(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293392 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.10

(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(51) Int. Cl. ***C07K 16/10*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) МОЩНЫЕ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-CoV-2, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

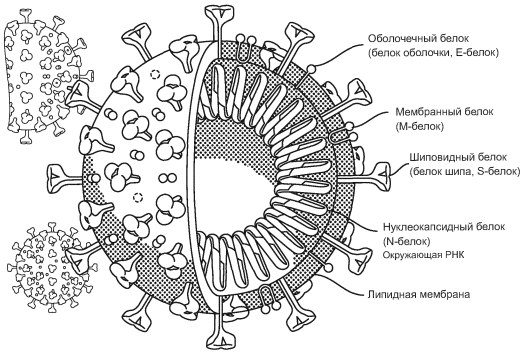
(31) **63/027,935; 63/032,518; 63/039,977; 63/060,116; 63/063,106; 63/117,908; 63/123,767; 63/165,729**
(32) **2020.05.20; 2020.05.29; 2020.06.16; 2020.08.02; 2020.08.07; 2020.11.24; 2020.12.10; 2021.03.24**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/033512**
(87) **WO 2021/236997 2021.11.25**
(88) **2022.09.29**

(71) Заявитель:
ПОПЕЧИТЕЛИ КОЛУМБИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В НЬЮ-ЙОРКЕ (US)

(72) Изобретатель:
Хо Дэвид Д., Хуан Яосин (US), Лю Лихун (CN), Наир Манож С., Ван Пэнфэй, Юй Цзянь, Ло Ян (US)

(74) Представитель:
Голышко Н.Т. (RU)

(57) Объект, описанный в изобретении, относится к мощным моноклональным и биспецифическим антителам, способным нейтрализовать вирусы SARS-CoV-2, и к способам получения антител.



202293392 A1

202293392 A1

МОЩНЫЕ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-CoV-2, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка заявляет преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/027935, поданной 20 мая 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/032,518, поданной 29 мая 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/039977, поданной 16 июня 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/063106, поданной 7 августа 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/123767, поданной 10 декабря 2020 г., предварительная заявка на патент США № 63/ 060116, поданной 2 августа 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/117908, поданной 24 ноября 2020 г. и предварительной заявки на патент США № 63/165729, поданной 24 марта 2021 г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки в их полном виде.

[0002] Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые здесь, полностью включены в настоящее описание ссылкой. Полное описание этих публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[0003] Данное описание патента содержит материал, на который распространяется защита авторских прав. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения кем-либо патентного документа или описания сущности изобретения в том виде, в каком он появляется в патентном файле или записях Управления по патентам и товарным знакам США, но в остальном оставляет за собой любые и все авторские права.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). Болезнь поражает множество органов в организме, включая легкие. Существует острая необходимость в разработке терапевтических средств для борьбы с COVID-19.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где:

первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0006] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь являются ковалентно связанными друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0007] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66.

[0008] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 66.

[0009] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0010] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления

вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0011] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60% 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0012] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0013] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на S-белке частицы SARS-CoV-2.

[0014] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, при этом биспецифическая молекула содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0015] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0016] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 66.

[0017] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%,

97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0018] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0019] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула

содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60% 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0020] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0021] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на шиповидном белке

частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0022] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, в котором биспецифическая молекула содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0023] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0024] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66.

[0025] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 66.

[0026] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей

мере на 60% 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0027] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0028] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60% 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0029] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0030] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0031] В определенных аспектах изобретение обеспечивает синтезированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, содержащее тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на коронавирусной частице.

[0032] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на

60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0033] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0034] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0035] В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ лечения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0036] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен

легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

[0037] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0038] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0039] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0040] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный и константный домены, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0041] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

[0042] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0043] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0044] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0045] В определенных аспектах изобретение обеспечивает синтезированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, содержащее тяжелую цепь,

имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0046] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

[0047] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

[0048] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательности, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

[0049] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0050] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

[0051] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0052] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В

некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30.

[0053] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0054] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.

[0055] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах

осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.

[0056] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0057] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0058] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела, или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0059] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательности, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

[0060] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

[0061] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательности, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

[0062] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0063] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0064] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательности, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20.

[0065] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична до SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38.

[0066] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0067] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах

осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.

[0068] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.

[0069] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0070] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп

содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0071] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0072] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

[0073] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

[0074] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%a, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 8 2%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

[0075] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 8 2%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

[0076] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

[0077] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

[0078] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23,

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

[0079] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0080] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

[0081] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1,

CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

[0082] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

[0083] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID

NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

[0084] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122.

[0085] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления

молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 158. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и S EQ ID NO: 162. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.

[0086] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0087] В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.

[0088] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ,

содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0089] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

[0090] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 6 5%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

[0091] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 8 2%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

[0092] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 8 2%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

[0093] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

[0094] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

[0095] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

[0096] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0097] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ

ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

[0098] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

[0099] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и

CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

[0100] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

[0101] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96,

SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118.

[0102] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и S EQ ID NO: 158. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.

[0103] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула

дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0104] В определенных аспектах изобретение обеспечивает синтезированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, содержащее тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0105] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах

осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13.

[0106] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

[0107] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70% 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36.

[0108] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0109] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27.

[0110] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи

содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2.

[0111] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28.

[0112] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного

белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0113] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела, или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0114] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

[0115] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 6 2%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0116] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24.

[0117] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0118] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 6. В

некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14.

[0119] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24.

[0120] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный

домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28.

[0121] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0122] В некоторых аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

[0123] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 47, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 111, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 135, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 187 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 48, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 112, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 136, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 188 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 212.

[0124] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 49, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 113, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 137, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 189 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 50, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 114, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 138, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 190 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77% 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13.

[0125] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90% 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

[0126] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 47; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 111; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 135; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 187 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 48, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 112; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 136; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 188 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 49, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 113; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 137; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 189 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 50, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 114; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 138; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 190 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 214.

[0127] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: NO: 112, SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 190. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 214.

[0128] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2.

[0129] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

[0130] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 47, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 111, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 135, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 187 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 211.

[0131] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 48, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 112, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 136, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 188 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 212.

[0132] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 49, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 113, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 137, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 189 или полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 213.

[0133] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 50, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 114, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 138, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 190 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 214.

[0134] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43.

[0135] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

[0136] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 47; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 111; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 135; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 187 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 48; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 112; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 136; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 188 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 49; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 113; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 137; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 189 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 50; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 114; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 138; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 190 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113 и SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 190. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 214.

[0137] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В

некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0138] В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на шиповидном белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

[0139] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один рисунок, первоначально выполненный в цвете. Чтобы соответствовать требованиям к патентным заявкам PCT, многие из представленных здесь рисунков являются черно-белыми представлениями изображений, изначально созданных в цвете.

[0140] На **фиг. 1A-C** представлены изображения коронавируса. На **фиг. 1A** представлено схематическое изображение вирусной частицы SARS-CoV-2. На **фиг. 1B** представлена трехмерная структура шиповидного белка. На **фиг. 1C** представлена электронная микрофотография коронавирусных частиц. Стрелкой обозначен шиповидный белок вируса (белок шипа, или S-белок от англ. spike - шип) на вирусной мембране.

[0141] На **фиг. 2A-G** представлены иммунные ответы индивидуумов на вирус SARS-CoV-2. На **фиг. 2A-F** представлены результаты связывания методами ИФА, в которых различные пробы плазмы пациентов с COVID-19 (обозначенные различными цветными линиями) анализировали на их способность связываться с антигеном нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 (**фиг. 2A** и **D**), антигеном тримера оболочки SARS-CoV-2 (**фиг. 2B** и **E**) и антигеном тримера оболочки SARS-CoV (**фиг. 2C** и **F**). На **фиг. 2A-C** представлены ответы пациентов с тяжелым заболеванием. На **фиг. 2D-F** представлены ответы пациентов с нетяжелым заболеванием. На **фиг. 2G** представлено, что более высокий

иммунный ответ на SARS-CoV-2 присутствует в пробах плазмы пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелой формой COVID-19.

[0142] На **фиг. 3A-J** представлена выработка антител, которые мощно нейтрализуют SARS-CoV-2. На **фиг. 3A-F** представлены индивидуальные анализы нейтрализации для пациентов с тяжелым течением заболевания (**фиг. 3A-C**) и пациентов с нетяжелым заболеванием (**фиг. 3D-F**). На **фиг. 3A** и **D** представлена нейтрализация псевдовируса SARS-CoV-2. **На фиг. 3B** и **E** представлена нейтрализация псевдовируса SARS-CoV. На **фиг. 3C** и **F** представлена нейтрализация живого вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 3G** представлен график инфицирующей дозы (ID_{50}), или расчетного количества вирусных частиц, необходимого для возникновения инфекции у 50% особей, полученный из **фиг. 3A-F.** На **фиг. 3H-J** представлена корреляция значений IC_{50}, полученных в реакциях нейтрализации псевдовируса с IC_{50} нейтрализации живого вируса (**фиг. 3H**), полумаксимальное разведение плазмы (**фиг. 3I**) и OD_{450} 1:400 (**фиг. 3J**).

[0143] На **фиг. 4A-C** представлены схематические изображения выявления мощных нейтрализующих антител против COVID-19. На **фиг. 4A** представлена схема получения мощных нейтрализующих антител. На **фиг. 4B** представлены B-клетки памяти, отсортированные от здорового индивидуума и пациента с COVID-19. На **фиг. 4C** представлена таблица семи пациентов-доноров и количество антител, выделенных от каждого донора.

[0144] На **фиг. 5A-D** представлены анализы связывания и нейтрализации моноклональных антител (mAbs, MAT, мАТ) против вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 5A** представлен анализ связывания синтезированных антител с тримером шиповидного белка (S-тримером) SARS-CoV-2. На **фиг. 5B** представлен анализ связывания синтезированных антител с рецептор-связывающим доменом (RBD) SARS-CoV-2. На **фиг. 5C** представлен анализ нейтрализации псевдовируса SARS-CoV-2 синтезированными антителами. На **фиг. 5D** представлен анализ нейтрализации живого вируса SARS-CoV-2 синтезированными антителами.

[0145] На **фиг. 6A-F** представлено картирование эпитопов моноклональных антител специфичных в отношении SARS-CoV-2 методом конкурентного ИФА. На **фиг. 6A-C** представлена аффинность связывания индивидуальных синтезированных MAT с рецептор-связывающим доменом (RBD), MAT с номерами 2-4, 2-15 и 2-38 специфически

связываются с RBD. На **фиг. 6D-F** представлена аффинность связывания индивидуальных синтезированных mAbs с рецептор-связывающим доменом (RBD), МАТ с номерами 2-51, 4-8 и 4-32 не проявляют аффинности связывания с RBD.

[0146] На **фиг. 7A-E** представлен анализ связывания МАТ с тримерами шиповидных белков с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR, ППР). Каждая панель представляет аффинность связывания и кинетику связывания указанного моноклонального антитела (*m.e.* 2-4, 2-15, 2-38 и т. д.) с тримером оболочки SARS-CoV-2. Цветными линиями обозначены различные разведения соответствующего проанализированного антитела. На **фиг. 7A** представлено МАТ 2-4. На **фиг. 7B** представлено МАТ 2-15. На **фиг. 7C** представлено МАТ 2-38. На **фиг. 7D** представлено МАТ 2-51. На **фиг. 7E** представлено МАТ 4-8.

[0147] На **фиг. 8A-D** представлены первоначальные скрининги МАТ, которые связывают и нейтрализуют вирус SARS-CoV-2. На **фиг. 8A** представлено связывание МАТ с тримером шиповидного белка. На **фиг. 8B** представлено связывание МАТ с рецептор-связывающим доменом (RBD). На **фиг. 8C** представлены значения IC_{50} для инфицирования псевдотипированным вирусом. На **фиг. 8D** представлены процентные значения ингибирования заражения живым вирусом.

[0148] На **фиг. 9** представлена сводная таблица результатов скрининга МАТ, специфичных к SARS-CoV-2. Количество наиболее мощных нейтрализующих МАТ: 17.

[0149] На **фиг. 10A-I** представлено связывание мощных нейтрализующих МАТ с тримером шиповидного белка, RBD и N-концевым доменом (NTD). На **фиг. 10A**, **D** и **G** представлено связывание с тримером шиповидного белка. На **фиг. 10B, E** и **H** представлено связывание с RBD. На **фиг. 10C, F** и **I** представлено связывание с NTD. На **фиг. 10A-C** представлено связывание МАТ, которые мощно связывают RBD. На **фиг. 10D-F** представлено связывание МАТ, которые мощно связывают NTD. На **фиг. 10G-I** представлено связывание МАТ, которые связывают эпитопы, отличные от RBD или NTD.

[0150] На **фиг. 11A-F** представлена нейтрализующая активность выбранных МАТ против SARS-CoV-2. На **фиг. 11A** представлена нейтрализующая активность МАТ, нацеленных на RBD, нейтрализующих псевдовирусную инфекцию. На **фиг. 11B** представлена нейтрализующая активность МАТ, нацеленных на NTD, нейтрализующих псевдовирусную инфекцию. На **фиг. 11C** представлена нейтрализующая активность МАТ, которые нацелены на эпитопы, отличные от RBD или NTD, нейтрализующих псевдовирусную инфекцию. На **фиг. 11D** представлена нейтрализующая активность МАТ,

нацеленных на RBD, нейтрализующих инфицирование живым вирусом. На **фиг. 11E** представлена нейтрализующая активность MAT, нацеленных на NTD, нейтрализующих инфицирование живым вирусом. На **фиг. 11F** представлена нейтрализующая активность mAbs, нацеленных на эпитопы, отличные от RBD или NTD, нейтрализующих инфицирование живым вирусом.

[0151] На **фиг. 12A-B** представлена крио-ЭМ структура моноклонального антитела, нацеленного на RBD. **На фиг. 12A** представлен вид MAT сбоку. На **фиг. 12B** представлен вид MAT сверху.

[0152] На **фиг. 13A-B** представлена крио-ЭМ структура моноклонального антитела, нацеленного на NTD. На **фиг. 13A** представлен вид MAT сбоку. На **фиг. 13B** представлен вид MAT сверху.

[0153] На **фиг. 14** представлены три кластера нейтрализующих эпитопов, идентифицированных на тримере шиповидного белка SARS-CoV-2.

