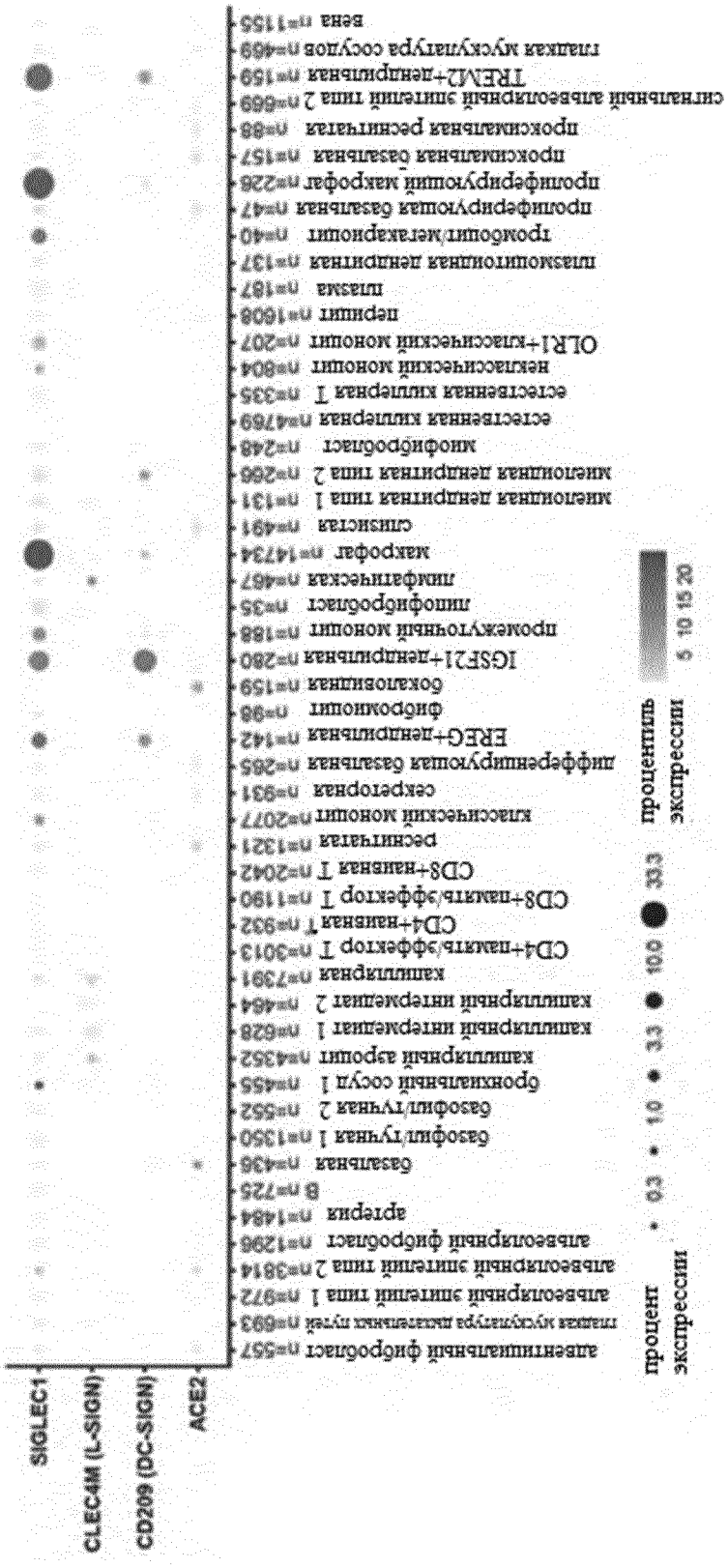
ФИГУРА 61



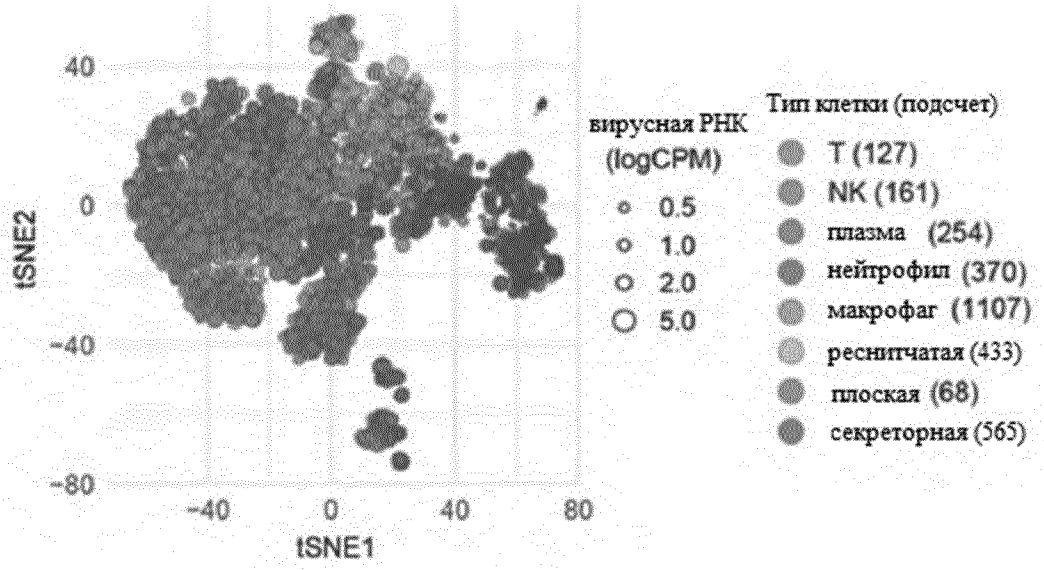
ФИГУРА 62



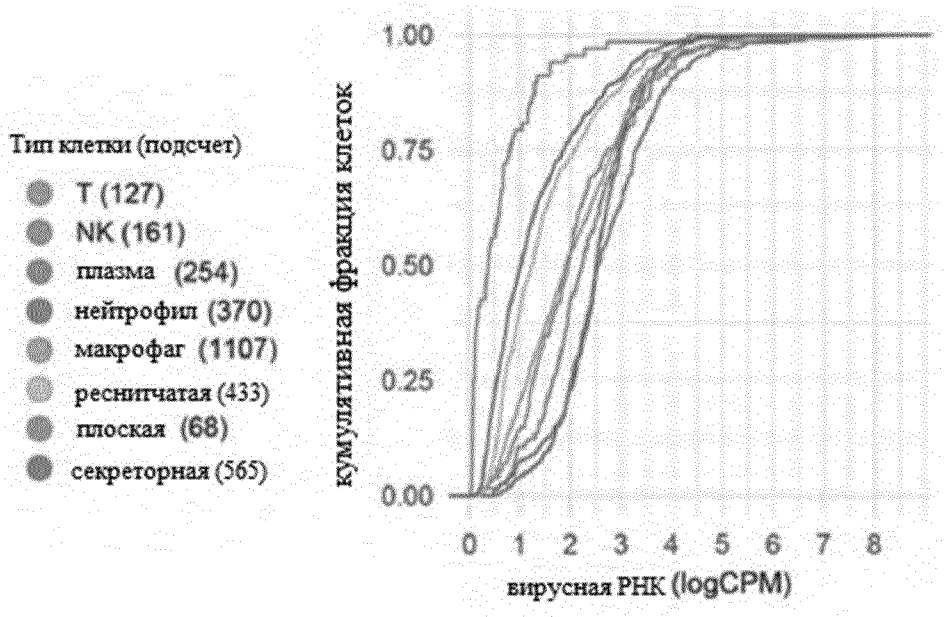
ФИГУРА 63


SIGLEC1
CLEC4M (L-SIGN)
CD209 (DC-SIGN)
ACE2
процент экспрессии
0.3 1.0 3.3 10.0 33.3
процентиль экспрессии
5 10 15 20
дивергентный дифференцировочный n=557
плазма мультиплет плазменных пулей n=693
альвеолярный эпителий типа 1 n=972
альвеолярный эпителий типа 2 n=3814
альвеолярный фибробласт n=1296
артерия n=1484
B n=725
базальная n=436
базофил/тучная 1 n=1350
базофил/тучная 2 n=552
бронхиальный сосуд 1 n=455
капиллярный аэроцит n=4352
капиллярный интермедиат 1 n=628
капиллярный интермедиат 2 n=464
капиллярная n=7391
CD4+память/эффектор T n=3013
CD4+наивная T n=932
CD8+память/эффектор T n=1190
CD8+наивная T n=2042
ретикулярная n=1321
клеточный моноцит n=2077
секреторная n=931
дифференцирующая базальная n=265
ERG+ленивительная n=142
фибромиоцит n=98
бокаловидная n=159
IGSF21+ленивительная n=280
промежуточный моноцит n=188
липофибробласт n=35
лимфатическая n=467
макрофаг n=14734
слизистая n=491
миелоидная дендритная тип 1 n=131
миелоидная дендритная тип 2 n=266
миофибробласт n=248
естественная киллерная n=4769
естественная киллерная T n=335
неклассический моноцит n=804
OLR1+классический моноцит n=207
перицит n=1608
плазма n=187
плазмоцитоидная дендритная n=137
тромбоцит/мегакариоцит n=40
пролиферирующая базальная n=47
пролиферирующий макрофаг n=226
проксимальная базальная n=157
проксимальная ретикулярная n=88
сигнальный альвеолярный эпителий типа 2 n=669
TREM2+ленивительная n=159
глазная мускулатура сосудов n=459
вена n=1155