[0154] На **фиг. 15A-E** представлено выделение моноклональных антител против SARS-CoV-2 от инфицированных пациентов с тяжелым заболеванием. На **фиг. 15A** представлен профиль нейтрализации плазмы 40 пациентов против псевдовируса SARS-CoV-2 (выделены 5 лучших нейтрализаторов). Все 252 супернатанта после трансфекции были проверены на связывание с S-тримером и RBD, а также на нейтрализацию псевдовируса SARS-CoV-2 и живого вируса. Для нейтрализации псевдовируса наносили на график 50% ингибирующие разведения (IC_{50}) каждого супернатанта. Для живого вируса графически изображали полуколичественное представление ингибирования при разведении 1:50 с уровнями нейтрализации в диапазоне от (-) для отсутствия, до (+++) для полной нейтрализации. Мощные антитела, идентифицированные позже, отмечены вертикальными линиями и помечены внизу. Антитела от каждого пациента форматируют или окрашивают, как представлено на **фиг. 15A**. На **фиг. 15B** представлено связывание S-тримера. На **фиг. 15C** представлено связывание RBD. На **фиг. 15D** представлена нейтрализация псевдовируса. На **фиг. 15E** представлена нейтрализация живого вируса.

[0155] На **фиг. 16A-O** представлено исследование мощных MAT, нейтрализующих SARS-CoV-2. На **фиг. 16A, D** и **G** представлены профили связывания 19 очищенных мощных нейтрализующих MAT к S-тримеру SARS-CoV-2 (слева). На **фиг. 16B, E** и **H** представлены профили связывания 19 очищенных мощных нейтрализующих MAT к RBD SARS-CoV-2 (посередине). На **фиг. 16C, F** и **I** представлены профили связывания 19

очищенных мощных нейтрализующих МАТ к NTD SARS-CoV-2 (справа). Необходимо отметить, что МАТ 2-30 связывало несколько белков при высоких концентрациях. На **фиг. 16J** представлена нейтрализация псевдовируса МАТ к RBD SARS-CoV-2. На **фиг. 16K** представлена нейтрализация псевдовируса МАТ к NTD SARS-CoV-2. На **фиг. 16L** представлена нейтрализация псевдовируса МАТ к другим эпитопам вириона SARS-CoV-2. На **фиг. 16M** представлена нейтрализация живого вируса МАТ к RBD SARS-CoV-2. На **фиг. 16N** представлена нейтрализация живого вируса МАТ к NTD SARS-CoV-2. На **фиг. 16O** представлена нейтрализация живого вируса МАТ к другим эпитопам вириона SARS-CoV-2. Профили нейтрализации относятся к 19 очищенным МАТ. Одна повторность эксперимента по связыванию и три повторности нейтрализации представлены как среднее значение ± SEM (стандартная ошибка среднего).

[0156] На **фиг. 17A-D** представлено картирование эпитопов выбранных нейтрализующих и ненейтрализующих МАТ. Результаты конкуренции биотинилированных МАТ, связывающихся с не-RBD (**фиг. 17A**) и связывающихся с RBD (**фиг. 17B**), в блокировании связывания с ACE2 или с S-тримером. Кроме того, представлена способность каждого МАТ связывать NTD и RBD. Цифры в каждом поле показывают площадь под каждой кривой конкуренции (AUC) по данным ИФА. +/- указывает на связывание/отсутствие связывания МАТ с белком. На **фиг. 17C** представлена интерпретация результатов в виде диаграммы Венна из **фиг. 17B**. На **фиг. 17D** представлена интерпретация результатов в виде диаграммы Венна из **фиг. 17B**.

[0157] На **фиг. 18A-D** представлены крио-ЭМ реконструкции комплексов Fab-шип и визуализация нейтрализующих эпитопов на поверхности шипа. На **фиг. 18A** представлена крио-ЭМ 3-D-реконструкция антитела 2-4 в комплексе с S-тримером при общем разрешении 3,2 Å. Плотность окрашена в соответствии с доменом шипа: RBD в зеленый цвет, NTD в оранжевый, с другими областями, окрашенными в серый цвет. На **фиг. 18B** представлена крио-ЭМ реконструкция антитела 4-8 в комплексе с S-тримером (ленточная диаграмма, окрашенная, как на **A**) при общем разрешении 3,9 Å, с RBD в конфигурации «все вниз» («down»). Разрешение плотности антител ограничено молекулярным движением. Хотя связывание Fab с NTD и положение антитела является понятным, идентичность тяжелой и легкой цепи остается неопределенной. На **фиг. 18C** представлена крио-ЭМ реконструкция антитела 2-43 в комплексе с S-тримером при разрешении 7,8 Å, выявляющая четвертичный эпитоп, включающий RBD из одной субъединицы и NTD из

следующей. На **фиг. 18D** представлено картирование диаграмм Венна из **фиг. 17B** на поверхности вирусного шипа.

[0158] На **фиг. 19** представлена информация о пациентах. Сокращение: ARDS, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); MV, механическая вентиляция (МВ); hsCRP, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ); ВГН (верхняя граница нормы,)>10 мг/л; СОЭ, скорость оседания эритроцитов, ВГН=20 мм/ч; интерлейкин 6, ВГН= 5 пг/мл; Ферритин, ВГН=150 нг/мл; Количественная ВГН D-димера = 0,8 мкг/мл FEU.

[0159] На **фиг. 20** представлена сводная таблица скрининга МАТ.

[0160] На **фиг. 21** представлена совокупность данных крио-ЭМ, уточнение и валидация статистических данных.

[0161] На **фиг. 22A-C** представлена стратегия выделения антитела, специфического к S-тримеру SARS-CoV-2. На **фиг. 22A** представлена схема выделения специфичных к S-тримеру МАТ из В-клеток памяти крови инфицированных пациентов. На **фиг. 22B** представлены результаты сортировки при выделении S-тример-специфичных В-клеток памяти с использованием проточной цитометрии. На **фиг. 22C** представлено увеличенное изображение панели положительных по S-тримеру В-клеток памяти для каждого пациента. Цифры на вставке указывают абсолютное количество и процентное содержание специфичных для S-тримера В-клеток памяти, выделенных для каждого случая.

[0162] На **фиг. 23A-G** представлены генетические особенности репертуара антител, специфичных к SARS-CoV-2. На **фиг. 23A** представлено, что большинство из 121 специфичных к S-тримеру антител относится к изотипу IgG. На **фиг. 23B** представлены тяжелые цепи. Легкие цепи каппа (**фиг. 23C**) и лямбда (**фиг. 23D**) используют для сравнения. По сравнению с репертуарами IgG здоровых людей-доноров, гены IGHV3-30 и IGKV3-20 являются чрезмерно представленными в репертуарах тяжелых и легких цепей соответственно (β2-тест, $p < 0,05$). На **фиг. 23E** представлено, что использование гена IGHJ6 было значительно выше в антигенспецифических антителах (β2-критерий, $p < 0,05$). На **фиг. 23F** представлено, что длина CDRH3 антигенспецифических антител значительно больше, чем у здоровых доноров (критерий Колмогорова-Смирнова, $p=0,014$). На **фиг. 23G** представлено, что как для тяжелых, так и для легких цепей уровни соматической гипермутации нуклеотидов V-области значительно ниже, чем в антителах здоровых доноров (критерий Колмогорова-Смирнова, $p < 0,001$).

[0163] На **фиг. 24** представлены наиболее подходящие кривые нейтрализации псевдовирусов для 130 проб, которые были положительными по меньшей мере в одном из

скринингов, представленных на **фиг. 15B-E.** 18 супернатантов после трансфекции, которые продемонстрировали явно лучшую активность, выделены цветом, тогда как другие, с ненейтрализующей или слабо нейтрализующей активностью, представлены серым цветом. Также выделен один дополнительный супернатант (пациент 1), который первоначально был пропущен при скрининге на псевдовирусы, но позже оказался мощным нейтрализующим МАТ (1-87).

[0164] На **фиг. 25** представлены профили нейтрализации псевдовирусов для 12 очищенных МАТ, которые прочно связывают S-тример, но обладают слабой вируснейтрализующей активностью, или не обладают такой активностью. Четыре МАТ со слабой нейтрализующей активностью в отношении псевдовируса SARS-CoV-2 показаны сплошными линиями, а остальные 8 ненейтрализующих МАТ показаны пунктирными линиями.

[0165] На **фиг. 26A-C** представлено, что моноклональное антитело (Ab) 2-43, связанное с S-тримером, экспрессированным на клеточной поверхности Expi293, может быть вытеснено МАТ, направленными на RBD, но лишь в минимальной степени МАТ, направленным на область NTD. На **фиг. 26A** представлены результаты для 2-43 и белков. На **фиг. 26B** представлены результаты для МАТ, направленных на NTD. На **фиг. 26C** представлены результаты для МАТ, направленных на RBD.

[0166] На **фиг. 27A-F** представлена обработка данных крио-ЭМ для антитела 2-4 в комплексе с S-тримером. На **фиг. 27A** представлена репрезентативная микрофотография и CTF микрофотография. На **фиг. 27B** представлены репрезентативные средние значения класса 2D. На **фиг. 27C** представлено разрешение консенсусной карты с симметрией C3, рассчитанное с помощью 3DFSC. На **фиг. 27D** представлено локальное разрешение полной карты, рассчитанное с помощью cryoSPARC при пороговом значении FSC, равном 0,5. Репрезентативная плотность интерфейса Fab 2-4 и RBD, демонстрирующая CRR H3, L3 и L3 (**фиг. 27E**), а также CDR H2 и N-связанное гликозилирование в ASN58 (**фиг. 27F**).

[0167] На **фиг. 28A-E** представлено связывание Fab 2-4. На **фиг. 28A** представлен интерфейс связывания Fab 2-4 с RBD. На **фиг. 28B** представлены положения антител 2-4, S309[8] и BD-23[9] на тримерном шипе CoV-2. На **фиг. 28C** представлены соматические гипермутации, обнаруженные только в тяжелой цепи антитела 2-4, показанные коричневым цветом. Мутация A60T создает последовательность NxT, приводящую к гликозилированию N58. На **фиг. 28D** представлено антитело 2-4 в комплексе с S-

тримером. Петли CDR обозначены цветом, 751 и боковые цепи показаны для взаимодействующих остатков. На **фиг. 28E** представлено антитело BD-23[9] в комплексе с S-тримером.

[0168] На **фиг. 29A-F** представлена обработка данных крио-ЭМ для антитела 4-8 в комплексе с S-тримером. На **фиг. 29A** представлена репрезентативная микрофотография и CTF микрофотография. На **фиг. 29B** представлены репрезентативные средние значения класса 2D. На **фиг. 29C** представлено разрешение шипа в конформации RBD «вниз» в комплексе с Fab 4-8. На **фиг. 29D** представлено разрешение шипа в конформации RBD «вверх» в комплексе с Fab 4-8. На **фиг. 29E** представлено локальное разрешение в конформации RBD «вниз» в комплексе с Fab 4-8 при пороговом значении FSC, равном 0,5. Показаны два порога. На **фиг. 29F** представлено локальное разрешение шипа в конформации RBD «вверх» в комплексе с Fab 4-8 при пороговом значении FSC, равном 0,5. Показаны два порога.

[0169] На **фиг. 30** представлены 3D-реконструкции нейтрализующего антитела 4-8, нацеленного на NTD, в комплексе с тримером шипа SARS-CoV-2 с конформацией 1-RBD-вверх.

[0170] На **фиг. 31A-D** представлена обработка данных крио-ЭМ для антитела 2-43 в комплексе с S-тримером. На **фиг. 31A** представлена репрезентативная микрофотография и CTF микрофотография. На **фиг. 31B** показаны репрезентативные средние значения класса 2D. На **фиг. 31C** показано разрешение Fab 2-43 в комплексе с тримером S. На **фиг. 31D** показано локальное разрешение полной карты, рассчитанное с помощью cryoSPARC при пороговом значении FSC, равном 0,5.

[0171] На **фиг. 32A-B** представлено моноклональное антитело 2-15mut. На **фиг. 32A** представлена нейтрализация вируса антителом 2-15mut. **На фиг. 32B** представлена активность антитела 2-15mut.

[0172] На **фиг. 33A-B** представлены отобранные мутанты моноклонального антитела 4-8. На **фиг. 33A** представлена нейтрализация антителами 4-8 (39/51) и 4-8 (39/51/57). На **фиг. 33B** представлена активность антител 4-8 (39/51) и 4-8 (39/51/57).

[0173] На **фиг. 34** представлены значения IC_{50} и IC_{90} отобранных мутантов моноклонального антитела.

[0174] На **фиг. 35** представлено, что антитело 2-36 является мощным нейтрализатором псевдовируса SARS-CoV.

[0175] На **фиг. 36A-B** представлено связывание в ИФА антитела 2-36 с тримером шипа SARS-CoV-2 (**фиг. 36A**) и тримером шипа SARS-CoV (**фиг. 36B**). Антитело CR3022, антитело, о котором ранее сообщалось, что оно обладает перекрестной активностью, служило в качестве контроля.

[0176] На **фиг. 37A-D** представлены аффинности связывания антитела 2-36 и антитела 2-4 с тримером шипа SARS-CoV-2 и с тримером шипа SARS-CoV, измеренные с помощью SPR (ППР). Было подтверждено, что антитело 2-36 связывается как с шипами SARS-CoV-2 (**фиг. 37A**), так и с шипами SARS-CoV (**фиг. 37B**), но с более высокой аффинностью к шипам SARS-CoV-2. В качестве контроля специфичное к SARS-CoV-2 антитело 2-4 связывается только с шипом SARS-CoV-2 (**фиг. 37C**), но не с шипом SARS-CoV (**фиг. 37D**).

[0177] На **фиг. 38A-B** представлены результаты анализа нейтрализации. Антитело 2-36 нейтрализовало как SARS-CoV-2 (**фиг. 38A**), так и SARS-CoV (**фиг. 38B**), по сравнению с контрольным антителом CR3022, которое нейтрализовало SARS-CoV (**фиг. 38B**), но лишь очень слабо нейтрализовало SARS-CoV-2 (**фиг. 38A**); и по сравнению со специфическим к SARS-CoV-2 антителом 2-4, которое нейтрализует только SARS-CoV-2 (**фиг. 38A**).

[0178] На **фиг. 39A-B** представлено, что антитело 2-36 нейтрализует SARS-подобные коронавирусы с помощью hACE2. На **фиг. 39A** представлено происхождение коронавируса, включая несколько от летучих мышей и панголинов. На **фиг. 39B** представлено, что антитело 2-36 может нейтрализовать SARS-CoV и SARS-CoV-2 и вирусы родственной им линии, но это антитело 2-36 не могло нейтрализовать MERS-CoV и 229E, что указывает на его широту.

[0179] На **фиг. 40A-D** представлена крио-ЭМ структура антитела 2-36 в комплексе с SARS-CoV-2. На **фиг. 40A** представлена крио-ЭМ структура 2-36 в комплексе с тримером шипа SARS-CoV-2 и на **фиг. 40B** представлено дополнительное детальное изображение того, как 2-36 взаимодействует с шипом на уровне CDR. На **фиг. 40C** представлено, что антитело 2-36 связывается со стороной RBD и может конкурировать с ACE2 за связывание RBD, хотя его эпитоп не перекрывает ACE2-связывающий сайт. На **фиг. 40D** представлено, что шиповидный белок является высококонсервативным.

[0180] На **фиг. 41** представлено схематическое изображение сконструированного биспецифического антитела, объединяющего специфичность связывания двух нейтрализующих антител в одно.

[0181] На **фиг. 42** представлено, что биспецифическое антитело 2-17/1-57 против SARS-CoV-2 не повышает активность по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0182] На **фиг. 43** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 2-17/2-7 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0183] На **фиг. 44** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 2-17/2-15 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0184] На **фиг. 45** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 2-17/2-30 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0185] На **фиг. 46** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 2-17/4-20 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0186] На **фиг. 47** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 5-24/1-57 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0187] На **фиг. 48** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 5-24/2-15 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0188] На **фиг. 49** представлено, что биспецифическое антитело 5-24/4-20 против SARS-CoV-2 не повышает активность (IC_{50}) по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с

одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0189] На **фиг. 50** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 1-20/1-68 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0190] На **фиг. 51** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 1-20/2-17 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0191] На **фиг. 52** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 1-20/4-18 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0192] На **фиг. 53** представлена мощная нейтрализация биспецифического антитела 1-20/5-24 против SARS-CoV-2 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (Ab, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (Ab, нейтрализующее ВИЧ).

[0193] На **фиг. 54** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2. Биспецифические антитела с 2-17 в качестве компонента являются более мощными, чем контрольные антитела с одним плечом (2-17/A32, A32 представляет собой контрольное антитело, которое не проявляет активности против SARS-CoV-2), указывая на то, что оба плеча вносят вклад в нейтрализующую активность биспецифической молекулы.

[0194] На **фиг. 55** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическими антителами, содержащими 5-24 в качестве компонента. В антителе 5-24/A32, A32 представляет собой контрольное антитело, которое не проявляет активности против SARS-CoV-2, указывая на то, что оба плеча вносят вклад в нейтрализующую активность биспецифической молекулы.

[0195] На **фиг. 56** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическими антителами, содержащими 1-20 в качестве компонента. В антителе 1-20/A32, A32 представляет собой контрольное антитело, которое не проявляет активности против SARS-CoV-2), указывая на то, что оба плеча вносят вклад в нейтрализующую активность биспецифической молекулы.

[0196] На **фиг. 57A-E** представлены биспецифические антитела с 1-20 (RBD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 57A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 1-20/5-24, 1-20/4-18, 1-20/2-17 и 1-20/1-68. На **фиг. 57B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 57C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 57D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/2-17 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 57E** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/1-68 по сравнению с контрольными антителами.

[0197] На **фиг. 58** представлены активности биспецифических антител с 1-20 (RBD) в качестве исходного антитела.

[0198] На **фиг. 59A-G** представлены биспецифические антитела с 2-17 (NTD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 59A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 2-17/2-7, 2-17/1-57, 2-36/2-17, 2-17/4-20, 2-17/2-30 и 2-17/2-15. На **фиг. 59B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/1-57 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-15 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59E** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/4-20 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59F** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-30 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59G** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/2-17 по сравнению с контрольными антителами.

[0199] На **фиг. 60** представлены активности биспецифических антител с 2-17 (NTD) в качестве исходного антитела.

[0200] На **фиг. 61A-D** представлены биспецифические антитела с 5-24 (NTD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 61A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 5-24/4-20, 5-24/1-57, 5-24/2-15 и 1-20/5-24. На **фиг. 61B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 5-24/2-15 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 61C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 5-24/1-57 по сравнению с контрольными антителами. На

фиг. 61D представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 5-24/4-20 по сравнению с контрольными антителами.

[0201] На **фиг. 62** представлены активности биспецифических антител с 5-24 (NTD) в качестве исходного антитела.

[0202] На **фиг. 63A-D** представлены биспецифические антитела с 2-36 (RBD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 63A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 2-36/1-68, 2-36/4-18 и 2-36/2-17. На **фиг. 63B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/2-17 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 63C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/1-68 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 63D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/4-18 по сравнению с контрольными антителами.

[0203] На **фиг. 64** представлены активности биспецифических антител с 2-36 (RBD) в качестве исходного антитела.

[0204] На **фиг. 65A-C** представлены биспецифические антитела с 2-30 (RBD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 65A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 2-30/4-18 и 2-30/1-68. На **фиг. 65B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/1-68 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 65C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/4-18 по сравнению с контрольными антителами.

[0205] На **фиг. 66** представлены активности биспецифических антител с 2-30 (RBD) в качестве исходного антитела.

[0206] На **фиг. 67A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 2-17/2-7. На **фиг. 67A** представлена активность биспецифического антитела 2-17/2-7 в отношении антител, где одно плечо похоже на индивидуальный исходный компонент биспецифического антитела, а другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 67B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждым из исходных антител. На **фиг. 67C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 67D** представлена активность комбинации исходных моноклональных антител, каждое из которых анализировали в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Поскольку

каждое моноклональное антитело имеет два идентичных плеча, а каждое биспецифическое антитело имеет только одно плечо для каждого моноклонального антитела, тестирование в половинном количестве позволяет сравнивать одну и ту же концентрацию каждого плеча моноклонального антитела с комбинацией биспецифического антитела и моноклонального антитела.

[0207] На **фиг. 68A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 1-20/4-18. На **фиг. 68A** представлено сравнение активности биспецифического антитела 1-20/4-18 с антителом, одно плечо которого похоже на индивидуальный исходный компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 68B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждым из исходных антител. На **фиг. 68C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 68D** представлена активность комбинации исходных моноклональных антител, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела.

[0208] На **фиг. 69A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 1-20/5-24. На **фиг. 69A** представлено сравнение активности биспецифического антитела 1-20/5-24 с антителом, одно плечо которого похоже на индивидуальный родительский компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 69B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждым из исходных антител. На **фиг. 69C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 69D** представлена активность комбинации исходных моноклональных антител, каждое проанализировано в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела.

[0209] На **фиг. 70A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 2-17/4-20. На **фиг. 70A** представлено сравнение активности биспецифического антитела 2-17/4-20 с антителом, одно плечо которого похоже на индивидуальный родительский компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо

представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 70B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждым из исходных антител. На **фиг. 70C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/4-20 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 70D** представлена активность комбинации исходных моноклональных антител, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела.

[0210] На **фиг. 71A-B** представлена активность биспецифических антител *in vitro* против аутентичного вируса SARS-CoV-2, штамм USA/WA1. На **фиг. 71A** представлена нейтрализация для десяти биспецифических антител с концентрациями IC_{90} от 0,004 мкг/мл до 0,025 мкг/мл. На **фиг. 71B** представлена нейтрализация для девяти биспецифических антител с концентрациями IC_{90} от 0,026 мкг/мл до 0,046 мкг/мл. Аутентичный вирус представляет собой еще один термин, обозначающий «инфекционный» вирус. Этот термин также может относиться к «живому вирусу». Штамм USA/WA1 является первым штаммом, выделенным в Соединенных Штатах и предоставленным ресурсами BEI.

[0211] На **фиг. 72** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, представленная от наименьшей до наибольшей концентрации IC_{90}. Выделенные антитела анализировали вместе с контролями.

[0212] На **фиг. 73A-B** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, демонстрирующая концентрации IC_{90} и IC_{50}. На **фиг. 73A** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, демонстрирующая концентрации IC_{90} и IC_{50} относительно порога 0,05 мкг/мл. На **фиг. 73B** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, демонстрирующая концентрации IC_{90} и IC_{50} относительно порога 0,01 мкг/мл.

[0213] На **фиг. 74A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-57/1-68. На **фиг. 74A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-68 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой нерелевантный контроль плеча антитела, где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 74B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и

каждого из исходных антител. На **фиг. 74C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-68 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 74D** представлена активность биспецифического антитела 1-57/1-68 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0214] На **фиг. 75A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 2-17/2-7. На **фиг. 75A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX и AbY представляют собой нерелевантные контрольные антитела на «плечи», где AbX представляет собой PGDM1400, а AbY представляет собой A32. На **фиг. 75B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 75C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 75D** представлена активность биспецифического антитела 2-17/2-7 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0215] На **фиг. 76A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-20/4-18. На **фиг. 76A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX и AbY представляют собой нерелевантные контрольные антитела на «плечи», где AbX представляет собой PGDM1400, а AbY представляет собой A32. На **фиг. 76B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 76C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 76D** представлена активность биспецифического антитела 1-20/4-18 и смеси каждого

исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0216] На **фиг. 77A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-20/5-24. На **фиг. 77A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX и AbY представляют собой нерелевантные контрольные антитела на «плечи», где AbX представляет собой PGDM1400, а AbY представляет собой A32. На **фиг. 77B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 77C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 77D** представлена активность биспецифического антитела 1-20/5-24 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0217] На **фиг. 78A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 2-30/1-68. На **фиг. 78A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/1-68 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой нерелевантное контрольное антитело на «плечи», где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 78B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 78C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/1-68 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 78D** представлена активность биспецифического антитела 2-30/1-68 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0218] На **фиг. 79A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 2-7/4-8 (39/51). На **фиг. 79A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-7/4-8 (39/51) по сравнению с двумя исходными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой нерелевантное контрольное антитело на «плечи», где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 79B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 79C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-7/4-8 (39/51) по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 79D** представлена активность биспецифического антитела 2-7/4-8 (39/51) и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0219] На **фиг. 80A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-57/1-87. На **фиг. 80A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-87 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой нерелевантное контрольное антитело на «плечи», где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 80B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 80C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-87 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 80D** представлена активность биспецифического антитела 1-57/1-87 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, тогда как данные в сводной таблице являются усредненными из нескольких повторностей.

[0220] На **фиг. 81** представлена активность дополнительных биспецифических антител.

[0221] На **фиг. 82A-B** представлена нейтрализующая активность сконструированных биспецифических антител. На **фиг. 82A** представлена нейтрализующая активность против вируса дикого типа (WA1) при различных концентрациях антител для биспецифических

антител 2-17/2-7, 1-57/5-7, 5-7/1-57, 2-7/5-7, 5-7/2-7. На **фиг. 82B** представлена активность антител (IC_{50} и IC_{90}) против вируса дикого типа (WA1) для биспецифических антител 2-17/2-7, 1-57/5-7, 5-7/1-57, 2-7/5-7, 5-7/2-7.

[0222] На **фиг. 83A-B** представлены активности биспецифического антитела 2-7/5-7 и исходных антител. На **фиг. 83A** представлена нейтрализующая активность против вируса дикого типа (WA1) при различных концентрациях антител для биспецифического антитела 2-7/5-7, исходных антител 2-7, 5-7 и комбинации исходных антител 2-7 и 5-7. На **фиг. 83B** представлены концентрации IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7, исходных антител 2-7, 5-7 и комбинации исходных антител 2-7 и 5-7.

[0223] На **фиг. 84A-B** представлены активности биспецифического антитела 2-7/5-7 против SARS-CoV-2 дикого типа (WA1) и вариантных штаммов B1.1.7 (Великобритания), B1.526 (Нью-Йорк), B1.351 (Южная Африка) и P.1 (Бразилия). На **фиг. 84A** представлена нейтрализующая активность биспецифического антитела 2-7/5-7 против различных штаммов SARS-CoV-2 при различных концентрациях антител. На **фиг. 84B** представлены концентрации IC_{50} и IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против различных штаммов SARS-CoV-2.

[0224] На **фиг. 85A-D** представлена нейтрализация псевдовирусов, имеющих мутации, связанные с вариантами SARS-CoV-2, с помощью биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 85A** представлены кривые нейтрализации антител против циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 85B** представлена активность антител против циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 85C** представлены кривые нейтрализации антител против вариантов SARS-CoV-2 с высокой частотой мутаций. На **фиг. 85D** представлена активность антител против вариантов SARS-CoV-2 с высокочастотными мутациями.

[0225] На **фиг. 86A-F** представлена нейтрализация псевдовирусов с мутациями SARS-CoV-2, соответствующими «вариантам, вызывающим интерес», с использованием биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 86A** представлены кривые нейтрализации антител против B.1.1.7 (британский вариант вируса) с мутациями NTD. На **фиг. 86B** представлена активность антител против B.1.1.7 (британский вариант вируса) с мутациями NTD. На **фиг. 86C** представлены кривые нейтрализации антител против варианта вируса B.1.352 (Южный Африка) с мутациями NTD. На **фиг. 86D** представлена активность антител против варианта вируса B.1.352 (Южная Африка) с мутациями NTD. На **фиг. 86E** представлены кривые нейтрализации антител против варианта вируса P.1

(Бразилия) с мутациями NTD. На **фиг. 86F** представлена активность антител против варианта вируса P.1 (Бразилия) с мутациями NTD.

[0226] На **фиг. 87A-F** представлена нейтрализация псевдовирусов с мутациями SARS-CoV-2, соответствующими «вариантам, вызывающим интерес», с использованием биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 87A** представлены кривые нейтрализации антител против варианта вируса B.1.427 (Калифорния) с мутациями NTD. На **фиг.** На **фиг.** представлена активность антител против варианта вируса B.1.427 (Калифорния) с мутациями NTD. На **фиг. 87C** представлены кривые нейтрализации антител против варианта B.1.526 (Нью-Йорк) с мутациями NTD. На **фиг. 87D** представлена активность антител против варианта B.1.526 (Нью-Йорк) с мутациями NTD. На **фиг. 87E** представлены кривые нейрализации антител против варианта NJ с мутациями NTD. На **фиг. 87F** представлена активность антител против варианта NJ с мутациями NTD.

[0227] На **фиг. 88** представлены сводные данные активности биспецифического антитела 2-7/5-7 в отношении вариантов. IC_{50} представлена кружками. IC_{90} представлена в виде квадратов.

[0228] На **фиг. 89A-C** представлена нейтрализующая активность биспецифического антитела 2-7/5-7 и исходных моноклональных антител 2-7 и 5-7 против вариантов SARS-CoV-2 (живые вирусы). На **фиг. 89A** представлена кривая нейтрализации биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 89B** представлена кривая нейтрализации исходного антитела 2-7. На **фиг. 89C** представлена кривая нейтрализации исходного антитела 5-7.