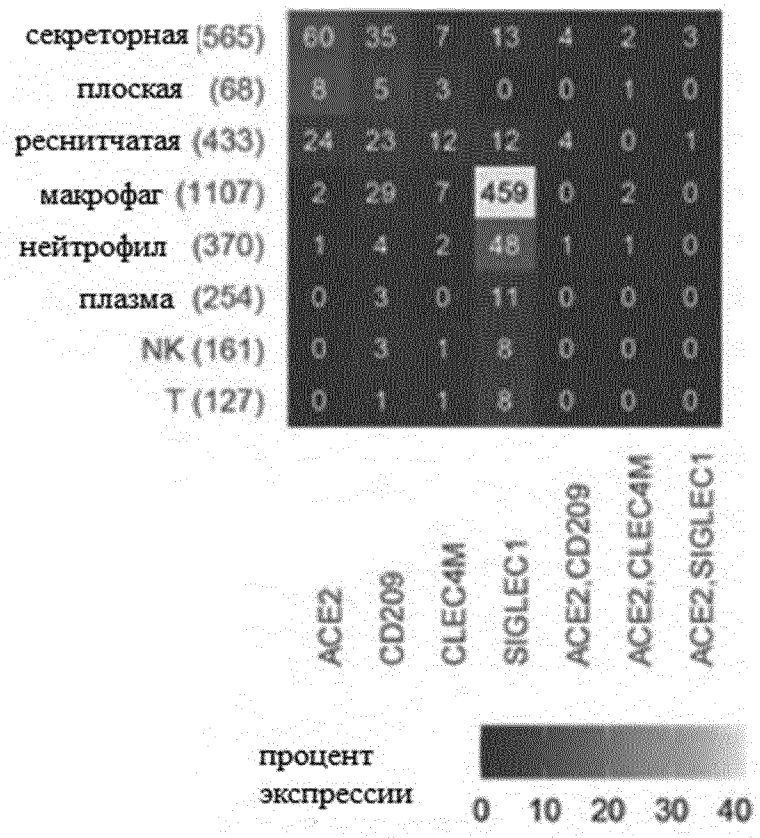
ФИГУРА 64



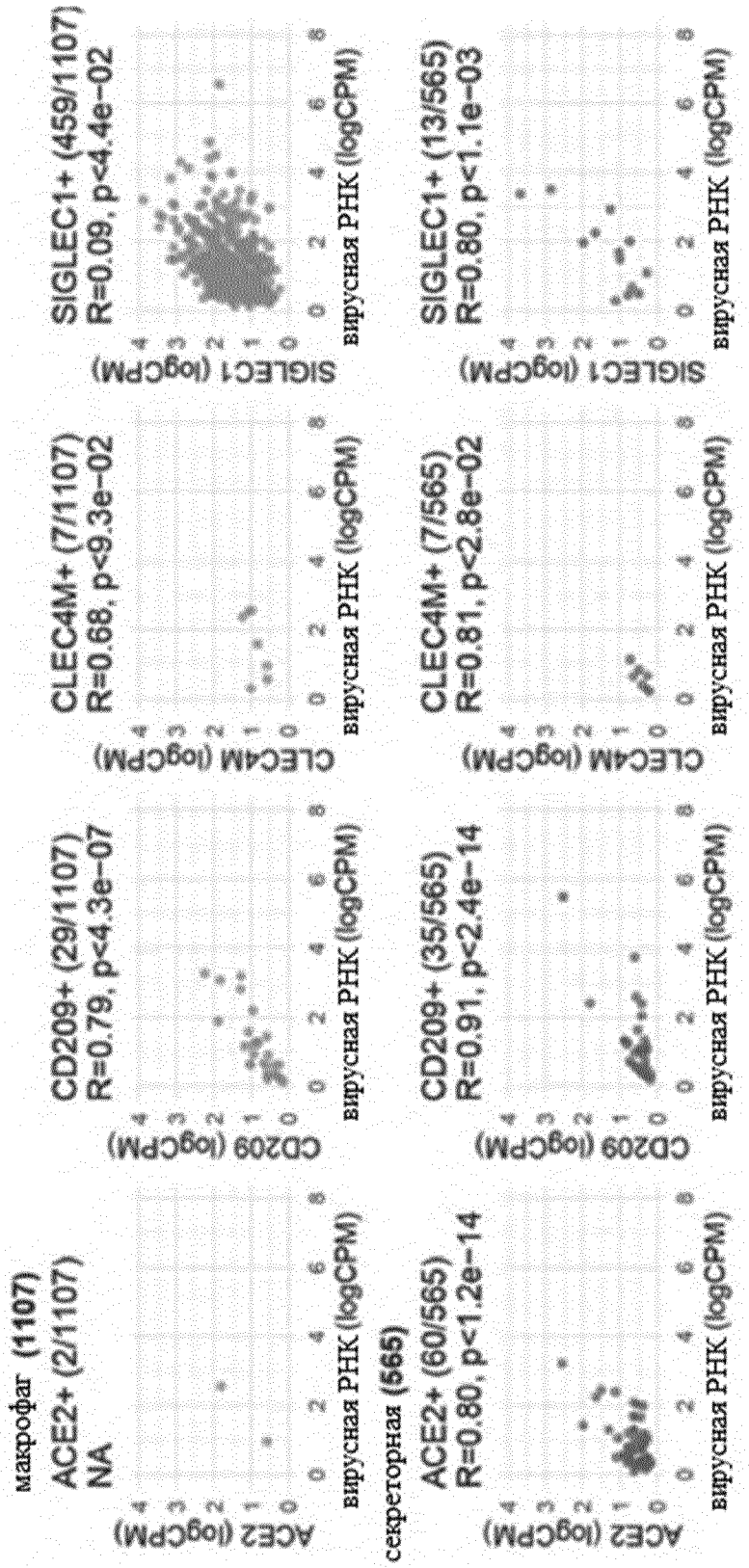
ФИГУРА 65



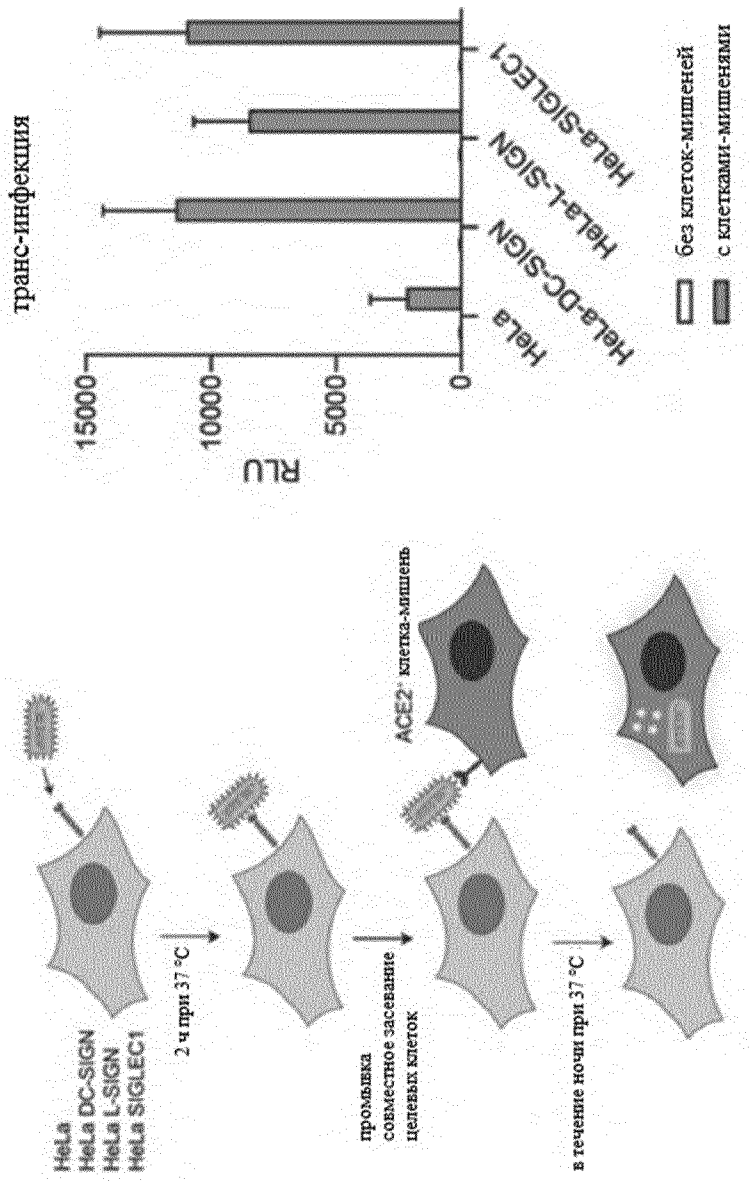
ФИГУРА 66


секреторная (565)
плоская (68)
реснитчатая (433)
макрофаг (1107)
нейтрофил (370)
плазма (254)
NK (161)
T (127)
60 35 7 13 4 2 3
8 5 3 0 0 1 0
24 23 12 12 4 0 1
2 29 7 459 0 2 0
1 4 2 48 1 1 0
0 3 0 11 0 0 0
0 3 1 8 0 0 0
0 1 1 8 0 0 0
ACE2
CD209
CLEC4M
SIGLEC1
ACE2,CD209
ACE2,CLEC4M
ACE2,SIGLEC1
процент экспрессии
0 10 20 30 40

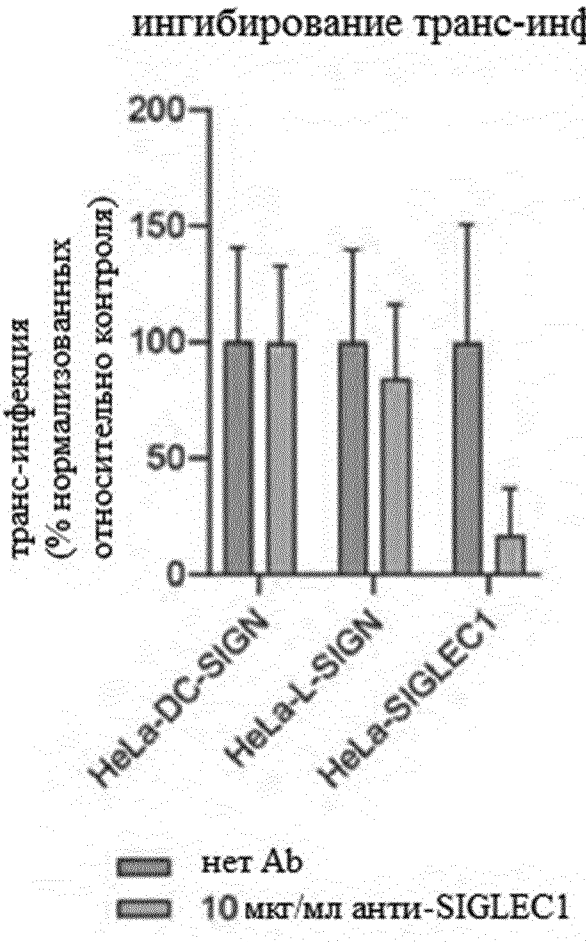
ФИГУРА 67


макрофаг (1107)
ACE2+ (2/1107)
NA
ACE2 (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
CD209+ (29/1107)
R=0.79, p<4.3e−07
CD209 (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
CLEC4M+ (7/1107)
R=0.68, p<9.3e−02
CLEC4M (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
SIGLEC1+ (459/1107)
R=0.09, p<4.4e−02
SIGLEC1 (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
секреторная (565)
ACE2+ (60/565)
R=0.80, p<1.2e−14
ACE2 (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
CD209+ (35/565)
R=0.91, p<2.4e−14
CD209 (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
CLEC4M+ (7/565)
R=0.81, p<2.8e−02
CLEC4M (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)
SIGLEC1+ (13/565)
R=0.80, p<1.1e−03
SIGLEC1 (logCPM)
вирусная РНК (logCPM)

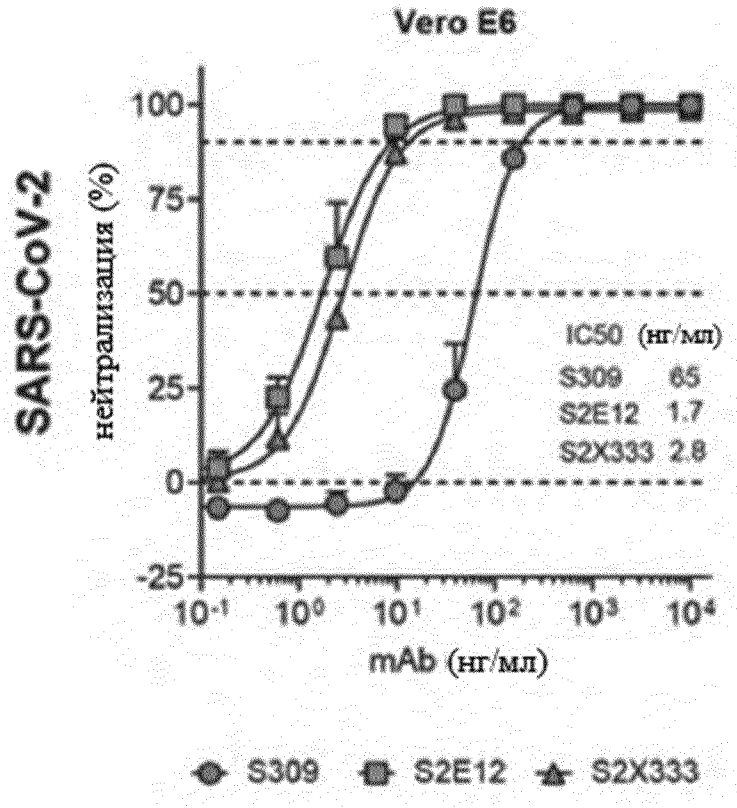
ФИГУРА 68


трансинфекция
RLU
15000
10000
5000
0
HeLa
HeLa-DC-SIGN
HeLa-L-SIGN
HeLa-SIGLEC1
без клеток-мишеней
с клетками-мишенями
HeLa
HeLa DC-SIGN
HeLa L-SIGN
HeLa SIGLEC1
2 ч при 37 °C
промывка
совместное засевание
целевых клеток
ACE2+ клетка-мишень
в течение ночи при 37 °C

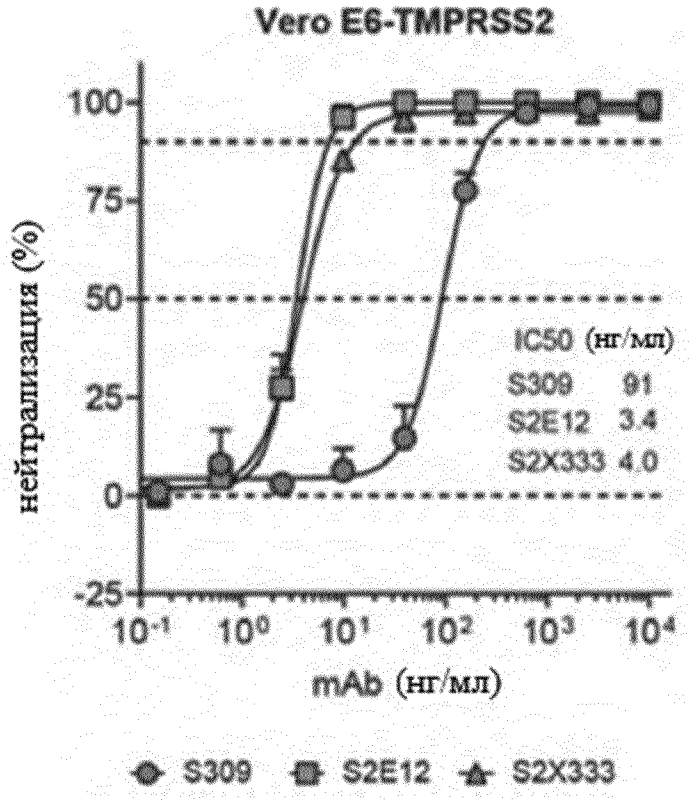
ФИГУРА 69


ингибирование транс-инфекции
транс-инфекция
(% нормализованных
относительно контроля)
200
150
100
50
0
HeLa-DC-SIGN
HeLa-L-SIGN
HeLa-SIGLEC1
нет Ab
10 мкг/мл анти-SIGLEC1

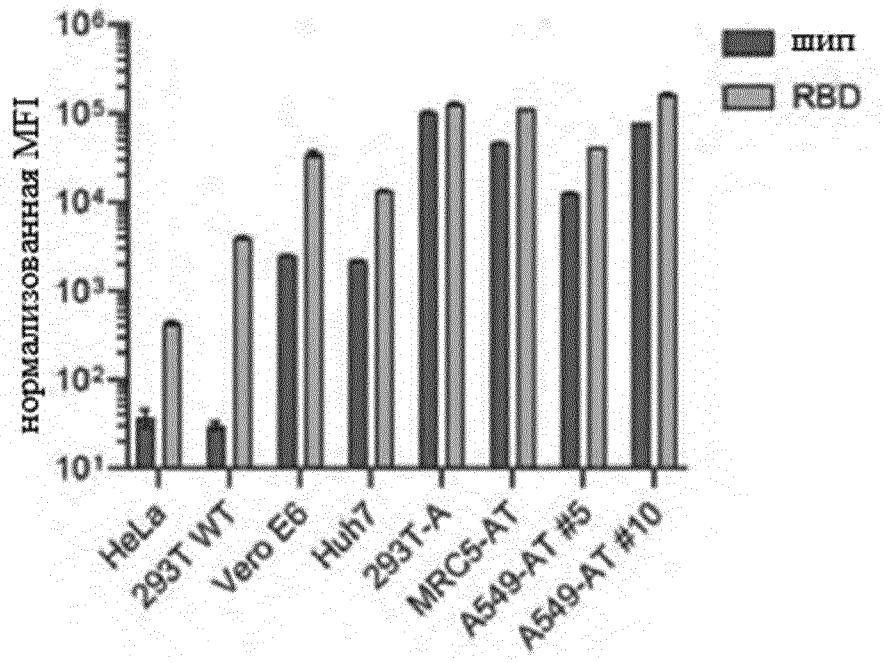
ФИГУРА 70


Vero E6
SARS-CoV-2
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
IC50 (нг/мл)
S309 65
S2E12 1.7
S2X333 2.8
10-1 100 101 102 103 104
mAb (нг/мл)
S309 S2E12 S2X333