[0229] На **фиг. 90A-D** представлена нейтрализация вируса моноклональным антителом 2-36. На **фиг. 90A** представлен скрининг супернатанта после трансфекции на нейтрализующую активность против псевдовируса SARS-CoV-2. На **фиг. 90B** представлен скрининг супернатанта после трансфекции на нейтрализующую активность против псевдовируса SARS-CoV. На **фиг. 90C** представлена IC_{50} (мкг/мл) нейтрализации 2-36 против псевдовируса SARS-CoV-2 (PV) и живого вируса (LV). На **фиг. 90D** представлена IC_{50} нейтрализации 2-36 (мкг/мл) против псевдовируса SARS-CoV (PV) и живого вируса (LV).

[0230] На **фиг. 91A-B** представлено связывание моноклонального антитела 2-36 с шипом SARS-CoV-2 (**фиг. 91A**) и SARS-CoV (**фиг. 91B**), как определено с помощью ИФА.

[0231] На **фиг. 92A-H** представлена аффинность связывания моноклональных антител 2-36 и 2-4 с вирусами SARS-CoV-2 и SARS-CoV, измеренная с помощью SPR (ППР). На **фиг. 92A** представлена аффинность связывания 2-36 с шиповидным белком SARS-CoV-2. На **фиг. 92B** представлена аффинность связывания 2-4 с шиповидным белком SARS-CoV-2. На **фиг. 92C** представлена аффинность связывания 2-36 с шиповидным белком SARS-CoV. На **фиг. 92D** представлена аффинность связывания 2-4 с шиповидным белком SARS-CoV. На **фиг. 92E** представлена аффинность связывания 2-36 с рецептор-связывающим доменом SARS-CoV-2 (RBD). На **фиг. 92F** представлена аффинность связывания 2-4 с RBD SARS-CoV-2. На **фиг. 92G** представлена аффинность связывания 2-36 с RBD

[0232] На **фиг. 93A-B** представлено связывание с шиповидным белком SARS-CoV-2. На **фиг. 93A** представлено, что связывание моноклонального антитела 2-36 с шипом SARS-CoV-2 ингибируется CR3022. На **фиг. 93B** представлено, что моноклональное антитело 2-36 ингибирует связывание hACE2 с шиповидным белком SARS-CoV-2.

[0233] На **фиг. 94** представлен анализ консервативности RBD среди штаммов вирусов SARS CoV-2, SARS CoV-1, летучих мышей (Bat CoVs) и человека (Human CoVs). Анализ показывает, что сайт связывания 2-36 является высококонсервативным; с областями высокой консервативности в сером цвете и низкой консервативности в красном цвете. Сайт связывания 2-36 обведен синим цветом.

[0234] На **фиг. 95A-D** представлено, что моноклональное антитело 2-36 нейтрализует варианты SARS-CoV-2 и SARS-подобные коронавирусы с помощью hACE2. На **фиг. 95A** представлена нейтрализация против живых вариантов. На **фиг. 95B** представлена нейтрализация против псевдовариантов. На **фиг. 95C** представлено эволюционное древо вирусов. На **фиг. 95D** представлена активность антител против вирусов.

[0235] На **фиг. 96A-D** представлено, что моноклональное антитело 2-36 нейтрализует SARS-подобные коронавирусы с помощью hACE2. На **фиг. 96A** представлена нейтрализация вируса антителом 2-36. На **фиг. 96B** представлена нейтрализация вируса антителом S309. На **фиг. 96C** представлена нейтрализация вируса антителом COVA1-16. На **фиг. 96D** представлена нейтрализация вируса антителом CR3022.

[0236] На **фиг. 97A-D** представлена селекция *in vitro* мутаций ускользания от антитела 2-36. На **фиг. 97A** представлена эволюция мутаций ускользания во время пассажа SARS-CoV-2 USA/WA1 *in vitro* в клетках Vero E6 в присутствии 2-36. На **фиг. 97B** представлена нейтрализующая активность 2-36, проанализированная против пассажей вируса. На **фиг.**

97C представлен шиповидный белок с локализованной выбранной мутацией. На **фиг. 97D** представлено, что выбранные мутации ускользания вводили в псевдовирусы, а затем против этих вирусов анализировали нейтрализующую активность 2-36.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0237] **Определения**

[0238] Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящем описании. Исходное определение, данное для группы или термина в настоящем документе, применяется к этой группе или термину по всему настоящему описанию индивидуально или в качестве другой группы, если не указано иное. Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

[0239] Формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылку на множественное число, если контекст явно не диктует иное. Использование слова «a» или «an» в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но также согласуется со значением «один или несколько», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

[0240] Используемый здесь термин «около» используется в данном документе для обозначения приблизительно, примерно, около или в районе. Термин «приблизительно» при использовании в сочетании с диапазоном числовых значений изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. В общем, термин «около» используется здесь для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением на 20 процентов вверх или вниз (выше или ниже).

[0241] Используемый здесь, термин «субъект» относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее или виды млекопитающих. В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект представляет собой здорового взрослого человека. В других вариантах осуществления субъект представляет собой не относящееся к человеку позвоночное животное, в том числе, без ограничения, приматов, лабораторных животных, домашний скот, скаковых лошадей, домашних животных и неодомашненных животных. В одном варианте осуществления термин «человеческий субъект» означает популяцию здоровых взрослых людей.

[0242] Используемый здесь, термин «пациент» относится к человеку или животному.

[0243] Термин «млекопитающее» включает, но без ограничения перечисленным, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека

[0244] Используемый здесь, термин «терапевтически эффективный» включает профилактику, а также лечение субъекта при подозрении на вирусную инфекцию.

[0245] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0246] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0247] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66.

[0248] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи цепь содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 66.

[0249] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах

осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0250] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0251] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0252] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0253] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на S-белке частицы SARS-CoV-2.

[0254] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, при этом биспецифическая молекула содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0255] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0256] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 66.

[0257] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0258] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0259] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0260] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0261] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0262] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, при этом биспецифическая молекула содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0263] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0264] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66.

[0265] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ NO: 66.

[0266] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0267] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0268] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0269] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0270] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0271] В определенных аспектах изобретение относится к синтезированному моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, содержащему тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0272] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0273] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0274] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0275] В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ лечения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0276] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

[0277] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0278] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0279] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0280] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен и легкую цепь, имеющую вариабельный и константный домены, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0281] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

[0282] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0283] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0284] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых

вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0285] В определенных аспектах изобретение относится к синтезированному моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, содержащему тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0286] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

[0287] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

[0288] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

[0289] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0290] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

[0291] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0292] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30.

[0293] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0294] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31, и

вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.

[0295] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40;

области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.

[0296] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0297] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0298] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0299] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

[0300] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

[0301] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

[0302] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0303] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0304] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20.

[0305] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34. В

некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38.

[0306] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0307] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17, и

вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 33. ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.

[0308] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи

содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.

[0309] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0310] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0311] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0312] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на а 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

[0313] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

[0314] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

[0315] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

[0316] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

[0317] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

[0318] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

[0319] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%,

97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0320] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99;

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

[0321] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

[0322] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ

ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

[0323] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

[0324] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления

молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122.

[0325] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 158. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID N O: 162. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.

[0326] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0327] В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.

[0328] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0329] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

[0330] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%,

97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 6 5%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184

[0331] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

[0332] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

[0333] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

[0334] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

[0335] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

[0336] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0337] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

[0338] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

[0339] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

[0340] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1,

CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

[0341] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118.

[0342] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID N O: 158. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.

[0343] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на

частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0344] В определенных аспектах изобретение относится к синтезированному моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, содержащему тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0345] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65% 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13.

[0346] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

[0347] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41, и

вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36.

[0348] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0349] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27.

[0350] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3

SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2.

[0351] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28.

[0352] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0353] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0354] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65% 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60% 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

[0355] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0356] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24.

[0357] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0358] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 42. В некоторых

вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14.

[0359] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24.

[0360] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых

вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28.

[0361] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0362] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный

домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

[0363] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 47, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 111, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 135, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 187 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 48, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 112, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 136, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 188 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 212.

[0364] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 49, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 113, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 137, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 189 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 50, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 114, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 138, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 190 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13.

[0365] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%,85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

[0366] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 47; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 111; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 135; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 187 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 48, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 112; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 136; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 188 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 49, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 113; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 137; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 189 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 50, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 114; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 138; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 190 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 214.

[0367] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления

молекула содержит SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 190. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 214.

[0368] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.

[0369] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

[0370] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 47, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 111, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 135, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 187 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 211.

[0371] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 48, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 112, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 136, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 188 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 212.

[0372] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 49, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 113, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 137, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 189 или

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 213.

[0373] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 50, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 114, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 138, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 190 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 214.

[0374] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, полипептидную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43.

[0375] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на меньшей мере 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

[0376] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 47; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 111; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 135; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 187 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 48, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 112; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 136; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 188 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 49, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 113; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 137; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 189 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 50, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 114; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 138; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 190 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113 и SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 190. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 214.

[0377] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула

дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0378] В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0379] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0380] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0381] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66.

[0382] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи цепь содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ NO: 66.

[0383] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0384] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0385] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64,

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0386] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0387] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на S-белке частицы SARS-CoV-2.

[0388] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, при этом биспецифическая молекула содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где:

первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0389] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0390] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66. В

некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 66.

[0391] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0392] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления

вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0393] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентичная SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0394] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0395] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0396] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ профилактики инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, при этом биспецифическая молекула содержит первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0397] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66.

[0398] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 61 или SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 66.

[0399] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 59 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи цепь содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 60 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 61 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 62 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ NO: 66.

[0400] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0401] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 14.

[0402] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 59, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 60, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 61 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62% 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 63, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 64, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 65 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0403] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 59, 60, 61 и 62. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 63, 64, 65 и 66. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NOs: 13, 14, 27 и 28.

[0404] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой штамм вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления

второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) на S-белке частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0405] В определенных аспектах изобретение обеспечивает синтезированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, содержащее тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на коронавирусной частице.

[0406] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0407] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0408] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0409] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0410] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

[0411] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0412] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0413] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых

вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0414] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен и легкую цепь, имеющую вариабельный и константный домены, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0415] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 16.

[0416] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87% 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

[0417] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах

осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 16.

[0418] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0419] В определенных аспектах изобретение относится к синтезированному моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, содержащему тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

[0420] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

[0421] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

[0422] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

[0423] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12,

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0424] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

[0425] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0426] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30.

[0427] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0428] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21, и

вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.

[0429] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3

SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.

[0430] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0431] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0432] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на коронавирусной частице.

[0433] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

[0434] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

[0435] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

[0436] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0437] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0438] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%,85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20.

[0439] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75% 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38.

[0440] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

[0441] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых

вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.

[0442] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.

[0443] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0444] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0445] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где:

первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0446] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

[0447] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 6 5%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%,

70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

[0448] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

[0449] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

[0450] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

[0451] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на

60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

[0452] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

[0453] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0454] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

[0455] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

[0456] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

[0457] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

[0458] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В

некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122.

[0459] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 158. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162. В некоторых вариантах

осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.

[0460] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0461] В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.

[0462] В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

[0463] В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах

осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на

60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

[0464] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

[0465] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%,

92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

[0466] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146 полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

[0467] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на

60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

[0468] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

[0469] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%,

97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

[0470] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая

по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0471] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1,

CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

[0472] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

[0473] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145;

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

[0474] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

[0475] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94. В

некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118.

[0476] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 158. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.

[0477] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0478] В определенных аспектах изобретение относится к синтезированному моноклональному антителу или его функциональному фрагменту, содержащему тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на коронавирусной частице.

[0479] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65% 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13.

[0480] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

[0481] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36.

[0482] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0483] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27.

[0484] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5 и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2.

[0485] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28.

[0486] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный

штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

[0487] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на коронавирусной частице.

[0488] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65% 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична

SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60% 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

[0489] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80% 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0490] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24.

[0491] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В

некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28.

[0492] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 14.

[0493] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит

области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24.

[0494] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 5, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 41, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 35, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 1 и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 23, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 13, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 27, и вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 28.

[0495] В некоторых вариантах осуществления антитело нейтрализует коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит по меньшей мере

часть шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в комбинации со вторым фармацевтическим агентом.

[0496] В определенных аспектах изобретение обеспечивает биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

[0497] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 47, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 111, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 135, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 187 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 48, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 112, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 136, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 188 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 212.

[0498] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 49, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 113, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 137, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 189 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85% 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 50, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 114, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 138, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 190 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит

полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13.

[0499] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

[0500] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 47; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 111; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 135; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 187 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 48, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 112; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 136; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 188 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 212. В некоторых

вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 49, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 113; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 137; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 189 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 50, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 114; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 138; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 190 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 214.

[0501] В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 190. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 214.

[0502] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427. В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.

[0503] В определенных аспектах изобретение обеспечивает способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где: первая полипептидная цепь содержит: первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и

константный домен; первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; вторая полипептидная цепь содержит: вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

[0504] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 47, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 111, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 135, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 187 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 211.

[0505] В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 48, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 112, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 136, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 188 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 212.

[0506] В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 49, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 113, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 137, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 189 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 213.

[0507] В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 50, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 114, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 138, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 190 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 214.

[0508] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность,

которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43.

[0509] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82% 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

[0510] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 47; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 111; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 135; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 187 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 211. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 48, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 112; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 136; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 188 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 49, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 113; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 137; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 189 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 213. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 50, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 114; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 138; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 190

или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 и SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113 и SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO: 137 и SEQ ID NO: 138. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 и SEQ ID NO: 190. В некоторых вариантах осуществления молекула содержит SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 214.

[0511] В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления молекула способна нейтрализовать коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

[0512] В некоторых вариантах осуществления молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[0513] **Структура антитела**

[0514] Антитела представляют собой гликопротеины с мономерным иммуноглобулиновым (Ig) функциональным доменом. Секретируемые антитела могут иметь несколько единиц Ig. Мономер Ig представляет собой “Y”-образную молекулу с четырьмя полипептидными цепями: две идентичные тяжелые цепи и две идентичные легкие цепи. Цепи могут быть соединены дисульфидными связями.

[0515] Существует пять типов тяжелых цепей Ig млекопитающих, обозначаемых как: α, δ, ε, γ и μ, определяющих класс антител. Отдельные тяжелые цепи различаются по размеру и составу. Каждая тяжелая цепь содержит две области - константную область и вариабельную область. Константная область идентична во всех антителах одного и того же изотипа, но отличается в антителах различных изотипов. Вариабельная область

тяжелой цепи отличается в антителах, продуцируемых различными В-клетками, но является одинаковой для всех антител, продуцируемых одной В-клеткой или В-клеточным клоном. Вариабельная область каждой тяжелой цепи составляет приблизительно 110 аминокислот в длину.