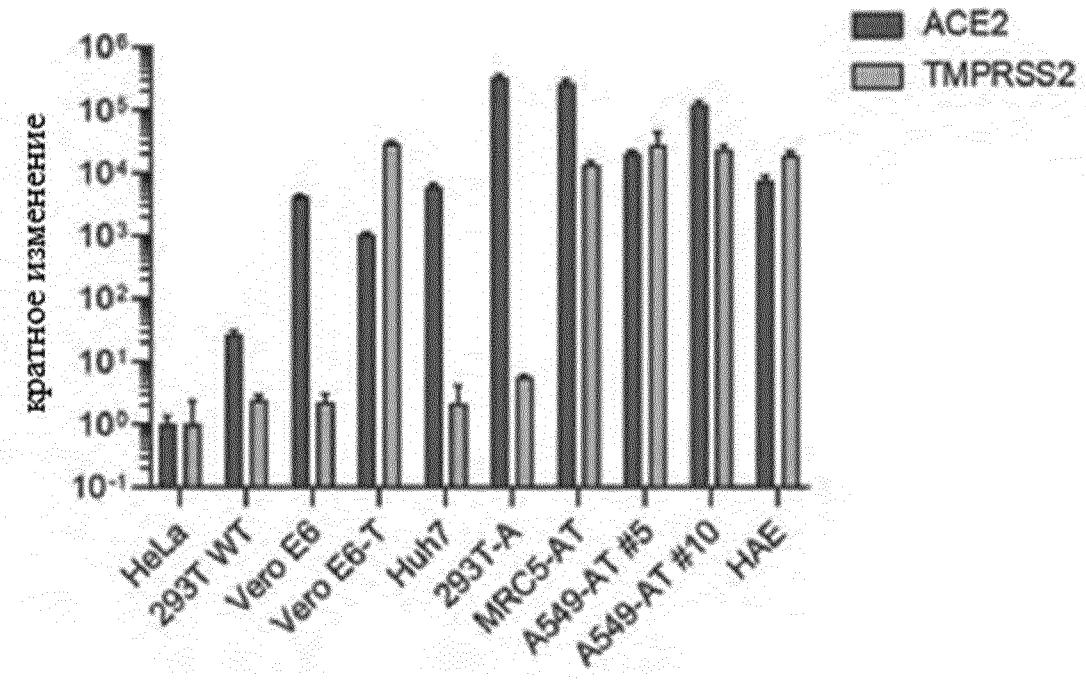
ФИГУРА 71


Vero E6-TMPRSS2
100
75
50
25
0
-25
нейтрализация (%)
IC50 (нг/мл)
S309 91
S2E12 3.4
S2X333 4.0
10-1 10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴
mAb (нг/мл)
S309 S2E12 S2X333

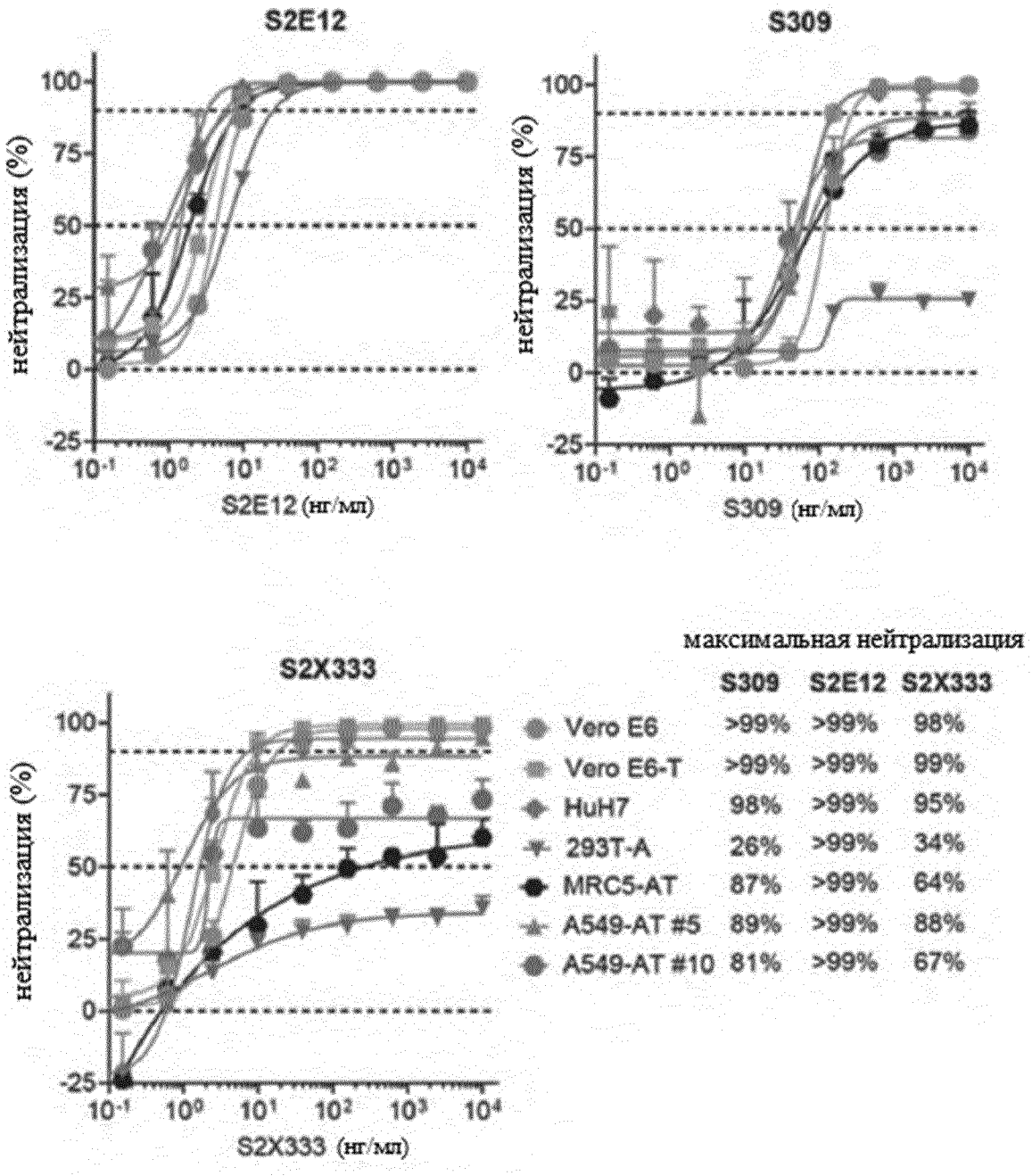
ФИГУРА 72


нормализованная MFI
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
шип
RBD
HeLa
293T WT
Vero E6
Huh7
293T-A
MRC5-AT
A549-AT #5
A549-AT #10

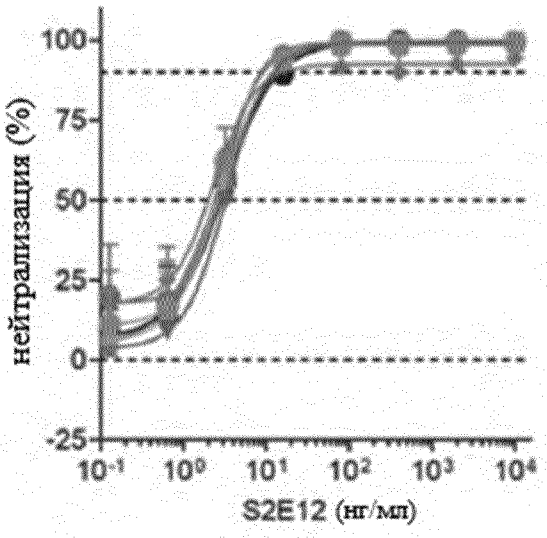
ФИГУРА 73

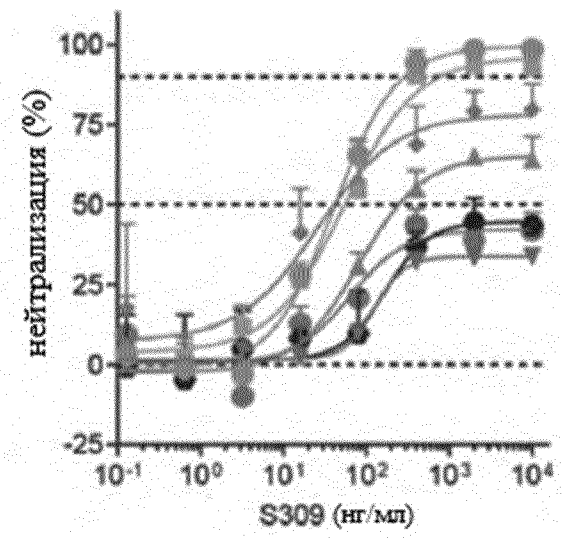

ACE2
TMPRSS2
кратное изменение
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
10¹
10⁰
10⁻¹
HeLa
293T WT
Vero E6
Vero E6-T
Huh7
293T-A
MRC5-AT
A549-AT #5
A549-AT #10
HAE

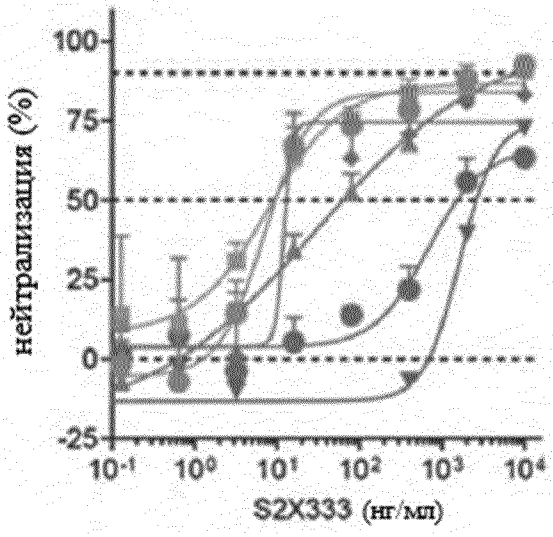
ФИГУРА 74


S2E12
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-1 10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴
S2E12 (нг/мл)
S309
нейтрализация (%)
S309 (нг/мл)
S2X333
нейтрализация (%)
S2X333 (нг/мл)
максимальная нейтрализация
S309 S2E12 S2X333
Vero E6 >99% >99% 98%
Vero E6-T >99% >99% 99%
HuH7 98% >99% 95%
293T-A 26% >99% 34%
MRC5-AT 87% >99% 64%
A549-AT #5 89% >99% 88%
A549-AT #10 81% >99% 67%

ФИГУРА 75



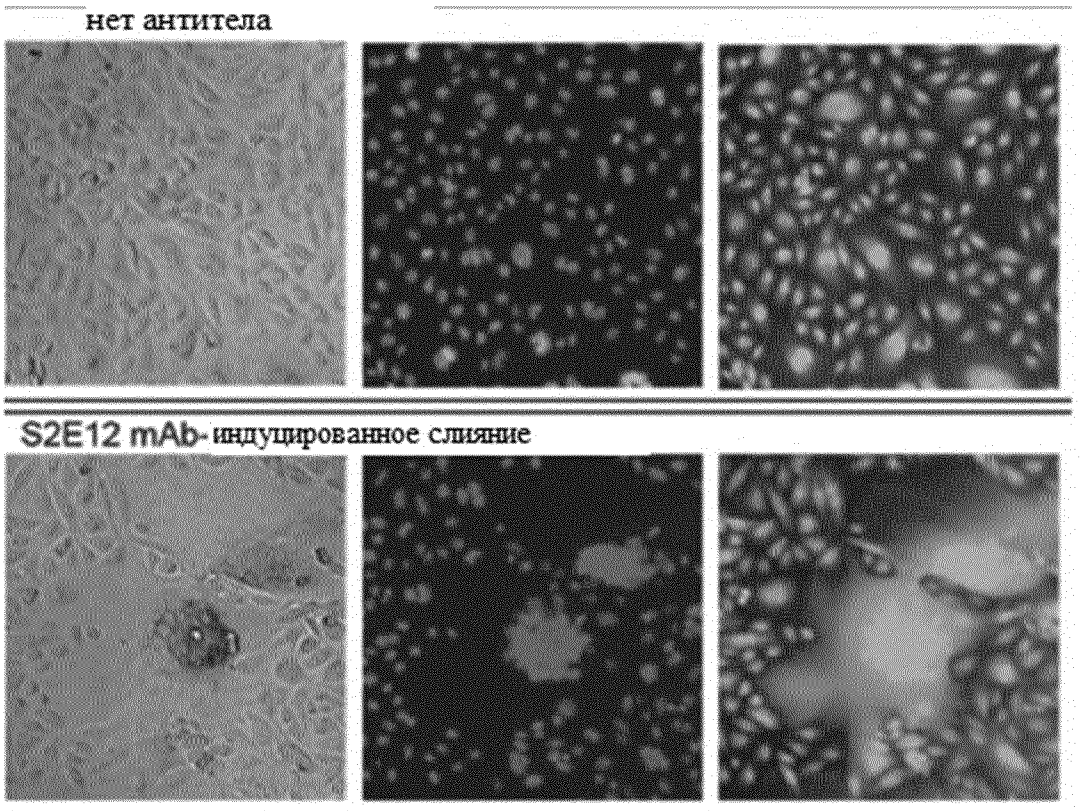




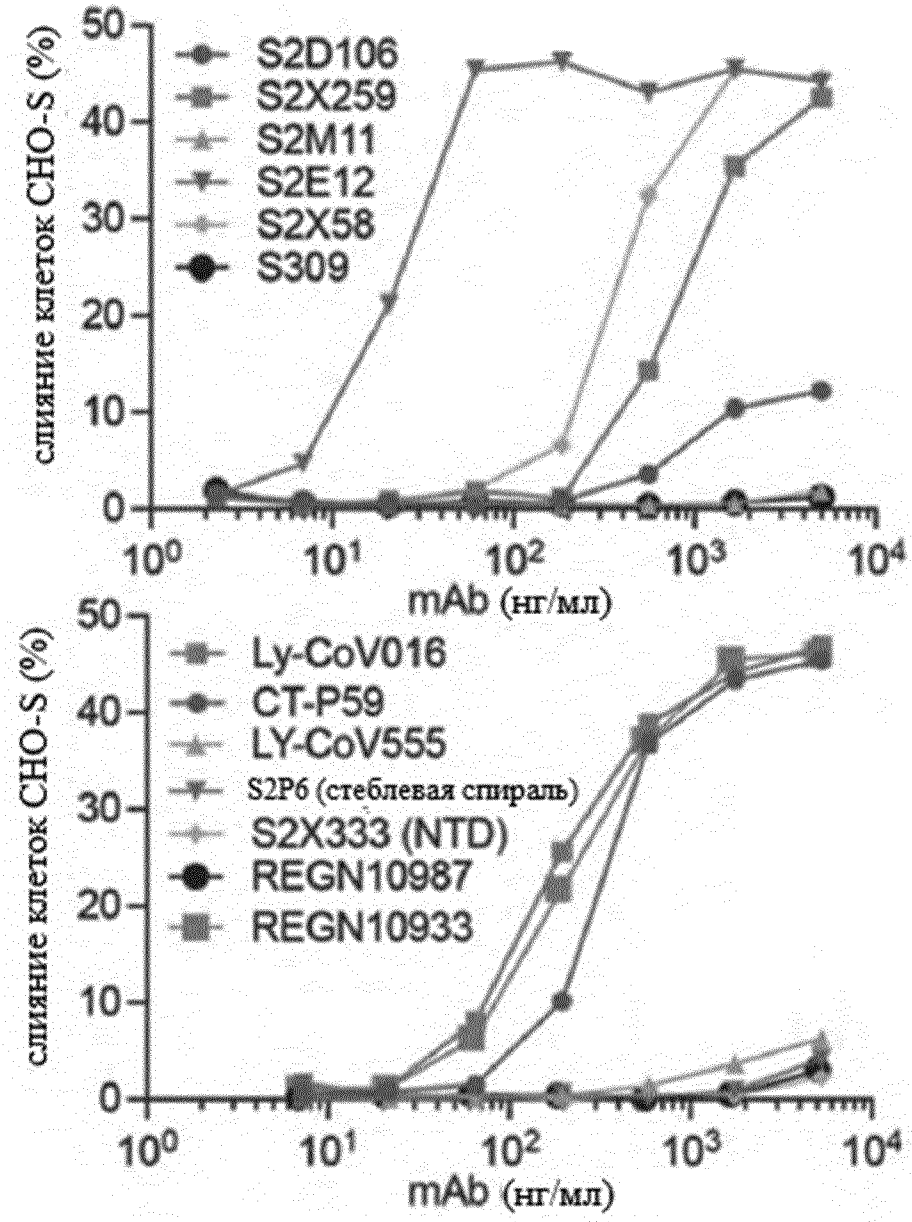
максимальная нейтрализация

	S309	S2E12	S2X333
Vero E6	>99%	>99%	84%
Vero E6-T	96%	>99%	87%
HuH7	78%	93%	75%
293T-A	34%	>99%	75%
MRC5-AT	45%	>99%	n/a
A549-AT #5	65%	>99%	99%
A549-AT #10	42%	>99%	66%

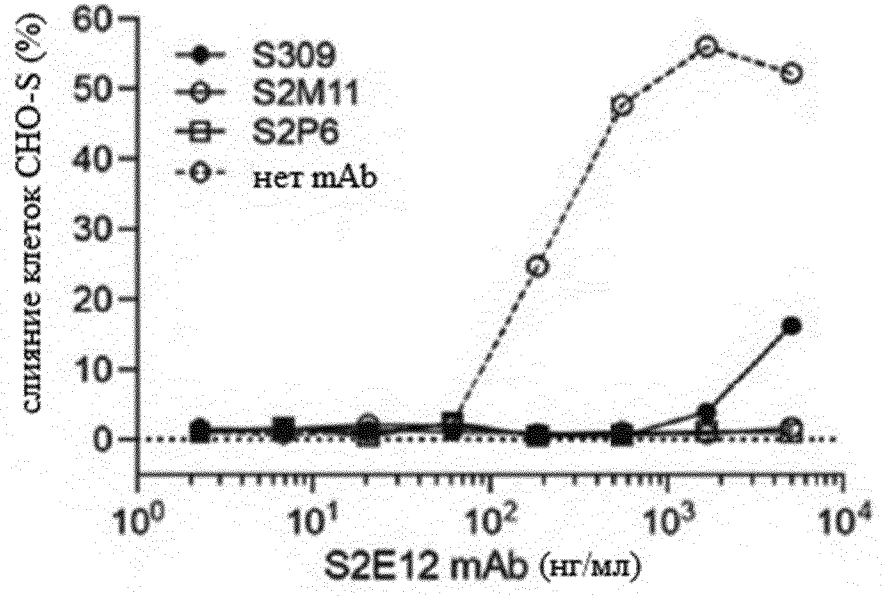
ФИГУРА 76



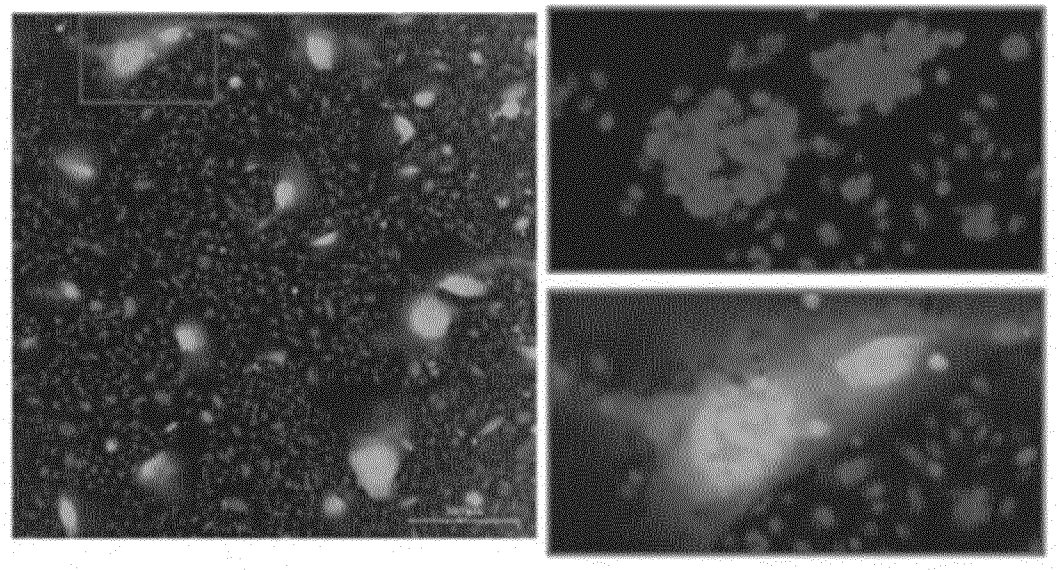
ФИГУРА 77


слияние клеток CHO-S (%)
50
40
30
20
10
0
S2D106
S2X259
S2M11
S2E12
S2X58
S309
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
mAb (нг/мл)
слияние клеток CHO-S (%)
Ly-CoV016
CT-P59
LY-CoV555
S2P6 (стеблевая спираль)
S2X333 (NTD)
REGN10987
REGN10933
mAb (нг/мл)

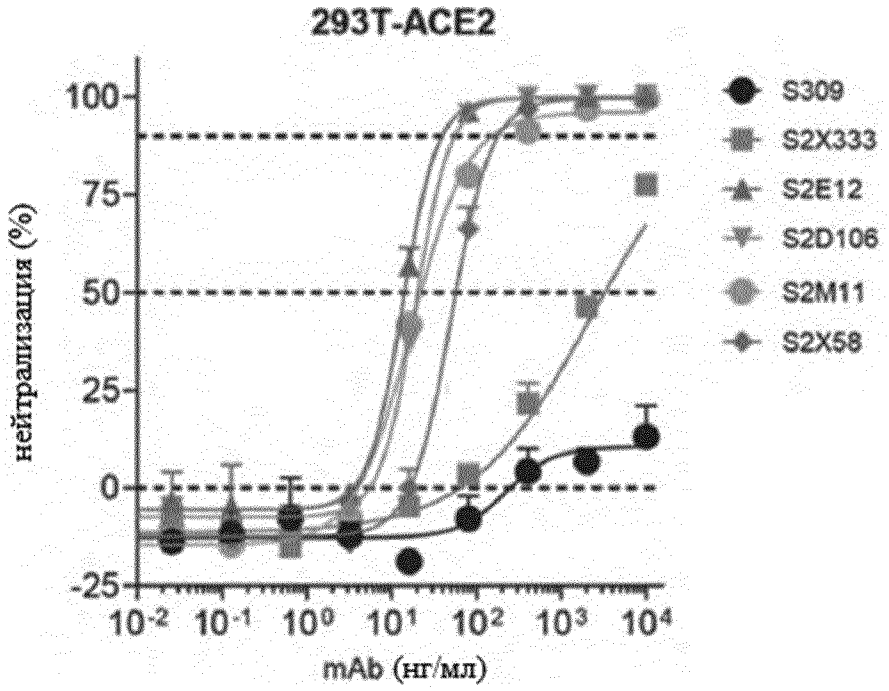
ФИГУРА 78


слияние клеток CHO-S (%)
60
50
40
30
20
10
0
S309
S2M11
S2P6
нет mAb
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
S2E12 mAb (нг/мл)