[0516] У млекопитающих существует два типа легких цепей - лямбда (λ) и каппа (κ). Легкая цепь состоит из двух доменов, константного домена и вариабельного домена. Приблизительная длина легкой цепи составляет от 211 до 217 аминокислот. Каждое антитело содержит две идентичные легкие цепи.

[0517] Два плеча Y-образной молекулы антитела включают сайты связывания антител, которые могут связывать два антигена. Два антигена могут быть идентичными или они могут быть различными, например, в биспецифических антителах. Эта область антитела называется Fab (фрагмент, антигенсвязывающий), и она придает антителу его специфичность. Таким образом, Fab включает один константный и один вариабельный домен из каждой тяжелой и каждой легкой цепи антитела. Вариабельный домен, также называемый Fv-областью, является наиболее важной областью для распознавания и связывания с антигенами, такими как вирусные белки или рецепторы на поверхности клеток-хозяев. Имеются три вариабельные петли на легкой цепи (VL) и три вариабельные петли на тяжелой (VH) цепи антитела, которые отвечают за связывание с антигеном. Петли называют областями, определяющими комплементарность (CDRs).

[0518] Основание Y-образной молекулы называется Fc (фрагмент, кристаллизующийся), и он важен для модуляции активности иммунных клеток. Fc включает две тяжелые цепи и он может связываться специфически и гарантировать, что каждое антитело генерирует соответствующий иммунный ответ на конкретный антиген. Он также может опосредовать различные физиологические эффекты, в том числе опсонизацию, лизис клеток и дегрануляцию тучных клеток, базофилов и эозинофилов. Кроме того, два N-концевых фрагмента антитела называются Fab-областью, и С-концевой фрагмент называется Fc-областью.

[0519] В одном варианте осуществления описанный здесь объект, относится к моноклональным и биспецифическим антителам, вариантам, слитым белкам, содержащим часть антитела с сайтом распознавания антигена, требуемой специфичности. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела представляет собой часть антитела, которая имеет по меньшей мере один сайт распознавания антигена.

Фрагменты включают, например, но без ограничения перечисленным, Fab, Fab', F(ab')2 Fv) и одноцепочечные (scFv).

[0520] Антитела могут быть продуцированы рекомбинантно любыми способами, известными в данной области. В одном варианте осуществления такое антитело секвенируют, а затем полинуклеотидную последовательность клонируют в вектор для экспрессии или размножения. В одном варианте осуществления антитело синтезируют. Последовательность, кодирующая представляющее интерес антитело, может быть поддержана в векторе в клетке-хозяине, и затем клетка-хозяин может быть размножена и заморожена для будущего применения. Полинуклеотидная последовательность таких антител может быть использована для генетических манипуляций для создания биспецифических молекул, описанных здесь.

[0521] **Терапия антителами**

[0522] Терапия антителами применяет моноклональные или биспецифические антитела для связывания с заранее определенными антигенами. Эта терапия может стимулировать иммунную систему пациента к атаке на такие антигены, как вирусы. В клинических условиях наиболее распространенным способом введения терапевтических антител является внутривенная (IV) инфузия. Эта инфузия может сопровождаться подкожным введением, хотя внутримышечная инъекция также возможна. Причем разрабатываются способы перорального введения антител. Описанные в данном документе моноклональные и биспецифические антитела могут быть введены субъекту любым подходящим способом, известным в данной области. Описанные здесь моноклональные и биспецифические антитела могут быть введены ежедневно. Описанные здесь моноклональные и биспецифические антитела могут быть введены два, три, четыре, пять или несколько раз в день. Описанные здесь моноклональные и биспецифические антитела могут быть введены в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 дней или в течение 1 или 2 недель. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь моноклональные и биспецифические антитела могут быть введены в течение периода, превышающего две недели. Описанные здесь моноклональные и биспецифические антитела могут быть введены в комбинации с любым другим терапевтически эффективным агентом или комбинацией агентов.

[0523] **Терапия COVID-19 - моноклональные антитела (MAT, mAbs)**

[0524] Единственным препаратом, одобренным в настоящее время для лечения пациентов с COVID-19, является ремдесивир. Ремдесивир демонстрирует некоторое

преимущество в сокращении времени выздоровления после тяжелой формы COVID-19. В настоящее время предпринимаются усилия по идентификации биологических препаратов или небольших молекул, которые обладают более мощным и широким действием против распространения вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 1A** представлена схематическая диаграмма вирусной частицы SARS-CoV-2. На **фиг. 1B** представлен тример шиповидного белка (белка шипа, S-белка, спайкового белка), белка, который расположен на поверхности вируса и связывается с клеточным рецептором на клетках-мишенях. RBD является критическим компонентом гликопротеинового шипа вируса, который обнаруживается на коронавирусах, в том числе SARS-CoV-2, и играет наиболее важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетку организма-хозяина. Рецептор-связывающий домен (RBD) показан сверху зеленым цветом. Шиповидный белок также имеет N-концевой домен (NTD). На RBD и NTD нацелены антитела против SARS-CoV-2 и его вариантных штаммов. Тример шиповидного белка может быть применен для выделения B-клеток из проб выздоравливающих пациентов. На **фиг. 1C** представлена электронная микрофотография коронавирусных частиц. Стрелкой обозначен шиповидный белок вируса на вирусной мембране.

[0525] В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к выделению, исследованию свойств и обеспечению последовательностей мощных моноклональных антител (mAbs, MAT, мАТ) против вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19. В некоторых вариантах осуществления раскрытый здесь объект описывает оптимальных пациентов с COVID-19, у которых могут быть выделены мощные MAT против SARS-CoV-2. MAT могут быть выделены из проб крови пациентов с диагнозом COVID-19 или пациентов, демонстрирующих симптомы, родственные COVID-19. После определения последовательности антител из этих проб, MAT могут быть синтезированы *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления последовательности MAT могут быть модифицированы и оптимизированы перед синтезом. Эти MAT могут быть использованы для последующих экспериментов по исследованию свойств. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к идентификации MAT, значительно более мощных, чем любые другие MAT к SARS-CoV-2, известные на сегодняшний день в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления MAT снижают значения IC_{50} и/или IC_{90}.

[0526] Описанные здесь нейтрализующие MAT к SARS-CoV-2, могут быть применены для лечения субъектов, инфицированных SARS-CoV-2. В некоторых вариантах

осуществления описанные здесь МАТ снижают вирусную нагрузку SARS-CoV-2 у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь МАТ уменьшают тяжесть заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь МАТ улучшают клинический исход COVID-19 у субъектов, нуждающихся в этом.**[0527]** В некоторых вариантах осуществления описанные здесь МАТ могут быть применены в качестве профилактики для предупреждения инфицирования SARS-CoV-2 субъектов и индивидуумов с высоким риском. В некоторых вариантах осуществления субъектом с высоким риском могут быть медицинские работники, находящиеся в непосредственной близости от пациентов с COVID-19, или члены семей этих медицинских работников. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь МАТ могут быть применены в качестве профилактики для населения в целом.

[0528] **Прохождение способа идентификации мощных моноклональных антител (МАТ) против COVID-19**

[0529] В одном варианте осуществления описанный здесь объект относится к идентификации, выделению из пациентов и исследованию мощных МАТ против SARS-CoV-2, его вариантов или любого коронавируса. Один из вариантов описанного здесь способа выделения таких антител описан ниже. В одном варианте осуществления описанный здесь объект относится к введению антител, описанных в настоящем документе, субъектам, нуждающимся в этом, для лечения или предупреждения заболевания. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение моноклонального антитела одного типа. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение коктейля из двух или нескольких моноклональных антител.

[0530] Пробы плазмы от пациентов с COVID-19 могут быть выделены и оценены на способность, содержащихся в этих пробах плазмы, потенциальных антител: А) связывать вирусную оболочку SARS-CoV-2 или вариантного штамма (анализ может быть выполнен с помощью ИФА (ELISA)); и В) нейтрализовать SARS-CoV-2 или его вариантный штамм *in vitro*. Пробы плазмы от пациентов с тяжелым заболеванием или симптомологией COVID-19 могут иметь более сильную противовирусную активность, чем пробы плазмы от пациентов с COVID-19 с нетяжелым заболеванием. Проба плазмы, которая, как определено, обладает наибольшей активностью, может быть использована для отбора пациентов для дальнейшего анализа моноклональных антител.

[0531] Мононуклеарные клетки периферической крови (PMBCs) могут быть выделены от пациентов с COVID-19, пробы плазмы которых проявляют наибольшую активность для выделения единичных В-клеток. Эти В-клетки содержат последовательности моноклональных антител, которые могут быть ответственны за, указанную выше, сильную противовирусную активность в плазме. Последовательности антител могут быть извлечены из этих единичных В-клеток любыми высокопроизводительными методами секвенирования, известными в данной области. Гены единичных В-клеток, кодирующие эти последовательности МАТ, могут быть синтезированы и клонированы в векторы экспрессии. Затем кодирующие моноклональные антитела могут быть экспрессированы *in vitro* и очищены для последующего анализа и исследования.

[0532] Затем, продуцированные *in vitro* и очищенные моноклональные антитела могут быть проанализированы на их способность: А) связываться с оболочкой вируса SARS-CoV-2 или вариантного штамма (анализ может быть с помощью ИФА); и В) нейтрализовать SARS-CoV-2 или его вариантный штамм, тем самым останавливая или предупреждая инфекции, вызываемые коронавирусами. Реакция нейтрализации может быть осуществлена как с помощью псевдотипированного вируса, так и/или с помощью реакции нейтрализации живого вируса. Те моноклональные антитела, МАТ, которые демонстрируют наилучшие результаты, могут быть затем подвергнуты дополнительным исследованиям свойств, включая, но без ограничения перечисленным, конкурентный твердофазный ИФА, анализ аффинности связывания с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR, ППР) и эксклюзионную хроматографию. Свойства (параметры) антител могут быть обозначены активностью, концентрацией IC_{50} и концентрацией IC_{90}. IC_{50} является количественной мерой, используемой для обозначения концентрации антитела, необходимой для ингибирования вируса или вирусной популяции на 50%. IC_{90} является количественной мерой, используемой для обозначения концентрации антитела, необходимой для ингибирования вируса или вирусной популяции на 90%. Эти характеристики являются мерами мощности (активности) антитела.

[0533] В одном варианте осуществления описанного здесь объекта более 100 миллионов клеток 8 пациентов было подвергнуто скринингу описанным способом, синтезировали 276 последовательностей МАТ, проанализировали и охарактеризовали 66 МАТ. В одном варианте осуществления 6 МАТ стали лучшими хитами с хорошей противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. В одном варианте осуществления появилось 1 моноклональное антитело, МАТ, с исключительной

противовирусной активностью и мощностью против SARS-CoV-2. В одном варианте осуществления описанный здесь объект относится к моноклональным антителам со значительно более высокой активностью, чем любые другие МАТ против SARS-CoV-2, известные на сегодняшний день в данной области техники. В одном варианте осуществления описанный здесь объект относится к моноклональным антителам со значительно более низкими значениями концентраций IC_{50} и IC_{90}, чем у любого другого МАТ, известного на сегодняшний день в данной области техники, против SARS-CoV-2 или вариантного штамма.

[0534] В одном варианте осуществления дополнительные моноклональные антитела идентифицируют в пробах в конвейере для скрининга, и, если дополнительные пробы плазмы пациента с COVID-19 подвергают скринингу на их способность нейтрализовать SARS-CoV-2.

[0535] Моноклональные антитела, полученные способом, описанным в настоящем документе, являются значительно более мощными, чем другие антитела, известные в данной области, против SARS-CoV-2 или вариантного штамма. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к моноклональным антителам против SARS-CoV-2 с высокой противовирусной активностью у субъектов. В некоторых вариантах осуществления высокая противовирусная активность является выше, чем активность SARS-CoV-2, известная в данной области. В некоторых вариантах осуществления субъектами являются люди. В некоторых вариантах осуществления субъектами являются пациенты-люди.

[0536] В некоторых вариантах осуществления более мощные антитела требуют введения меньших количеств (более низких концентраций), подлежащих введению субъекту, нуждающемуся в этом, для достижения желаемых клинических эффектов, связанных с COVID-19. Это может быть достигнуто за счет введения субъектам более низких доз. Следовательно, меньше потенциальных побочных эффектов будет наблюдаться при менее частых режимах дозирования или меньшем количестве антител. Это потенциально снизит затраты на производство антител. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против SARS-CoV-2 приводит к более быстрому выздоровлению субъектов с COVID-19 и к большей эффективности в целом.

[0537] В некоторых вариантах осуществления описанное здесь МАТ нацелено на множественные эпитопы вируса SARS-CoV-2 или вариантного штамма. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к комбинированным

коктейлям антител, подлежащих введению субъекту. В некоторых вариантах осуществления антитела в коктейлях нацелены на множественные эпитопы на вирусе SARS-CoV-2 или вариантном штамме. В некоторых вариантах осуществления комбинированные коктейли антител обеспечивают еще большую эффективность, чем каждое отдельное антитело коктейля, и снижают вероятность устойчивости к вирусам.

[0538] В некоторых вариантах осуществления описанные здесь MAT могут быть применены для лечения и/или предупреждения инфекции COVID-19. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь MAT могут быть введены субъекту в качестве предупреждения или профилактики. В некоторых вариантах осуществления MAT могут быть применены для диагностики воздействия COVID-19 на субъекта. В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь MAT могут быть использованы в лабораторных исследованиях и разработках.

[0539] **Последовательности MAT, описанные в настоящем документе, против SARS-CoV-2 или вариантного штамма**

[0540] Подчеркнутые и выделенные курсивом аминокислоты представляют соответствующие области, определяющие комплементарность (CDRs). Каждая последовательность содержит три CDRs, которые появляются в последовательности в порядке CDR1, CDR2 и CDR3.

[0541] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-4 содержит SEQ ID NOs: 1 и 2.

[0542] SEQ ID NO: 1 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-4.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPNSGG TNYTQMFQG*RVTMTRDTSISTAYMEVSRLRSDDTAVYYCAR*DRSWAVVYYYMDV*WGKG TTVTVSS

[0543] SEQ ID NO: 2 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-4.

QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSNNLV*FGGGTKLTVL

[0544] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-8 содержит SEQ ID NOs: 3 и 4.

[0545] SEQ ID NO: 3 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-8.

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRQAPGQGLEWMG*RIIPILGIANY AQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQGT TVTVSS

[0546] SEQ ID NO: 4 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-8.

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVL

[0547] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-15 содержит SEQ ID NOs: 5 и 6.

[0548] SEQ ID NO: 5 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-15.

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSS

[0549] SEQ ID NO: 6 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-15.

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADCYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVL

[0550] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-38 содержит SEQ ID NOs: 7 и 8.

[0551] SEQ ID NO: 7 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-38.