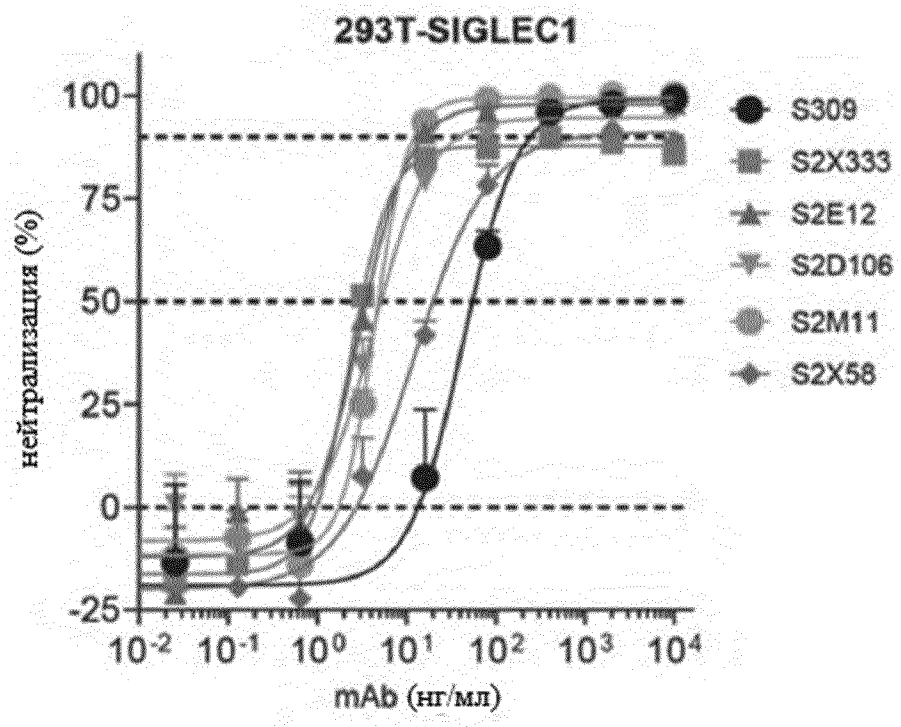
ФИГУРА 79



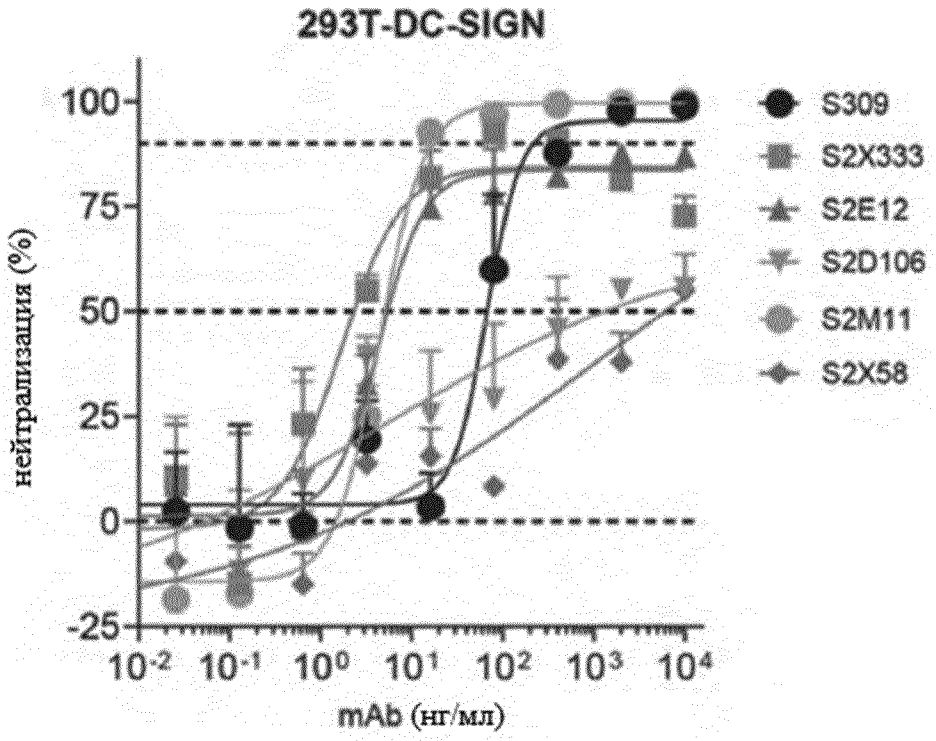
ФИГУРА 80



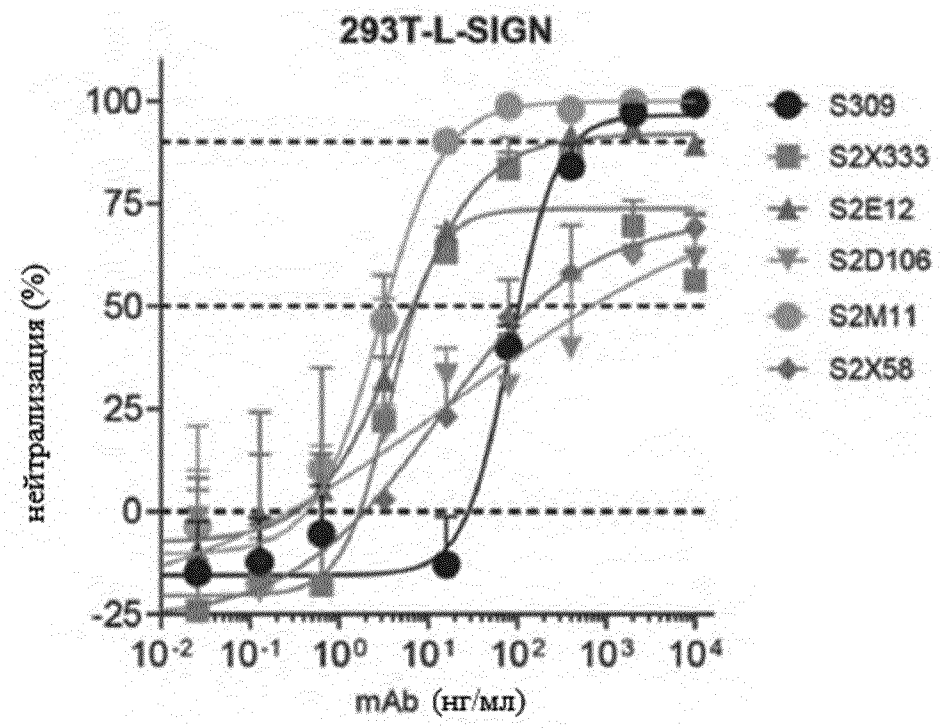
ФИГУРА 81



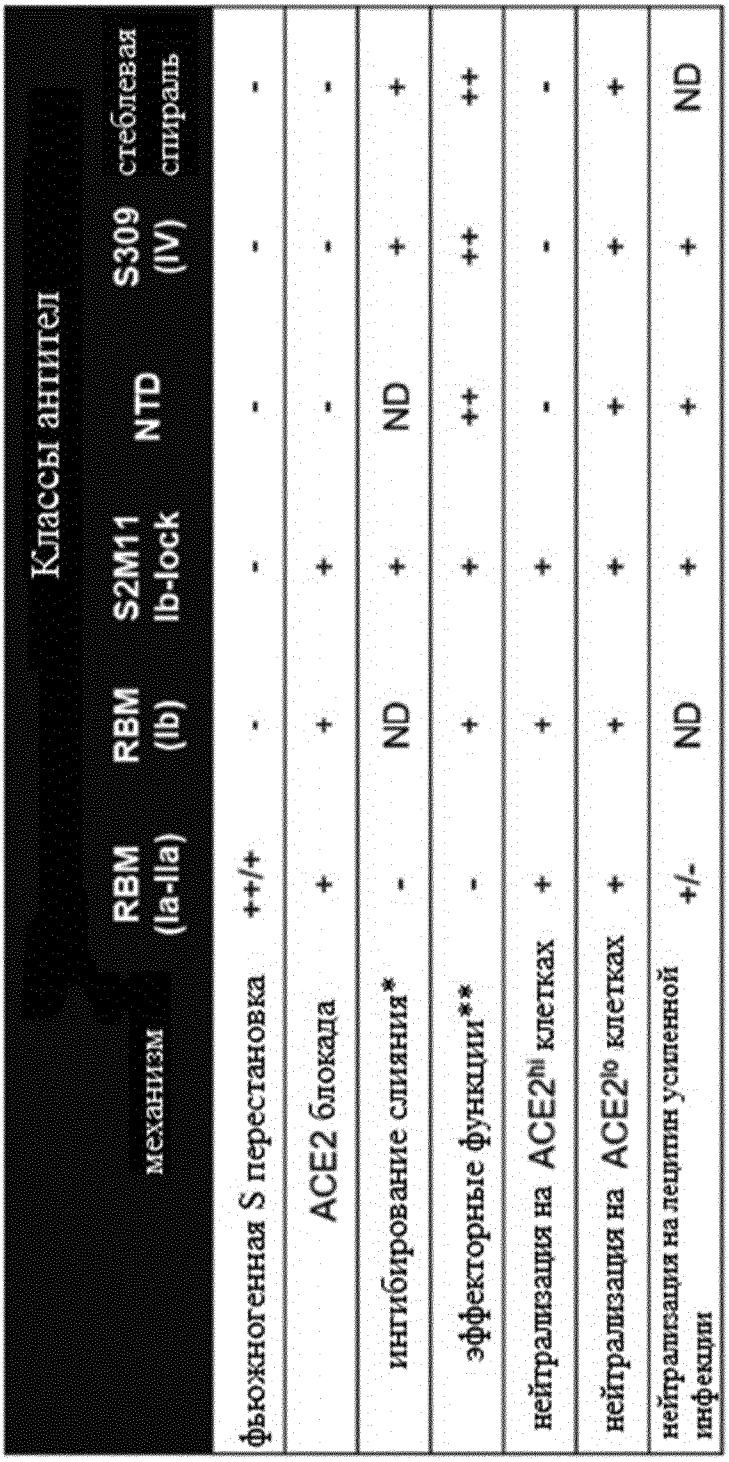
ФИГУРА 82



ФИГУРА 83

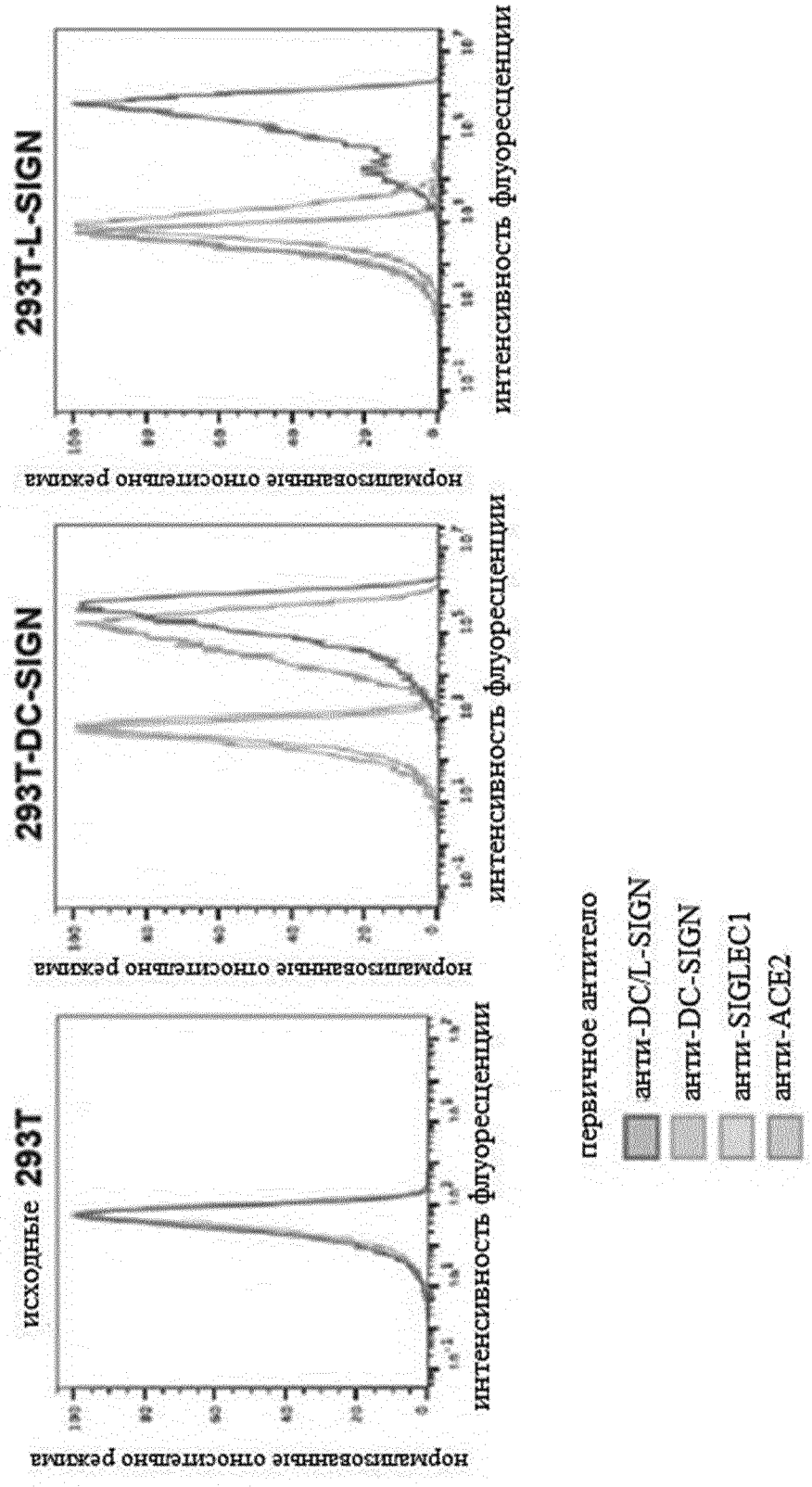


ФИГУРА 84

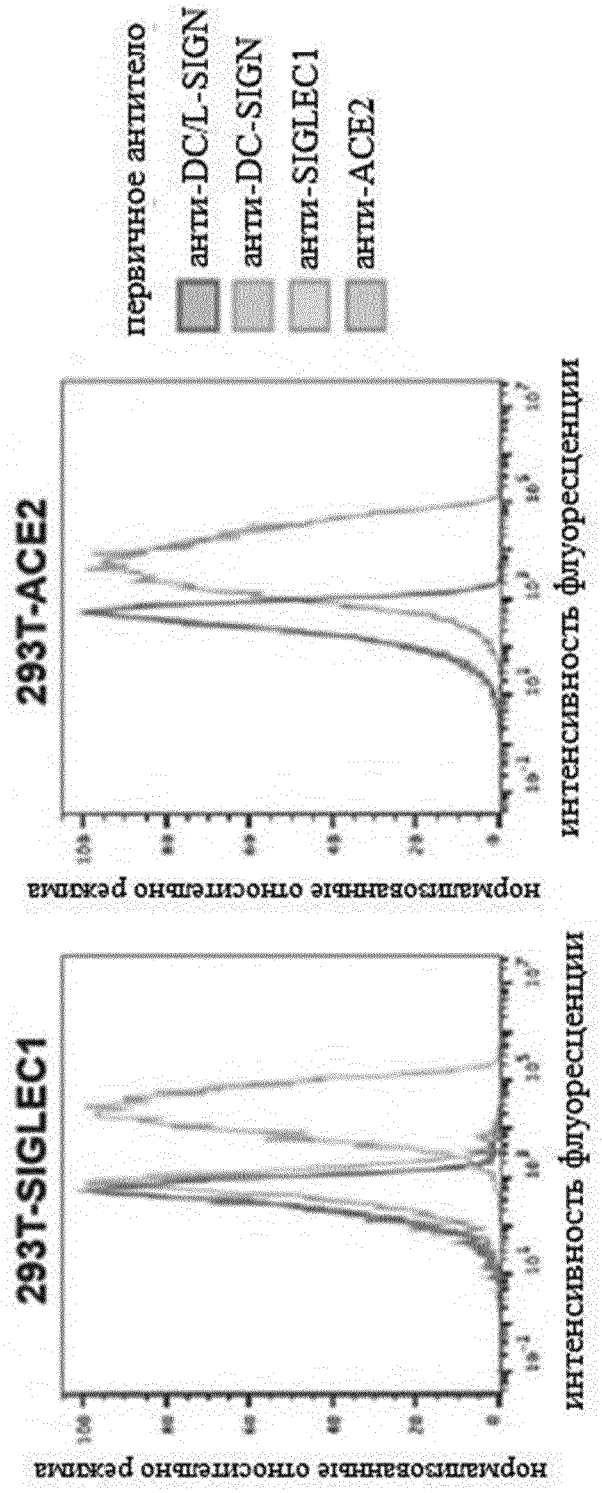


механизм	Классы антител					
	RBM (Ia-IIa)	RBM (Ib)	S2M11 Ib-lock	NTD	S309 (IV)	стеблевая спираль
фьюжногенная S перестановка	++/+	-	-	-	-	-
ACE2 блокада	+	+	+	-	-	-
ингибирование слияния*	-	ND	+	ND	+	+
эффекторные функции**	-	+	+	++	++	++
нейтрализация на $ACE2^{hi}$ клетках	+	+	+	-	-	-
нейтрализация на $ACE2^{lo}$ клетках	+	+	+	+	+	+
нейтрализация на лецитин усиленной инфекции	+/-	ND	+	+	+	ND

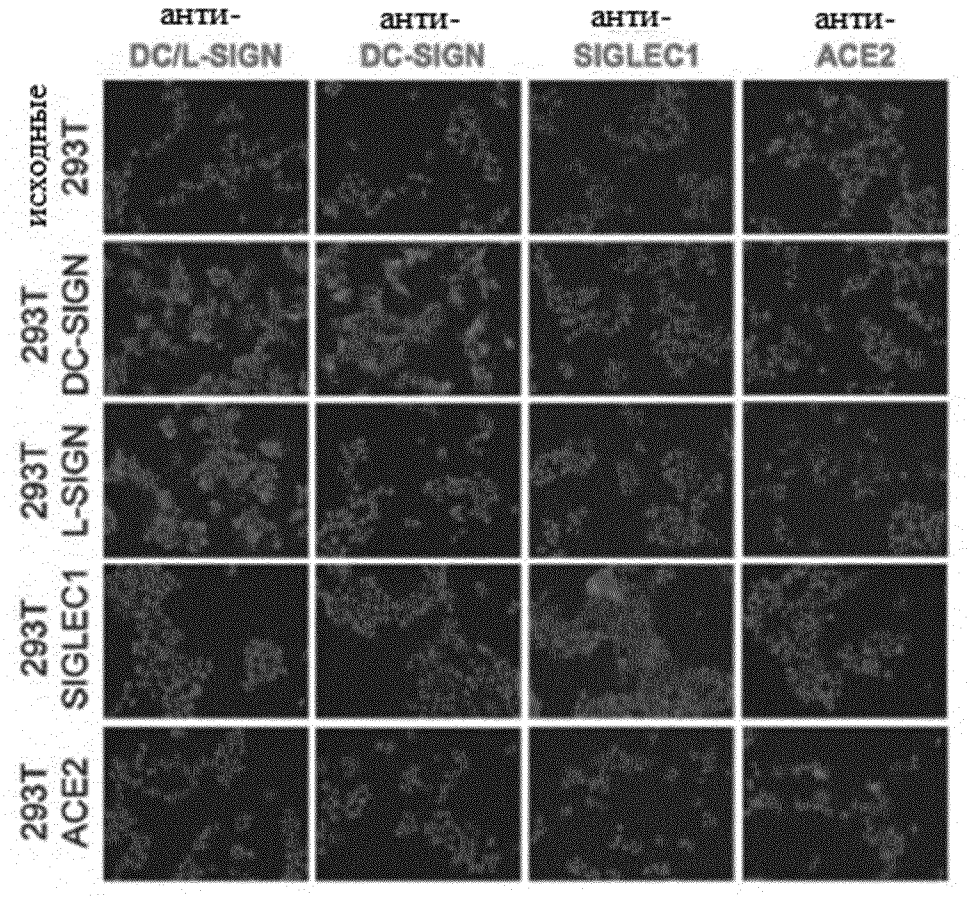
ФИГУРА 85


исходные 293T
293T-DC-SIGN
293T-L-SIGN
нормализованные относительно режима
интенсивность флуоресценции
первичное антитело
анти-DC/L-SIGN
анти-DC-SIGN
анти-SIGLEC1
анти-ACE2

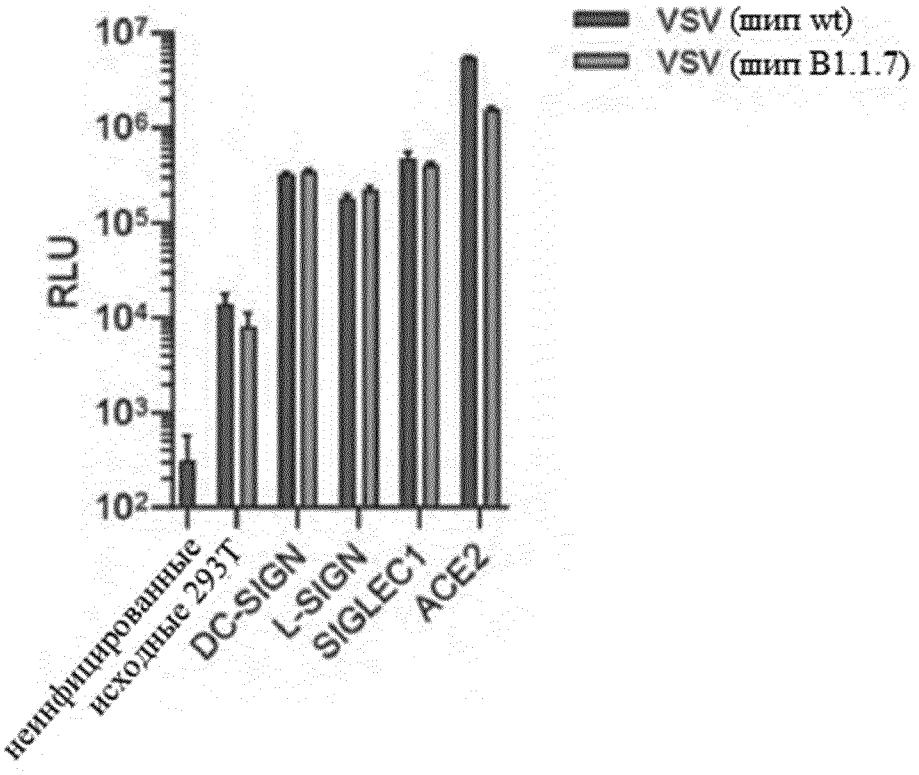
ФИГУРА 86



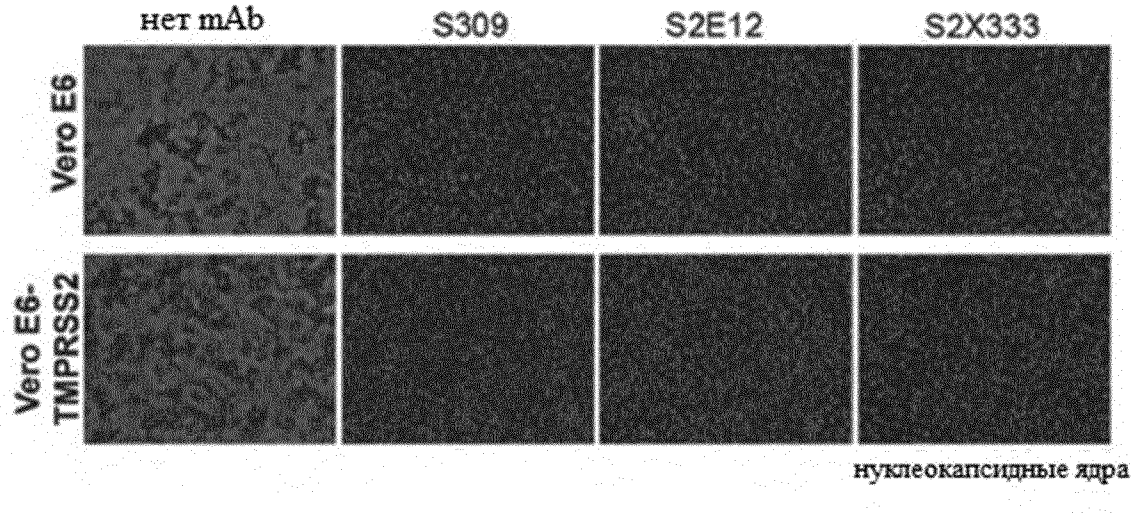
ФИГУРА 86(продолжение)


анти-
DC/L-SIGN
анти-
DC-SIGN
анти-
SIGLEC1
анти-
ACE2
исходные 293T
293T DC-SIGN
293T L-SIGN
293T SIGLEC1
293T ACE2

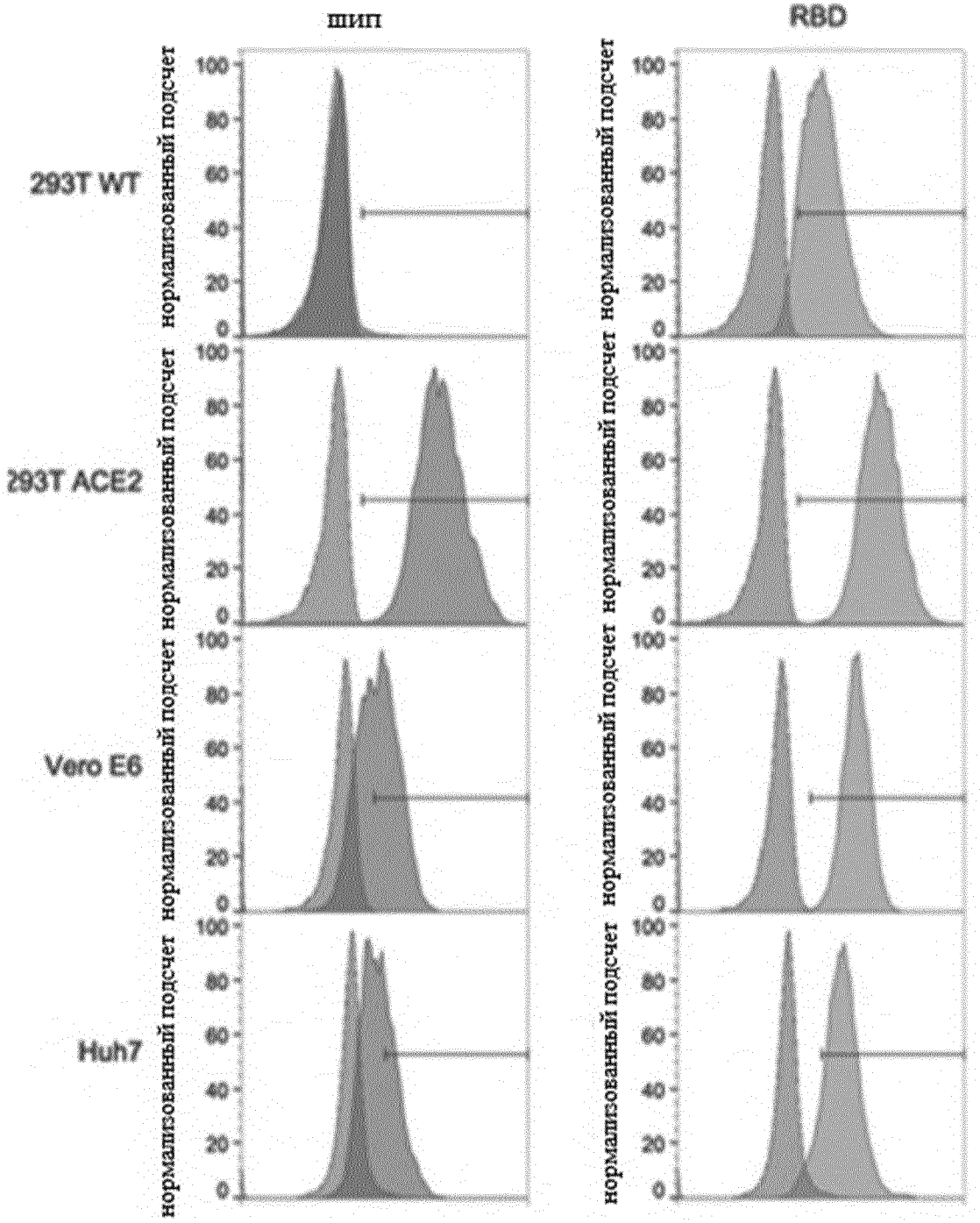
ФИГУРА 87


VSV (шип wt)
VSV (шип B1.1.7)
RLU
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
неинфицированные исходные 293T
DC-SIGN
L-SIGN
SIGLEC1
ACE2