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG*FTFSSYSMN*WVRQAPGKGLEWVS*SISSSSSYIYYA DSVKG*RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR*AGWELRLDAFDI*WGQGTMVTV SS

[0552] SEQ ID NO: 8 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-38.

SSELTQDPAVSVALGQTVRITC*QGDSLRSSYAS*WYQQKPGQAPILVIY*DKNNRPS*GIPDRF SGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC*NSRDSSGIL*FGGGTKLTVL

[0553] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-51 содержит SEQ ID NOs: 9 и 10.

[0554] SEQ ID NO: 9 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-51.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT LVTVSS

[0555] SEQ ID NO: 10 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-51.

QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVL

[0556] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-32 содержит SEQ ID NOs: 11 и 12.

[0557] SEQ ID NO: 11 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-32.

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG*FSFDDYAMH*WVRQAPGKGLEWVS*GISWNSGSIG YADSVKG*RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK*GLVQDYDSSGYFFADRVSAFD I*WGQGTMVTVSS

[0558] SEQ ID NO: 12 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-32.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSINSYLN*WYQQKPGKAPKLLIY*AASSLQS*GVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYSTPLT*FGGGTKVEIK

[0559] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-7 содержит SEQ ID NOs: 13 и 14.

[0560] SEQ ID NO: 13 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-7, которая специфически распознает рецептор-связывающий домен (RBD).

SQITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKR YSPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSS AS

[0561] SEQ ID NO: 14 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела 2-7, которая специфически распознает RBD.

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVL

[0562] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 1-57 содержит SEQ ID NOs: 15 и 16.

[0563] SEQ ID NO: 15 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 1-57, которая специфически распознает RBD.

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSS

[0564] SEQ ID NO: 16 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 1-57, которая специфически распознает RBD.

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIK

[0565] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 1-20 содержит SEQ ID NOs: 17 и 18.

[0566] SEQ ID NO: 17 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 1-20, которая специфически распознает RBD.

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG*LTVSSNYMS*WVRQAPGKGLEWVS*VIYSGGSTFYA DSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DLFYYGMDV*WGQGTTVTVSS

[0567] SEQ ID NO: 18 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 1-20, которая специфически распознает RBD.

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPC*FGPGTKVDIK

[0568] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-30 содержит SEQ ID NOs: 19 и 20.

[0569] SEQ ID NO: 19 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-30, которая специфически распознает RBD.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYTMH*WVRQAPGKGLEWVA*AISYDGNNK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*SILYGGGMDV*WGQGTTVTV SS

[0570] SEQ ID NO: 20 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-30, которая специфически распознает RBD.

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGQAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPLT*FGGGTKVEIK

[0571] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-20 содержит SEQ ID NOs: 21 и 22.

[0572] SEQ ID NO: 21 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-20, которая специфически распознает RBD.

QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV TVSS

[0573] SEQ ID NO: 22 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-20, которая специфически распознает RBD.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIK

[0574] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-18 содержит SEQ ID NOs: 23 и 24.

[0575] SEQ ID NO: 23 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-18, которая специфически распознает N-концевой домен (NTD).

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT LVTVSS

[0576] SEQ ID NO: 24 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-18, которая специфически распознает NTD.

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVL

[0577] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 5-24 содержит SEQ ID NOs: 25 и 26.

[0578] SEQ ID NO: 25 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 5-24, которая специфически распознает NTD.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*LTFSSYVMH*WVRQAPGKGLDWVG*VIWYDGSK*K YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DPRDYYDFWSGYDYYYGL DV*WGQGTTVTVSS

[0579] SEQ ID NO: 26 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 5-24, которая специфически распознает NTD.

EIVLTQSPGILSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSGALT*FGGGTKVEIK

[0580] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 5-7 содержит SEQ ID NOs: 27 и 28.

[0581] SEQ ID NO: 27 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 5-7, которая специфически распознает NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*VINPSGGST SYAE*KFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DREPHSDSSGYWDSLKYYYY YALDV*WGQGTTVTVSS

[0582] SEQ ID NO: 28 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 5-7, которая специфически распознает NTD.

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPELLIY*AASTLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNTYPFT*FGPGTKVDIK

[0583] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 1-68 содержит SEQ ID NOs: 29 и 30.

[0584] SEQ ID NO: 29 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 1-68, которая специфически распознает NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV* WGQGTTVTVSS

[0585] SEQ ID NO: 30 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 1-68, которая специфически распознает NTD.

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVL

[0586] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-43 содержит SEQ ID NOs: 31 и 32.

[0587] SEQ ID NO: 31 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-43, которая распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPNSGG TNYAQ*KFQGRVTMTRDTSITTAYMELRRLRSDDTAVYYCAR*GLGVGCSGGNCYLDYYY*M DVWGKGTTVTVSS

[0588] SEQ ID NO: 32 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-43, которая распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYC*SSYTSSSTWV*FGGGTKLTVL

[0589] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-19 содержит SEQ ID NOs: 33 и 34.

[0590] SEQ ID NO: 33 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 4-19, которая распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSISNYYWS*WIRQSPGKGLEWIG*YIYYSGSTNYNPS*
*L*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*SAKHWLAPPGDYYYYMDV*WGKGTT
VTVSS

[0591] SEQ ID NO: 34 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 4-19, которая распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS
SLQPEDFATYYC*QQLNSYLT*FGGGTKVEIK

[0592] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-17 содержит SEQ ID NOs: 35 и 36.

[0593] SEQ ID NO: 35 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-17, которая распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTANYAQ*KFQGRVTI
TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGTVVTVSS

[0594] SEQ ID NO: 36 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 2-17, которая распознает эпитоп, отличный от RBD или NTD.

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRFSGSGSGTEFTLT
ISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIK

Связывающие RBD

[0595] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-36 содержит SEQ ID NOs: 37 и 38.

[0596] SEQ ID NO: 37 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 2-36, которая специфически распознает RBD.

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSS

[0597] SEQ ID NO: 38 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела, номер 2-36, которая специфически распознает RBD.

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIK

[0598] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 1-87 содержит SEQ ID NOs: 39 и 40.

[0599] SEQ ID NO: 39 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 1-87, которая специфически распознает NTD.

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDAE TIYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GIAVIGPPPSTYYYYGMDV* WGQGTTVTVSS

[0600] SEQ ID NO: 40 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела, номер 1-87, которая специфически распознает NTD.

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS*SDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVL

[0601] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2-15mut содержит SEQ ID NOs: 41 и 42.

[0602] SEQ ID NO: 41 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 2-15mut.

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSS

[0603] SEQ ID NO: 42 представляет собой вариабельную область легкой цепи моноклонального антитела 2-15mut.

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADSYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVL

[0604] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-8(39/51) содержит SEQ ID NOs: 43 и 44.

[0605] SEQ ID NO: 43 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 4-8(39/51).

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSS

[0606] SEQ ID NO: 44 представляет собой вариабельную область легкой цепи моноклонального антитела 4-8(39/51).

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVL

[0607] В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4-8(39/51/57) содержит SEQ ID NOs: 45 и 46.

[0608] SEQ ID NO: 45 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 4-8(39/51/57).

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGTAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSS

[0609] SEQ ID NO: 46 представляет собой вариабельную область легкой цепи моноклонального антитела 4-8(39/51/57).

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVL

[0610] Последовательности нуклеиновых кислот, описанных здесь моноклональных антител против SARS-CoV-2 или вариантных штаммов

[0611] В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к последовательностям ДНК, которые кодируют любое из моноклональных антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к последовательностям мРНК, которые кодируют любое из антител, описанных в настоящем документе. Используемые здесь термины «нуклеиновая кислота» и «нуклеотидная последовательность», относятся как к молекулам ДНК, так и к молекулам РНК, включая молекулы ДНК или РНК с модифицированными основаниями, модифицированными сахарами или модифицированным остовом.

[0612] В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к выделенной нуклеиновой кислоте, имеющей нуклеотидную последовательность, кодирующую любое из антител настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные последовательности, кодирующие любое из антител настоящего изобретения, являются кодон-оптимизированными для эффективной экспрессии в системе организма-хозяина. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные последовательности, кодирующие любое из антител настоящего изобретения, являются кодон-оптимизированными для повышения эффективности трансляции нуклеотидных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные последовательности, кодирующие любое из антител настоящего изобретения, являются кодон-оптимизированными для обеспечения предпочтения кодонов в системе организма-хозяина. В некоторых вариантах осуществления

нуклеотидные последовательности, кодирующие любое из антител настоящего изобретения, являются кодон-оптимизированными для устранения избыточности и/или эволюционных ограничений, включая, но не ограничиваясь, наличие изоакцепторных тРНК, ТАТА-бокса, последовательностей Шайна-Дальгарно.

[0613] В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, описанный здесь, объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей

последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей

последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей

последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей

последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к кодон-оптимизированной, выделенной нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую моноклональное антитело, включая SEQ ID NO: 46.

[0614] В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к фармацевтической композиции, содержащей выделенную нуклеиновую кислоту, имеющую нуклеотидную последовательность, кодирующую любое из антител настоящего описания, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к фармацевтической композиции, содержащей кодон-оптимизированную, выделенную нуклеиновую кислоту, имеющую нуклеотидную последовательность, кодирующую любое из антител настоящего описания, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0615] **Лечение COVID-19 биспецифическими антителами**

[0616] Моноклональные антитела являются гомогенными по природе взаимодействия с лигандами/антигенами и, следовательно, генерируют абсолютную моноспецифичность по отношению к своей мишени. Однако иногда эта абсолютная специфичность в отношении единственного антигена-мишени может приводить к некоторым ограничениям при лечении агентов, таких как вирусы, которые, как известно, вырабатывают свои эпитопы-мишени и, таким образом, ускользают от нацеливания моноклональных антител. Для преодоления таких ограничений, ученые создали антитела, которые могут быть сконструированы для нацеливания на множественные эпитопы с использованием единственной антитело-подобной молекулы. Эти антитело-подобные молекулы, могут одновременно связывать два отдельных антигена и называются «биспецифическими» антителами. Их каркас состоит из фрагментов двух моноклональных антител, области которых имеют аффинность связывания с двумя отдельными антигенами. Такой каркас может быть применим для связывания нетрадиционных или редких антигенов. В

некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к созданию биспецифических антител, способных нейтрализовать вирус SARS-CoV-2 и/или его вариантные штаммы.

[0617] Описанные здесь биспецифические антитела к SARS-CoV-2 могут быть применимы для лечения субъектов, инфицированных SARS-CoV-2 или вариантным штаммом. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, описанные в настоящем документе, снижают вирусную нагрузку у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, описанные здесь, снижают тяжесть заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, описанные здесь, улучшают клинический исход COVID-19 у субъектов, нуждающихся в этом.

[0618] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, описанные здесь, могут быть применены в качестве профилактики для предупреждения заражения субъектов и лиц с высоким риском заражения SARS-CoV-2 или вариантным штаммом. В некоторых вариантах осуществления субъектом высокого риска могут быть медицинские работники, находящиеся в непосредственной близости от пациентов с COVID-19, или члены семей этих медицинских работников. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, описанные здесь, могут быть применены в качестве профилактики в целом для всего населения.

[0619] В некоторых вариантах осуществления более мощные антитела требуют меньших количеств, подлежащих введению субъекту для достижения связанных с COVID-19 желаемых эффектов восстановления. Это может быть достигнуто за счет более низких доз, вводимых субъектам, и, следовательно, меньших потенциальных побочных эффектов, менее частых режимов дозирования или более низких затрат на производство антител. В некоторых вариантах осуществления активность измеряют значениями концентрации IC_{50} и IC_{90}.

[0620] В некоторых вариантах осуществления описанные здесь биспецифические антитела нацелены на множественные эпитопы вируса SARS-CoV-2 или вариантного штамма. В некоторых вариантах осуществления описанный здесь объект относится к комбинированным коктейлям биспецифических антител. В некоторых вариантах осуществления антитела в коктейлях нацелены на множественные эпитопы вируса SARS-CoV-2 или вариантного штамма. В некоторых вариантах осуществления комбинированные коктейли биспецифических антител обеспечивают даже большую

эффективность и снижают возможность возникновения устойчивости к вирусам, чем каждое отдельное антитело коктейля. В некоторых вариантах осуществления описанные здесь биспецифические антитела могут быть использованы в лабораторных исследованиях и разработках. В одном варианте осуществления описанные здесь биспецифические антитела включают в себя вариабельные области первого и второго антитела, в котором первое антитело связывается с эпитопом на рецептор-связывающем домене (RBD) коронавируса, тогда как второе связывается с эпитопом на N-концевом домене (NTD) коронавируса.

[0621] Спаривание анти-RBD и анти-NTD доменных антител в таком биспецифическом формате, главным образом обеспечило бы повышение генетического барьера для вируса для достижения устойчивости к антителам. Это также позволяет практикующим врачам вводить пациентам только одну композицию одного биспецифического антитела, тем самым упрощая лечение. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела вводят в виде коктейля двух или нескольких антител. Что касается преимуществ с точки зрения маркетинга и цепочки поставок, биспецифические антитела представляют собой экономичную альтернативу производству в формате одной молекулы таких комбинаций моноклональных антител, которые, как известно, повышают порог устойчивости к SARS-CoV-2.

[0622] В одном варианте осуществления описанный здесь объект относится к биспецифическим антителам, сконструированным для лечения и профилактики инфекций COVID-19. Сконструированные биспецифические антитела могут объединять специфичность связывания двух антител только в одной молекуле. Биспецифические антитела могут распознавать два антигена на разных клетках или на одной и той же клетке. Таким образом, благодаря специфическому связыванию двух антигенов сконструированные биспецифические антитела могут сблизить две клетки или одновременно активировать два рецептора. Кроме того, блокирование двух белков-мишеней одним антителом вместо двух может быть более эффективным. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела могут нацеливаться на два вирусных эпитопа, обеспечивая более высокий барьер против ускользания вируса. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела могут оказывать синергетическое действие на эффективность в отношении вирусной мишени.

[0623] В одном варианте осуществления сконструированные антитела достигают биспецифичности с использованием формата CrossMab (Schaefer, 2011). Инженерный

формат CrossMab позволяет биспецифическим антителам принимать более нативную антитело-подобную структуру. Это может облегчить связывание биспецифического антитела со слабо экспрессируемыми антигенами, избегая чрезмерной стимуляции иммунных ответов. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела в формате CrossMab могут быть заякорены на мембране клетки-хозяина. Это позволяет повысить локальную концентрацию антител, нацеленных на последовательные и/или взаимозависимые этапы проникновения вируса и компенсировать моновалентное связывание.