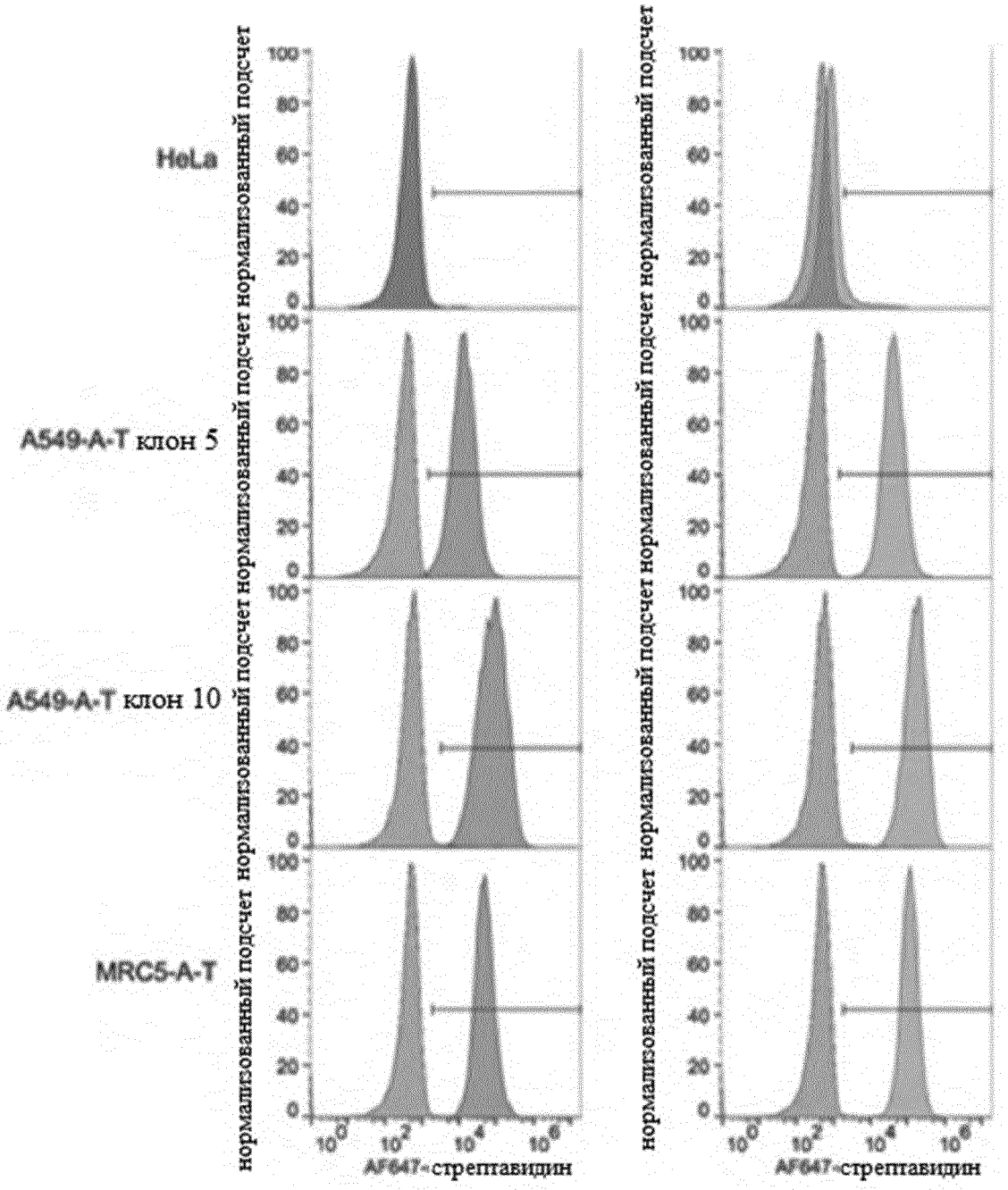
ФИГУРА 88


нет mAb
S309
S2E12
S2X333
Vero E6
Vero E6-TMPRSS2
нуклеокапсидные ядра

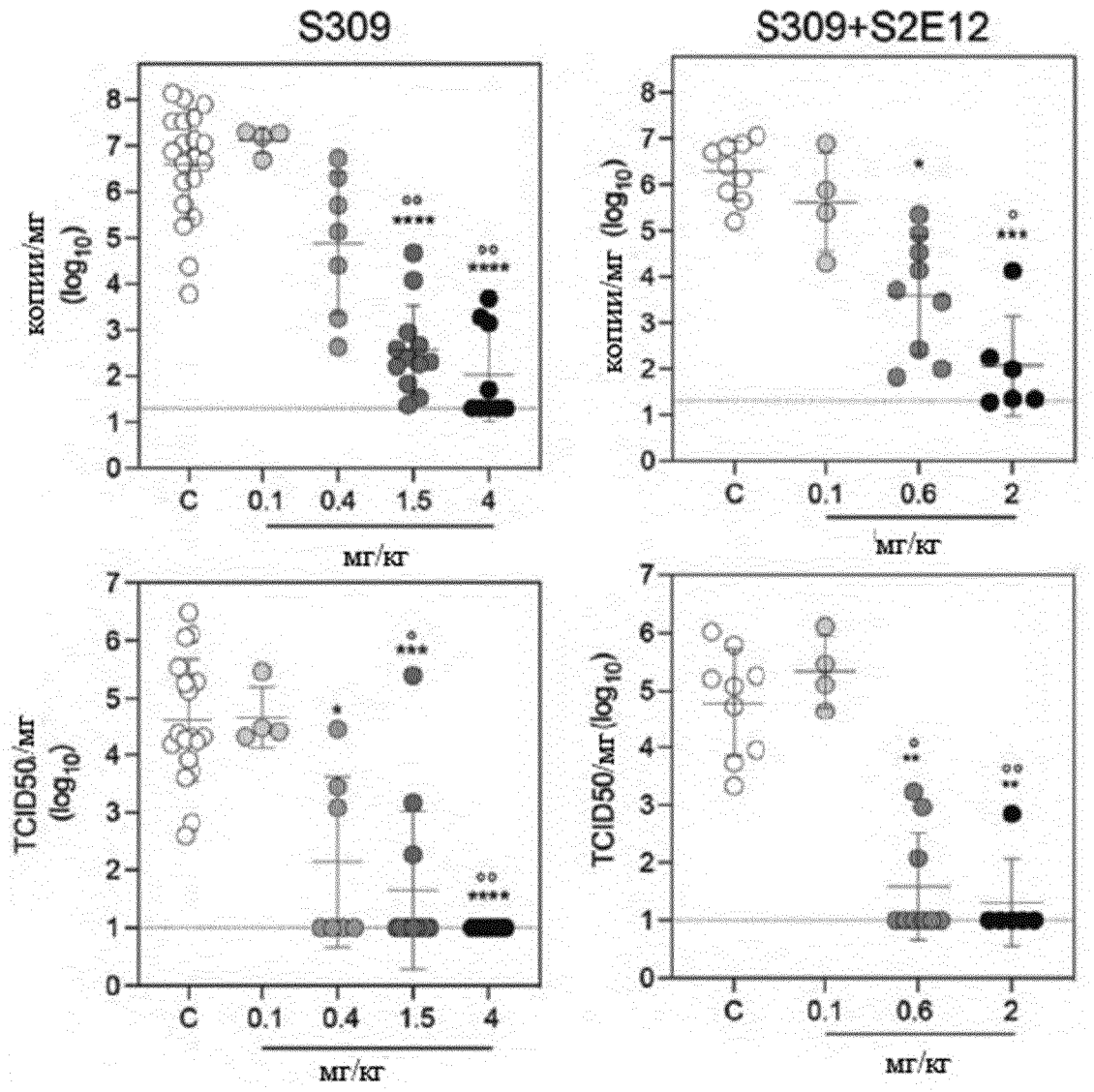
ФИГУРА 89


шип
RBD
293T WT
293T ACE2
Vero E6
Huh7
нормализованный подсчет
0
20
40
60
80
100

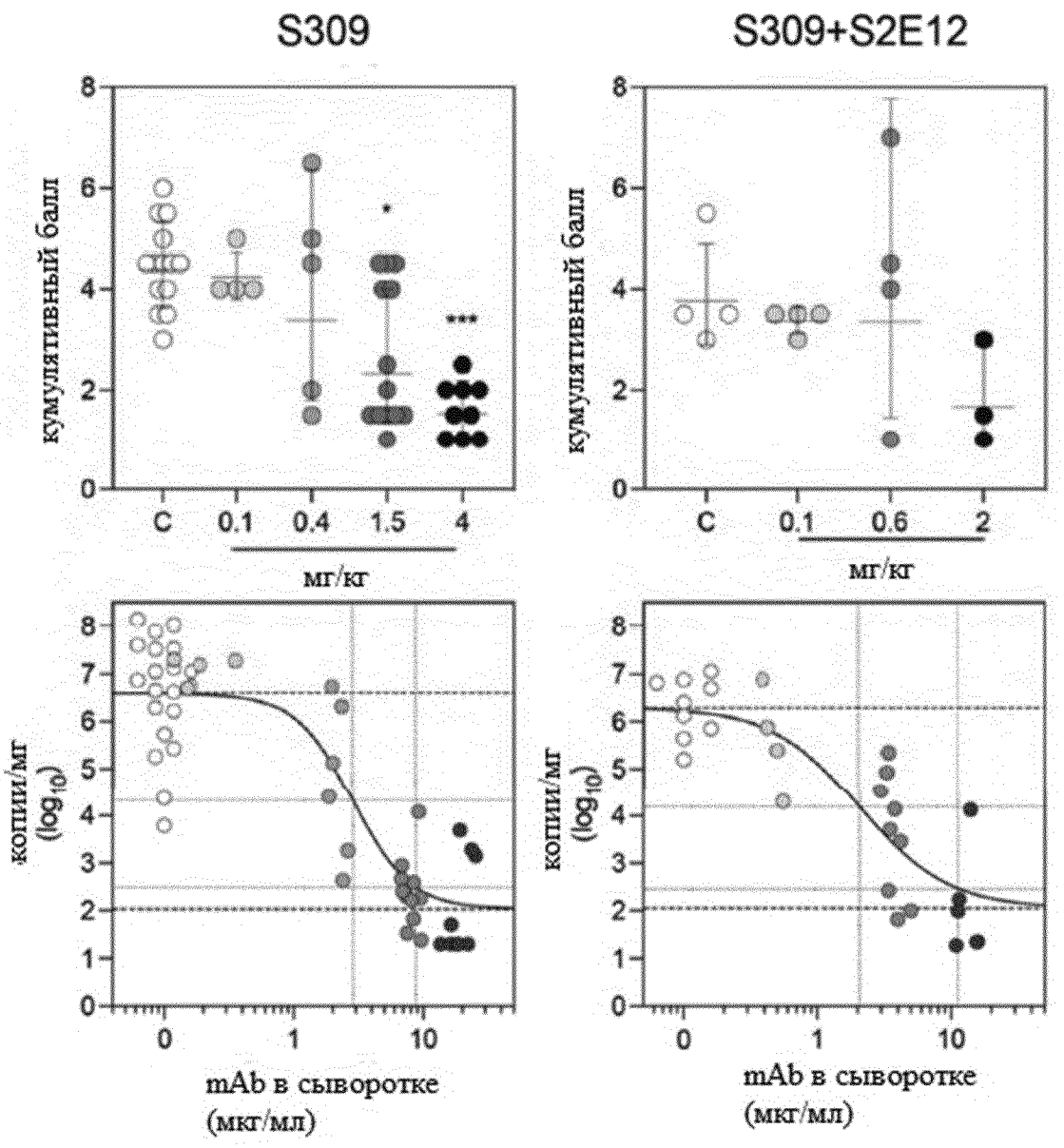
ФИГУРА 90


HeLa
A549-A-T клон 5
A549-A-T клон 10
MRC5-A-T
нормализованный подсчет
AF647-стрептавидин

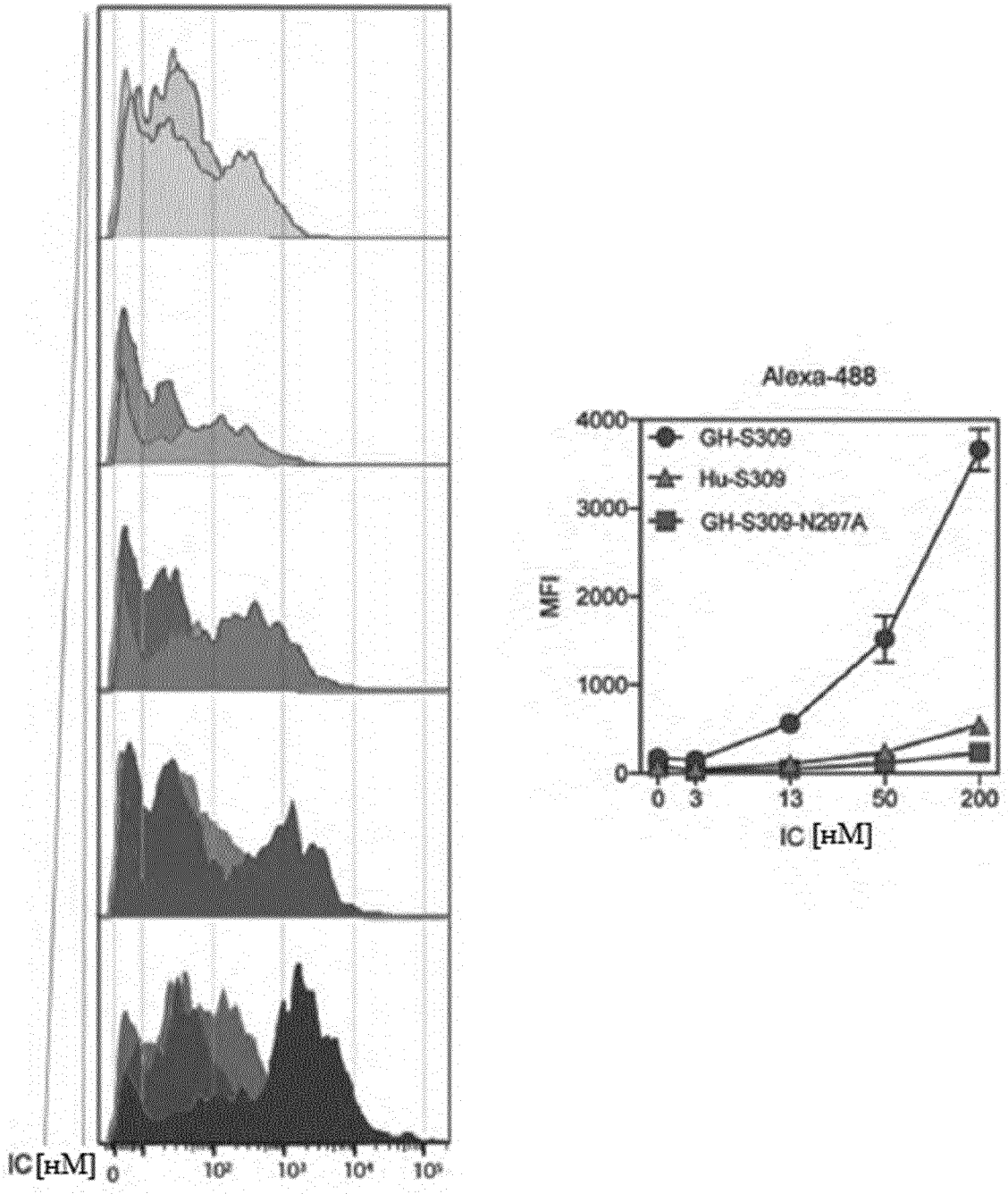
ФИГУРА 91


S309
S309+S2E12
копии/мг (log10)
TCID50/мг (log10)
C
0.1
0.4
1.5
4
0.6
2
мг/кг

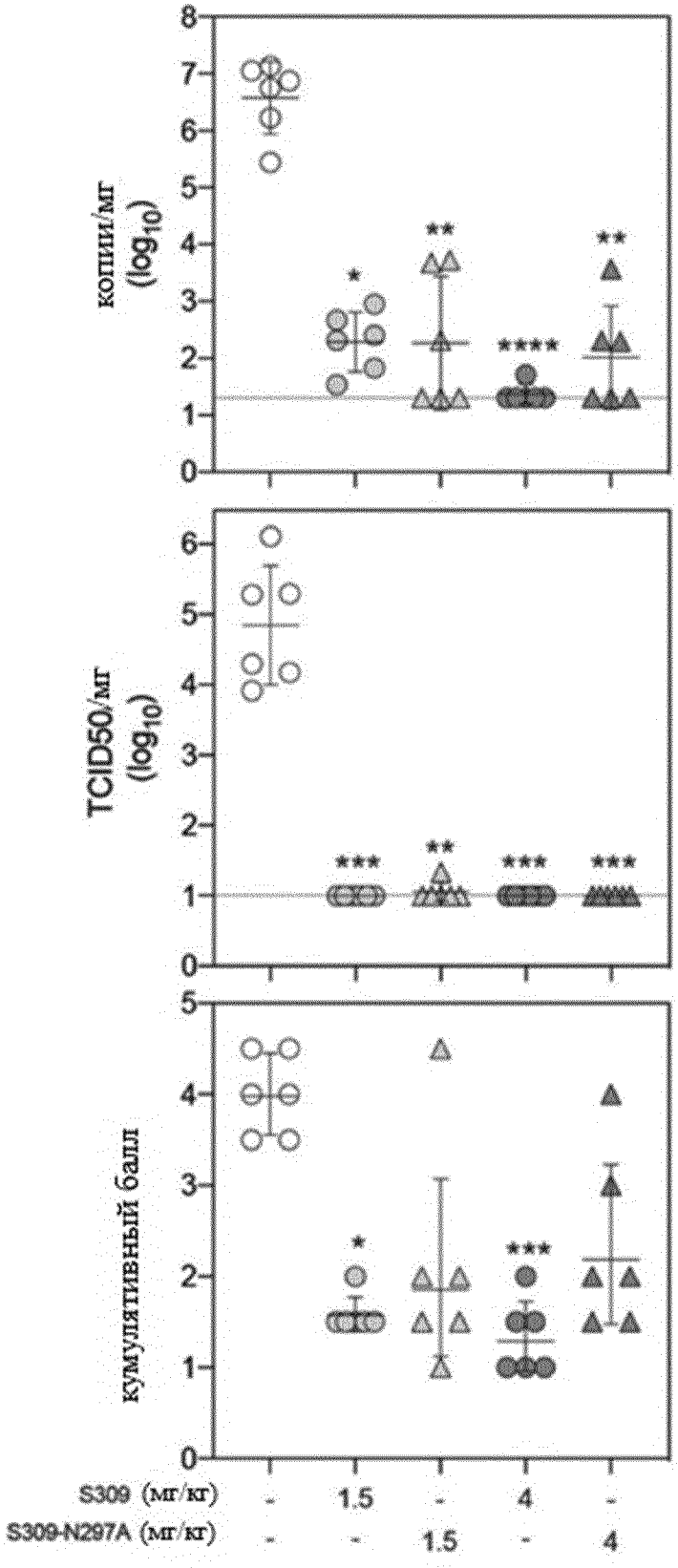
ФИГУРА 92


S309
S309+S2E12
кумулятивный балл
C
0.1
0.4
1.5
4
0.6
2
мг/кг
копии/мг
(log10)
mAb в сыворотке
(мкг/мл)

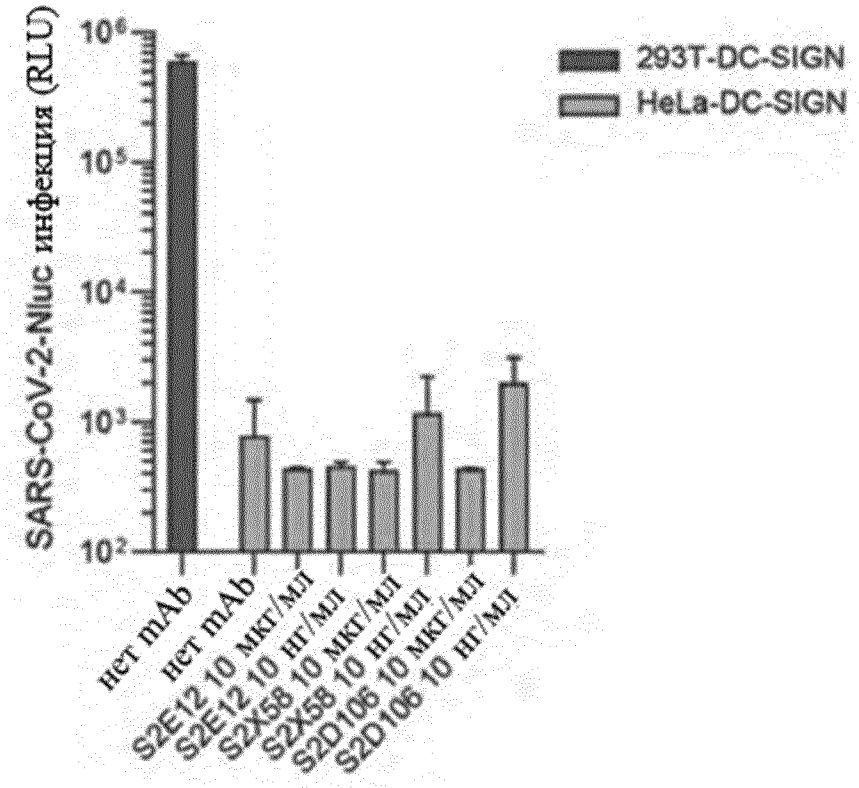
ФИГУРА 93


IC [нМ]
0
10²
10³
10⁴
10⁵
Alexa-488
4000
3000
2000
1000
0
MFI
GH-S309
Hu-S309
GH-S309-N297A
0
3
13
50
200
IC [нМ]

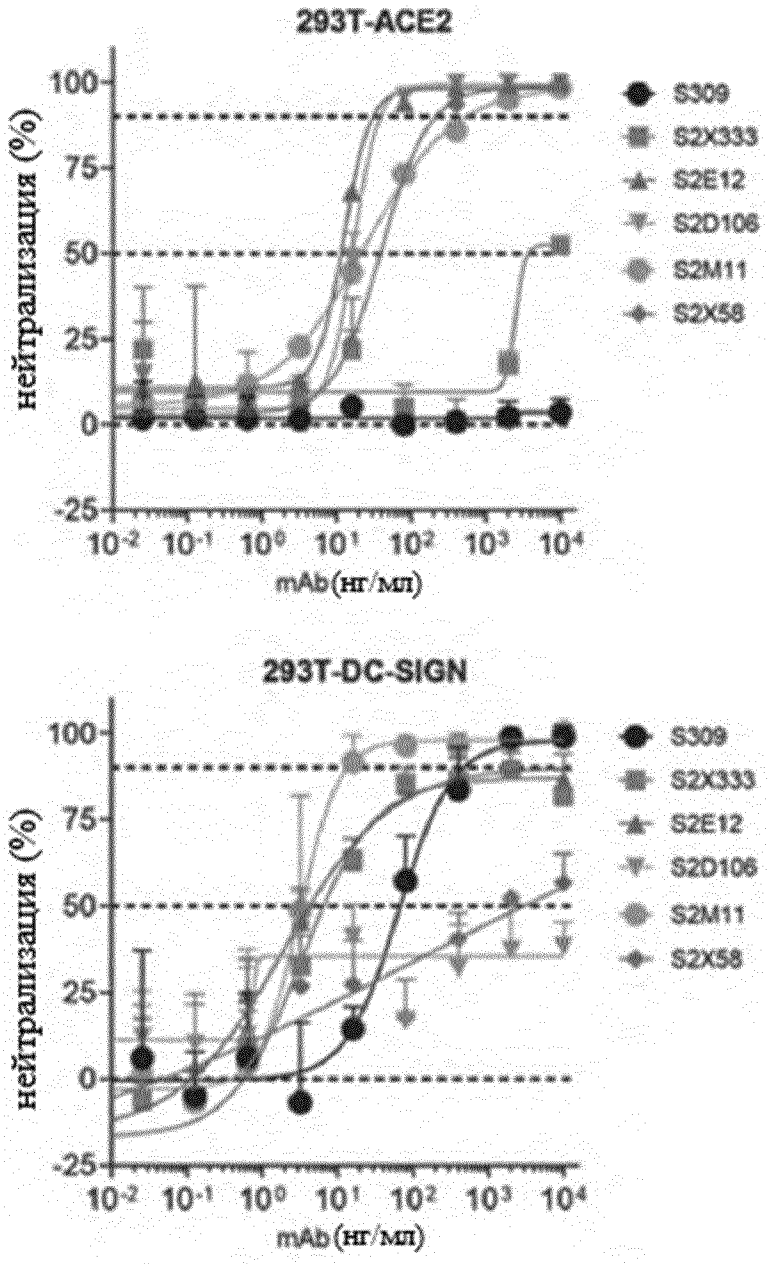
ФИГУРА 94


копии/мг (log10)
TCID50/мг (log10)
кумулятивный балл
S309 (мг/кг)
S309-N297A (мг/кг)

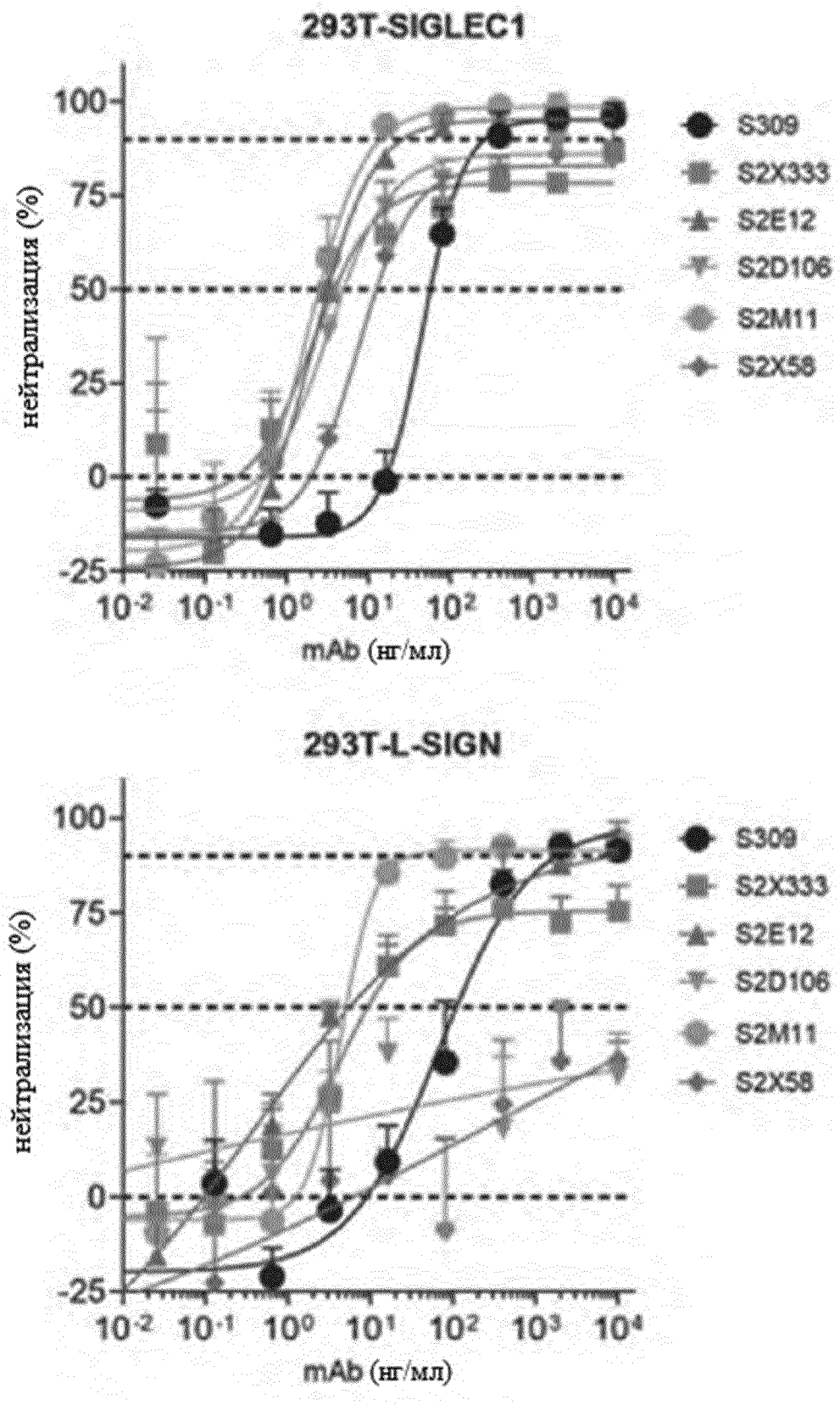
ФИГУРА 95


SARS-CoV-2-Nluc инфекция (RLU)
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
293T-DC-SIGN
HeLa-DC-SIGN
нет mAb
нет mAb
S2E12 10 мкг/мл
S2E12 10 нг/мл
S2X58 10 мкг/мл
S2X58 10 нг/мл
S2D106 10 мкг/мл
S2D106 10 нг/мл

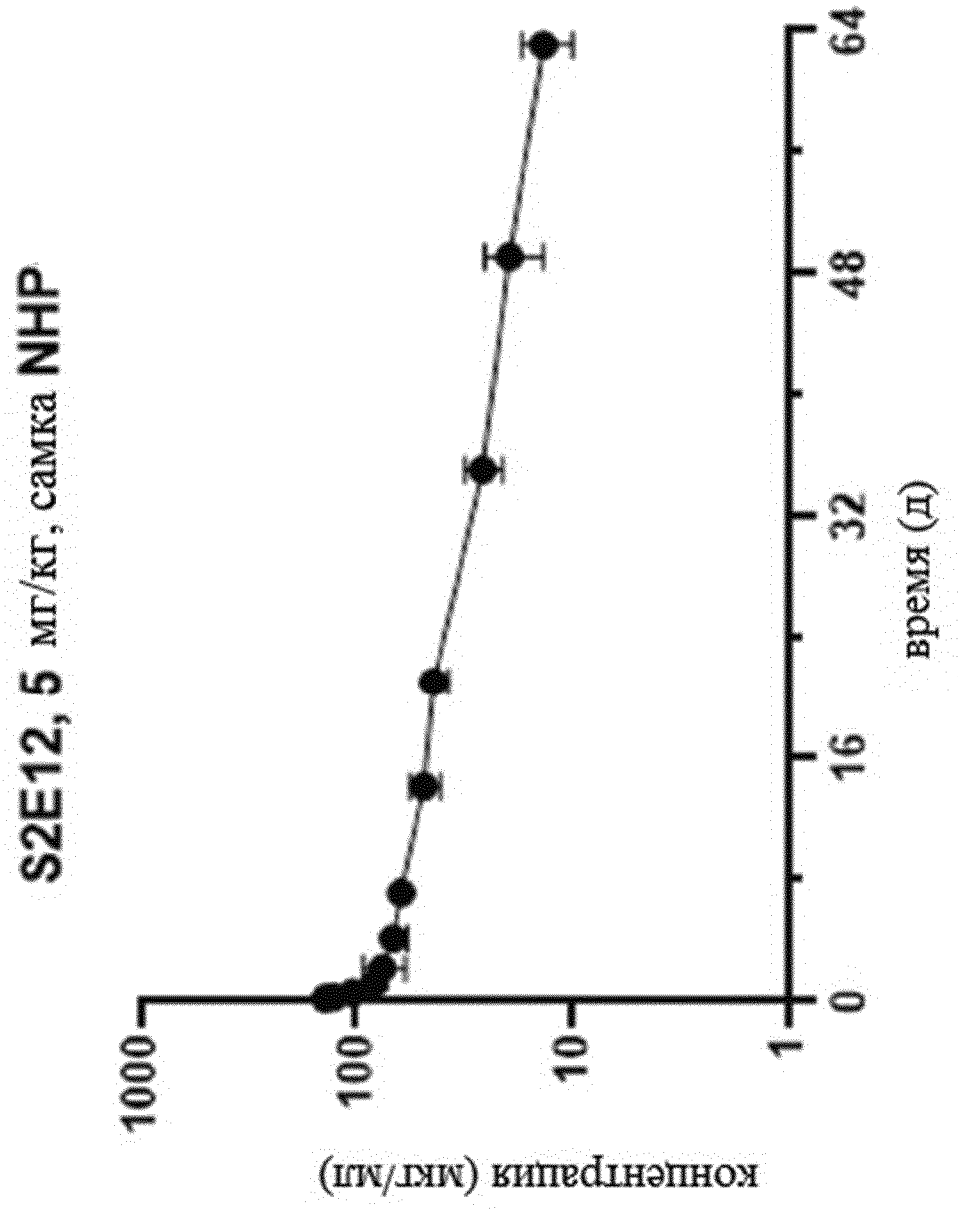
ФИГУРА 96


293T-ACE2
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-2 10-1 100 101 102 103 104
mAb (нг/мл)
S309
S2X333
S2E12
S2D106
S2M11
S2X58
293T-DC-SIGN
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-2 10-1 100 101 102 103 104
mAb (нг/мл)
S309
S2X333
S2E12
S2D106
S2M11
S2X58

ФИГУРА 97


293T-SIGLEC1
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-2 10-1 100 101 102 103 104
mAb (нг/мл)
S309
S2X333
S2E12
S2D106
S2M11
S2X58
293T-L-SIGN
нейтрализация (%)
100
75
50
25
0
-25
10-2 10-1 100 101 102 103 104
mAb (нг/мл)
S309
S2X333
S2E12
S2D106
S2M11
S2X58

ФИГУРА 98


S2E12, 5 мг/кг, самка NHP
концентрация (мкг/мл)
1000
100
10
1
0
16
32
48
64
время (д)

ФИГУРА 99

ФК параметры	C1501	C1502	C1503	Среднее	SD	%CV
Диапазон времени для расчета $T_{1/2}$	168-1512	168-1512	168-1512	--	--	--
C_{max} (мкг/мл)	148	132	141	140	8.26	5.90
$T_{1/2}$ (ч)	677	523	629	610	78.69	12.90
$T_{1/2}$ (дни)	28.2	21.8	26.2	25.4	3.28	12.9
Vd_{ss} (мл/кг)	60.8	71.6	62.8	65.1	5.7	8.8
Vd_z (мл/кг)	62.4	72.7	64.5	66.6	5.4	8.1
Cl obs (мл/дни/кг)	0.064	0.096	0.071	0.077	0.017	22.1
Cl pred (мл/дни/кг)	0.064	0.098	0.071	0.078	0.018	23.1
T_{last} (день)	1512	1512	1512	1512	--	--
$AUC_{0\text{-}last}$ (мкг дни/мл)	61590	44496	57513	54530	8928	16.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ obs (мкг дни/мл)	78184	51897	70310	66797	13491	20.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ pred (мкг дни/мл)	77613	51239	70649	66500	13667	20.6
$MRT_{0\text{-}last}$ (день)	537	490	541	522	28.41	5.4
$MRT_{0\text{-}inf}$ (день)	951	743	883	859	105.96	12.3
Lambda_z (1/день)	677	523	629	610	79	12.9
C_{max}/D (мкг/мл/(мг/кг))	29.6	26.3	28.2	28.0	1.653	5.90
$AUC_{0\text{-}last}/D$ (мкг день/мл/(мг/кг))	12318	8899	11503	10907	1785.6	16.4
$AUC_{0\text{-}inf}/D$ (мкг день/мл/(мг/кг))	15637	10379	14062	13359	2698.2	20.2
$AUC_{0\text{-}inf}/AUC_{0\text{-}last}$ (%)	1.27	1.17	1.22	1.22	0.05	4.10

ФИГУРА 100