[0624] Как описано в настоящем документе, формат CrossMab для конструирования биспецифических антител может быть использован для конструирования биспецифических антител против вируса SARS-CoV-2 или вариантного штамма. Как показано на **фиг. 41,** создание «выступа» в одной тяжелой цепи и «впадины» в другой тяжелой цепи биспецифического антитела способствует образованию гетеродимеров тяжелой цепи (*пер.,* по типу «выступ-во впадину», «knob-in-hole»), тогда как «кроссовер» последовательностей CL и CH1 (константные домены, тяжелые и легкие цепи) в одном плече антитела способствует правильному образованию пар тяжелая-легкая цепи в обоих плечах. Формат CrossMab обеспечивает правильную сборку двух тяжелых цепей и двух легких цепей различных родительских антител в одну молекулу биспецифического антитела, которая напоминает типичное моноклональное антитело с точки зрения массы и архитектуры и без искусственных линкеров. Каждое плечо антитела может быть выбрано из различных мощных нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 или вариантного штамма. Другие биспецифические форматы, которые объединяют определенные комбинации антител против SARS-CoV-2, описанные в настоящем документе, могут давать аналогичную нейтрализующую активность. Как показано на **фиг. 41**, Fc человеческого IgG изотипа 1 может быть сконструировано для снижения эффекторной функции Fc с мутациями L234F, L235E и P331S и ради времени полужизни с мутациями M428L и N434S.

[0625] В одном варианте осуществления биспецифическое антитело содержит две полипептидные цепи, по одной от каждого исходного моноклонального антитела. В одном варианте осуществления первое исходное полипептидное «плечо» содержит полипептиды легкой цепи и тяжелой цепи первого исходного антитела. Легкая цепь может включать вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий связывающую область легкой цепи, и константный домен легкой цепи (CL) первого исходного антитела.

Тяжелая цепь может включать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий область связывания тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи (CH) первого исходного антитела. В одном варианте осуществления первое исходное полипептидное плечо также включает домен, который способствует гетеродимеризации со вторым полипептидом. В одном варианте осуществления этот домен гетеродимеризации может ковалентно связывать первый исходный полипептид со вторым исходным полипептидом биспецифического антитела.

[0626] В одном варианте осуществления второе исходное полипептидное плечо содержит полипептиды легкой цепи и тяжелой цепи второго исходного антитела. Легкая цепь может включать вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий связывающую область легкой цепи, и константный домен легкой цепи (CL) второго исходного антитела. Тяжелая цепь может включать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий область связывания тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи (CH) второго исходного антитела. В одном варианте осуществления второе исходное полипептидное плечо также включает домен, который способствует гетеродимеризации со вторым полипептидом. В одном варианте осуществления этот домен гетеродимеризации может ковалентно связывать первый исходный полипептид со вторым исходным полипептидом биспецифического антитела. В одном варианте осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит линкеры и дисульфидные связи, соединяющие два исходных полипептида антитела. Линкеры могут представлять собой любую подходящую аминокислотную последовательность.

[0627] В одном варианте осуществления описанные здесь биспецифические антитела, включают вариабельные области первого и второго антитела, в которых первое антитело связывается с эпитопом на рецептор-связывающем домене (RBD) коронавируса и выбрано из 8 моноклональных антител (1-20, 1-57, 2-7, 2-15, 2-30, 2-36, 2-43 и 4-20), тогда как второе связывается с эпитопом на N-концевом домене (NTD) коронавируса и также выбрано из 8 моноклональных антител (1-68, 1-87, 2-17, 2-51, 4-8, 4-18, 4-19 и 5-24).

[0628] Антитела формата CrossMab, описанные в настоящем документе, используют остов Fc изотипа IgG1 человека. Остов может иметь дополнительные мутации, сконструированные для снижения эффекторной функции Fc с мутациями L234F, L235E и P331S и для периода полужизни с мутациями M428L и N434S.

[0629] Для создания биспецифических антител, которые соответствовали бы этим целям, 58 биспецифических антител-кандидатов подвергали скринингу на их активность

против живого инфекционного вируса SARS-CoV-2 с использованием анализа *in vitro*. Вкратце, очищенные биспецифические антитела-кандидаты смешивали с инфекционным живым вирусом в течение 60 минут, а затем добавляли к монослою клеток Vero E6 для измерения степени нейтрализации. Антитела разбавляли в 5 раз из 10 мкг/мл, и в то же время вирус инкубировали с клетками при MOI = 0,1. Через три дня после заражения в клетках измеряли цитопатические эффекты, индуцированные репликацией живого вируса. Различие в степени заражения по сравнению с контрольными лунками, не содержащими антител, преобразовывали в процентное значение, а значение ингибирования 50% вируса (IC_{50}) и 90% вируса (IC_{90}) рассчитывали с использованием нелинейного регрессионного анализа.

[0630] Используя значения активности, показатели качества биспецифических антител были установлены на основе кратного повышения концентраций IC_{90}, которых они достигли по сравнению с их исходными антителами. Биспецифические антитела с активностью $IC_{50} \leq 10$ нг/мл и с $IC_{90} \leq 50$ нг/мл были выбраны в качестве антител, которые обладали бы способностью достижения наивысшего барьера резистентности к SARS-CoV-2. Ab X и Ab Y представляют собой нерелевантные контроли на Fab с одним плечом. Отобранные биспецифические антитела-кандидаты достигают активности, аналогичной совместному введению двух исходных МАТ.

[0631] **<u>Вариантные штаммы SARS-CoV-2</u>**

[0632] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела проявляют нейтрализующую активность против вируса SARS-CoV-2 дикого типа (WA1). В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела проявляют нейтрализующую активность против вариантов SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, описанные этом документе, проявляют мощную нейтрализующую активность в отношении штаммов вируса дикого типа SARS-CoV-2 и множественных вариантных штаммов вируса. В некоторых вариантах осуществления, вариантами SARS-CoV-2 являются B.1.1.7 (британский вариант), B.1.351 (южноафриканский вариант), B.1.526 (вариант из Нью-Йорка) или P.1 (бразильский вариант).

[0633] В одном варианте осуществления каждое плечо сконструированного биспецифического антитела выбрано из 19 мощных нейтрализующих антител против SARS-CoV-2. Дополнительные биспецифические антитела 2-7/5-7, 2-7/1-57 и форматы CrossMab с оборотными выступами и впадинами для выступов, а именно 5-7/2-7 или 1-

57/2-7, показали высокую активность при тестировании против вируса дикого типа. Поскольку на активность 1-57 может влиять вариант SARS-CoV-2, содержащий мутацию L452R (такой как, калифорнийский вариант), который разрушает связывание тяжелой цепи MAT 1-57, предложенное структурным моделированием, 2-7/5-7 был выбран из ниспадающего списка в качестве кандидата на разработку, и как дополнительно характеризующийся нейтрализацией в отношении вариантов SARS-CoV-2, и демонстрирующий мощную нейтрализацию в отношении новых, появляющихся вариантов, таких как B.1.1.7 (британский вариант), B.1.351 (южноафриканский вариант), B.1.526 (вариант из Нью-Йорка) и P.1 (бразильский вариант). Для многих, проанализированных здесь, биспецифических антител оба плеча биспецифических антител вносят вклад в нейтрализующую активность биспецифической молекулы. Эти биспецифические антитела с мощной нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2 и его вариантов предлагают новую терапию для лечения и предупреждения COVID-19 в виде одной молекулы антитела, для обеспечения более высокого генетического барьера против ускользания вируса и более низкую стоимость, чем комбинация антител. Авторы изобретения ожидают, что наблюдаемое усиление активности может быть распространено на другой формат сконструированных биспецифических антител.

[0634] *Последовательности антител для биспецифических антител*

[0635] Подчеркнутые и выделенные курсивом аминокислоты представляют соответствующие области, определяющие комплементарность (CDRs). Каждая последовательность содержит три CDRs, которые появляются в последовательности в порядке CDR1, CDR2 и CDR3.

[0636] Последовательность биспецифического антитела 2-17/2-7 может содержать:

[0637] SEQ ID NO: 47 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-7 2-17HC-Hole-Cross.

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0638] SEQ ID NO: 48 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/2-7 2-17VLCH1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0639] SEQ ID NO: 49 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-7 2-7HC-Knob

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR DELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0640] SEQ ID NO: 50 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/2-7 2-7LC

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0641] Последовательность биспецифического антитела 1-57/5-7 может содержать:

[0642] SEQ ID NO: 51 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/5-7 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0643] SEQ ID NO: 52 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/5-7 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0644] SEQ ID NO: 53 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную тяжелую цепь антитела 1-57/5-7 5-7 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*VINPSGGST SYAEKFRG*RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DREPHSDSSGYWDSLKYYYY YALDV*WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0645] SEQ ID NO: 54 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную легкую цепь антитела 1-57/5-7 5-7LC

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPELLIY*AASTLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNTYPFT*FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0646] Последовательность биспецифического антитела 5-7/1-57 может содержать:

[0647] SEQ ID NO: 55 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную тяжелую цепь антитела 5-7/1-57 5-7HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*VINPSGGST SYAEKFRG*RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DREPHSDSSGYWDSLKYYYY YALDV*WGQGTTVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0648] SEQ ID NO: 56 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную легкую цепь антитела 5-7/1-57 5-7VLCH1

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPELLIY*AASTLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNTYPFT*FGPGTKVDIKSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0649] SEQ ID NO: представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную тяжелую цепь антитела 5-7/1-57 1-57HC-Knob

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0650] SEQ ID NO: 58 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную легкую цепь антитела 5-7/1-57 1-57LC

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0651] Последовательность биспецифического антитела 2-7/5-7 может содержать:

[0652] SEQ ID NO: 59 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/5-7 2-7HC-Hole-Cross

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0653] SEQ ID NO: 60 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/5-7 2-7VLCH1

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0654] SEQ ID NO: 61 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/5-7 5-7 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*VINPSGGST SYAEKFRG*RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DREPHSDSSGYWDSLKYYYY YALDV*WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0655] SEQ ID NO: 62 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную легкую цепь антитела 2-7/5-7 5-7LC

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPELLIY*AASTLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNTYPFT*FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0656] Последовательность биспецифического антитела 5-7/2-7 может содержать:

[0657] SEQ ID NO: 63 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную тяжелую цепь антитела 5-7/2-7 5-7HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YTFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*VINPSGGST SYAEKFRG*RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*DREPHSDSSGYWDSLKYYYY YALDV*WGQGTTVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0658] SEQ ID NO: 64 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-7 производную легкую цепь антитела 5-7/2-7 5-7VLCH1

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPELLIY*AASTLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNTYPFT*FGPGTKVDIKSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0659] SEQ ID NO: 65 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 5-7/2-7 2-7HC-Knob

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR DELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0660] SEQ ID NO: 66 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 5-7/2-7 2-7LC

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0661] Последовательность биспецифического антитела 2-17/1-57 может содержать:

[0662] SEQ ID NO: 67 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/1-57 2-17HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0663] SEQ ID NO: 68 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/1-57 2-17VLCH1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0664] SEQ ID NO: 69 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 2-17/1-57 1-57HC-Knob

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0665] SEQ ID NO: 70 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 2-17/1-57 1-57LC

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0666] Последовательность биспецифического антитела 2-17/2-15 может содержать:

[0667] SEQ ID NO: 71 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-15 2-17HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0668] SEQ ID NO: 72 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/2-15 2-17VLCH1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0669] SEQ ID NO: 73 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-15 2-15HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0670] SEQ ID NO: 74 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную легкую цепь антитела 2-17/2-15 2-15LC

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADCYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0671] Последовательность биспецифического антитела 2-17/2-30 может содержать:

[0672] SEQ ID NO: 75 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-30 2-17HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0673] SEQ ID NO: 76 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/2-30 2-17VLCH1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0674] SEQ ID NO: 77 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-30 2-30 HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYTMH*WVRQAPGKGLEWVA*AISYDGNNK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*SILYGGGMDV*WGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFE GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0675] SEQ ID NO: 78 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную легкую цепь антитела 2-17/2-30 2-30 LC

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGQAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPLT*FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0676] Последовательность биспецифического антитела 2-17/4-20 может содержать:

[0677] SEQ ID NO: 79 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/4-20 2-17HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQ PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0678] SEQ ID NO: 80 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/4-20 2-17VLCH1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0679] SEQ ID NO: 81 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 2-17/4-20 4-20 HC-Knob

QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0680] SEQ ID NO: 82 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 2-17/4-20 4-20 LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0681] Последовательность биспецифического антитела 5-24/1-57 может содержать:

[0682] SEQ ID NO: 83 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную тяжелую цепь антитела 5-24/1-57 5-24HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*LTFSSYVMH*WVRQAPGKGLDWVG*VIWYDGSKK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DPRDYYDFWSGYDYYYGLD V*WGQGTTVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0683] SEQ ID NO: 84 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную легкую цепь антитела 5-24/1-57 5-24VLCH1

EIVLTQSPGILSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSGALT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0684] SEQ ID NO: 85 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 5-24/1-57 1-57HC-Knob

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0685] SEQ ID NO: 86 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 5-24/1-57 1-57LC

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0686] Последовательность биспецифического антитела 5-24/2-15 может содержать:

[0687] SEQ ID NO: 87 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную тяжелую цепь антитела 5-24/2-15 5-24HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*LTFSSYVMH*WVRQAPGKGLDWVG*VIWYDGSKK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DPRDYYDFWSGYDYYYGLD V*WGQGTTVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0688] SEQ ID NO: 88 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную легкую цепь антитела 5-24/2-15 5-24VLCH1

EIVLTQSPGILSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSGALT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0689] SEQ ID NO: 89 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную тяжелую цепь антитела 5-24/2-15 2-15HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0690] SEQ ID NO: 90 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную легкую цепь антитела 5-24/2-15 2-15LC

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADCYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0691] Последовательность биспецифического антитела 5-24/4-20 может содержать:

[0692] SEQ ID NO: 91 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную тяжелую цепь антитела 5-24/4-20 5-24HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*LTFSSYVMH*WVRQAPGKGLDWVG*VIWYDGSKK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DPRDYYDFWSGYDYYYGLD V*WGQGTTVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0693] SEQ ID NO: 92 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную легкую цепь антитела 5-24/4-20 5-24VLCH1

EIVLTQSPGILSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSGALT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0694] SEQ ID NO: 93 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 5-24/4-20 4-20HC-Knob

QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT*
*TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0695] SEQ ID NO: 94 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 5-24/4-20 4-20LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0696] Последовательность биспецифического антитела 1-20/1-68 может содержать:

[0697] SEQ ID NO: 95 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную тяжелую цепь антитела 1-20/1-68 1-20HC-Hole-Cross

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG*LTVSSNYMS*WVRQAPGKGLEWVS*VIYSGGSTFYA*
*DSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DLFYYGMDV*WGQGTTVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC
TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0698] SEQ ID NO: 96 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную легкую цепь антитела 1-20/1-68 1-20VLCH1

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPC*FGPGTKVDIKSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0699] SEQ ID NO: 97 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 1-20/1-68 1-68HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV* WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0700] SEQ ID NO: 98 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 1-20/1-68 1-68LC

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0701] Последовательность биспецифического антитела 1-20/2-17 может содержать:

[0702] SEQ ID NO: 99 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную тяжелую цепь антитела 1-20/2-17 1-20HC-Hole-Cross

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG*LTVSSNYMS*WVRQAPGKGLEWVS*VIYSGGSTFYA DSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DLFYYGMDV*WGQGTTVTVSSA STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0703] SEQ ID NO: 100 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную легкую цепь антитела 1-20/2-17 1-20VLCH1

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPC*FGPGTKVDIKSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0704] SEQ ID NO: 101 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 1-20/2-17 2-17HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT VVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0705] SEQ ID NO: 102 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 1-20/2-17 2-17LC

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0706] Последовательность биспецифического антитела 1-20/4-18 может содержать:

[0707] SEQ ID NO: 103 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную тяжелую цепь антитела 1-20/4-18 1-20HC-Hole-Cross

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG*LTVSSNYMS*WVRQAPGKGLEWVS*VIYSGGSTFYA DSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DLFYYGMDV*WGQGTTVTVSSA STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0708] SEQ ID NO: 104 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную легкую цепь антитела 1-20/4-18 1-20VLCH1

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPC*FGPGTKVDIKSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0709] SEQ ID NO: 105 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 1-20/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0710] SEQ ID NO: 106 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 1-20/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0711] Последовательность биспецифического антитела 1-20/5-24 может содержать:

[0712] SEQ ID NO: 107 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную тяжелую цепь антитела 1-20/5-24 1-20HC-Hole-Cross

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG*LTVSSNYMS*WVRQAPGKGLEWVS*VIYSGGSTFYA DSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DLFYYGMDV*WGQGTTVTVSSA STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0713] SEQ ID NO: 108 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-20 производную легкую цепь антитела 1-20/5-24 1-20VLCH1

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGKAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPC*FGPGTKVDIKSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0714] SEQ ID NO: 109 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную тяжелую цепь антитела 1-20/5-24 5-24HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*LTFSSYVMH*WVRQAPGKGLDWVG*VIWYDGSKK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*DPRDYYDFWSGYDYYYGLD V*WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0715] SEQ ID NO: 110 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 5-24 производную легкую цепь антитела 1-20/5-24 5-24LC

EIVLTQSPGILSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSGALT*FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0716] Биспецифические антитела как с LALA (TM), так и LS мутациями:

[0717] Последовательность биспецифического антитела 2-7/4-8(39/51/57) может содержать:

[0718] SEQ ID NO: 111 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 2-7HC-Hole-Cross

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC
TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0719] SEQ ID NO: 112 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 2-7VLCH1
QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0720] SEQ ID NO: 113 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51/57) производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 4-8(39/51/57) HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGTAN*
*YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0721] SEQ ID NO: 114 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51/57) производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 4-8LC
SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS
LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0722] Последовательность биспецифического антитела 2-17/2-36 может содержать:

[0723] SEQ ID NO: 115 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-36 2-17HC-Hole-Cross
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN*
*YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT
VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT

CPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQ
PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0724] SEQ ID NO: 116 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/2-36 2-17VLCH1
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0725] SEQ ID NO: 117 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-36 2-36HC-Knob
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0726] SEQ ID NO: 118 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную легкую цепь антитела 2-17/2-36 2-36LC
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0727] Последовательность биспецифического антитела 2-36/1-68 может содержать:

[0728] SEQ ID NO: 119 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную тяжелую цепь антитела 2-36/1-68 2-36HC-Hole-Cross
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTH

TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0729] SEQ ID NO: 120 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную легкую цепь антитела 2-36/1-68 2-36VLCH1
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0730] SEQ ID NO: 121 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 2-36/1-68 1-68HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET*
*IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0731] SEQ ID NO: 122 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 2-36/1-68 1-68LC
QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0732] Последовательность биспецифического антитела 2-36/4-18 может содержать:

[0733] SEQ ID NO: 123 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную тяжелую цепь антитела 2-36/4-18 2-36HC-Hole-Cross
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTH

TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0734] SEQ ID NO: 124 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную легкую цепь антитела 2-36/4-18 2-36VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0735] SEQ ID NO: 125 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 2-36/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0736] SEQ ID NO: 126 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 2-36/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0737] Последовательность биспецифического антитела 2-30/1-68 может содержать:

[0738] SEQ ID NO: 127 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную тяжелую цепь антитела 2-30/1-68 2-30HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYTMH*WVRQAPGKGLEWVA*AISYDGNNK*
*YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*SILYGGGMDV*WGQGTTVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPC

PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0739] SEQ ID NO: 128 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную легкую цепь антитела 2-30/1-68 2-30VLCH1

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGQAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPLT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0740] SEQ ID NO: 129 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 2-30/1-68 1-68HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET*
*IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0741] SEQ ID NO: 130 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 2-30/1-68 1-68LC

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0742] Биспецифическое антитело 2-30/4-18 может содержать:

[0743] SEQ ID NO: 131 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную тяжелую цепь антитела 2-30/4-18 2-30HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYTMH*WVRQAPGKGLEWVA*AISYDGNNK*
*YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*SILYGGGMDV*WGQGTTVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPC

PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0744] SEQ ID NO: 132 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную легкую цепь антитела 2-30/4-18 2-30VLCH1

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGQAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPLT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0745] SEQ ID NO: 133 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 2-30/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0746] SEQ ID NO: 134 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 2-30/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0747] Последовательность биспецифического антитела 2-7/4-8(39/51) может содержать:

[0748] SEQ ID NO: 135 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 2-7HC-Hole-Cross

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD

SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC
TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0749] SEQ ID NO: 136 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 2-7VLCH1

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0750] SEQ ID NO: 137 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN*
*YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0751] SEQ ID NO: 138 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 4-8LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS
LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0752] Последовательность биспецифического антитела 1-57/1-87 может содержать:

[0753] SEQ ID NO: 139 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-87 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY*
*TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD*

*Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0754] SEQ ID NO: 140 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/1-87 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0755] SEQ ID NO: 141 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-87 1-87HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDAE*
*TIYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GIAVIGPPPSTYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0756] SEQ ID NO: 142 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную легкую цепь антитела 1-57/1-87 1-87LC

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS*SDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0757] Биспецифическое антитело 1-57/4-8(39/51) может содержать:

[0758] SEQ ID NO: 143 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0759] SEQ ID NO: 144 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0760] SEQ ID NO: 145 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0761] SEQ ID NO: 146 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 4-8(39/51)LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0762] Биспецифическое антитело 2-7/2-51 может содержать:

[0763] SEQ ID NO: 147 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/2-51 2-7HC-Hole-Cross

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC
TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0764] SEQ ID NO: 148 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/2-51 2-7VLCH1

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0765] SEQ ID NO: 149 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную тяжелую цепь антитела 2-7/2-51 2-51 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE*
*TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0766] SEQ ID NO: 150 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную легкую цепь антитела 2-7/2-51 2-51LC

QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL
FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0767] Последовательность биспецифического антитела 2-15/4-8(39/51) может содержать:

[0768] SEQ ID NO: 151 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную тяжелую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 2-15HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0769] SEQ ID NO: 152 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную легкую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 2-15VLCH1

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADCYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVLSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0770] SEQ ID NO: 153 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0771] SEQ ID NO: 154 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 4-8(39/51)LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS
LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0772] Последовательность биспецифического антитела 1-57/4-18 может содержать:

[0773] SEQ ID NO: 155 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-18 1-57HC-Hole-Cross
EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY*
*TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD*
*Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0774] SEQ ID NO: 156 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/4-18 1-57VLCH1
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0775] SEQ ID NO: 157 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-18 4-18HC-Knob
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0776] SEQ ID NO: 158 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 1-57/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0777] Биспецифическое антитело 2-7/1-68 может содержать:

[0778] SEQ ID NO: 159 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/1-68 2-7HC-Hole-Cross
QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVC
TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0779] SEQ ID NO: 160 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/1-68 2-7VLCH1
QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0780] SEQ ID NO: 161 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 2-7/1-68 1-68HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET*
*IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0781] SEQ ID NO: 162 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 2-7/1-68 1-68LC

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0782] Последовательность биспецифического антитела 4-20/4-18 может содержать:

[0783] SEQ ID NO: 163 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-18 4-20HC-Hole-Cross
QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT*
*TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV
TVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCP
PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR
EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0784] SEQ ID NO: 164 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 4-20/4-18 4-20VLCH1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0785] SEQ ID NO: 165 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-18 4-18HC-Knob
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0786] SEQ ID NO: 166 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 4-20/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0787] Последовательность биспецифического антитела 2-15mut/2-51 может содержать:

[0788] SEQ ID NO: 167 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15mut производную тяжелую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-15HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0789] SEQ ID NO: 168 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15mut производную легкую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-15mutVLCH1

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADSYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVLSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0790] SEQ ID NO: 169 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную тяжелую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-51 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0791] SEQ ID NO: 170 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную легкую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-51LC

QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0792] Последовательность биспецифического антитела 4-20/4-8(39/51) может содержать:

[0793] SEQ ID NO: 171 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-20HC-Hole-Cross

QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV TVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0794] SEQ ID NO: 172 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-20VLCH1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0795] SEQ ID NO: 173 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0796] SEQ ID NO: 174 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-8(39/51)LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS
LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0797] Последовательность биспецифического антитела 1-57/2-51 может содержать:

[0798] SEQ ID NO: 175 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/2-51 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY*
*TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD*
*Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0799] SEQ ID NO: 176 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/2-51 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0800] SEQ ID NO: 177 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную тяжелую цепь антитела 1-57/2-51 2-51 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE*
*TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA

PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0801] SEQ ID NO: 178 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную легкую цепь антитела 1-57/2-51 2-51LC
QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL
FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0802] Последовательность биспецифического антитела 4-20/1-87 может содержать:

[0803] SEQ ID NO: 179 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 4-20/1-87 4-20HC-Hole-Cross
QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT*
*TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV
TVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCP
PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR
EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0804] SEQ ID NO: 180 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 4-20/1-87 4-20VLCH1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0805] SEQ ID NO: 181 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную тяжелую цепь антитела 4-20/1-87 1-87HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDAE*
*TIYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GIAVIGPPPSTYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0806] SEQ ID NO: 182 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную легкую цепь антитела 4-20/1-87 1-87LC
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS*SDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0807] Последовательность биспецифического антитела 1-57/1-68 может содержать:

[0808] SEQ ID NO: 183 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-68 1-57HC-Hole-Cross
EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY
TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD
Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0809] SEQ ID NO: 184 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/1-68 1-57VLCH1
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0810] SEQ ID NO: 185 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-68 1-68HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET
IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

TCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0811] SEQ ID NO: 186 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 1-57/1-68 1-68LC
QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0812] Биспецифические антитела только с мутациями LS

[0813] Последовательность биспецифического антитела 2-7/4-8(39/51/57) может содержать:

[0814] SEQ ID NO: 187 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 2-7HC-Hole-Cross
QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0815] SEQ ID NO: 188 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 2-7VLCH1
QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0816] SEQ ID NO: 189 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51/57) производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 4-8(39/51/57) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGTAN*
*YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0817] SEQ ID NO: 190 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51/57) производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51/57) 4-8LC
SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPER
FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYL
SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0818] Последовательность биспецифического антитела 2-17/2-36 может содержать:

[0819] SEQ ID NO: 191 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-36 2-17HC-Hole-Cross
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG*GTFSSYAIS*WVRQAPGQGLEWMG*GNIPIFGTAN*
*YAQ*KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR*GVGYRGVIPLNWFDP*WGQGT
VVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0820] SEQ ID NO: 192 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-17 производную легкую цепь антитела 2-17/2-36 2-17VLCH1
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC*RASQSVSSDLA*WYQHKPGQAPRLLIY*GASTRAT*GIPVRF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC*QQYNNWPPFT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0821] SEQ ID NO: 193 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную тяжелую цепь антитела 2-17/2-36 2-36HC-Knob

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0822] SEQ ID NO: 194 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную легкую цепь антитела 2-17/2-36 2-36LC
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0823] Последовательность биспецифического антитела 2-36/1-68:

[0824] SEQ ID NO: 195 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную тяжелую цепь антитела 2-36/1-68 2-36HC-Hole-Cross
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0825] SEQ ID NO: 196 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную легкую цепь антитела 2-36/1-68 2-36VLCH1
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0826] SEQ ID NO: 197 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 2-36/1-68 1-68HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET*
*IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0827] SEQ ID NO: 198 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 2-36/1-68 1-68LC
QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0828] Последовательность биспецифического антитела 2-36/4-18 может содержать:

[0829] SEQ ID NO: 199 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную тяжелую цепь антитела 2-36/4-18 2-36HC-Hole-Cross
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG*GSVSSSNYYWS*WIRQPPGKGLEWIG*YMYYSGSTKY*
*NPSL*KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR*EVYYYDRSGYYASDGFDI*WGQG
TMVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0830] SEQ ID NO: 200 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-36 производную легкую цепь антитела 2-36/4-18 2-36VLCH1
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPQT*FGQGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0831] SEQ ID NO: 201 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 2-36/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0832] SEQ ID NO: 202 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 2-36/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0833] Последовательность биспецифического антитела 2-30/1-68 может содержать:

[0834] SEQ ID NO: 203 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную тяжелую цепь антитела 2-30/1-68 2-30HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYTMH*WVRQAPGKGLEWVA*AISYDGNNK*
*YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*SILYGGGMDV*WGQGTTVTV
SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0835] SEQ ID NO: 204 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную легкую цепь антитела 2-30/1-68 2-30VLCH1

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGQAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPLT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0836] SEQ ID NO: 205 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 2-30/1-68 1-68HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV* WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0837] SEQ ID NO: 206 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 2-30/1-68 1-68LC

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0838] Последовательность биспецифического антитела 2-30/4-18 может содержать:

[0839] SEQ ID NO: 207 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную тяжелую цепь антитела 2-30/4-18 2-30HC-Hole-Cross

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYTMH*WVRQAPGKGLEWVA*AISYDGNNK YYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*SILYGGGMDV*WGQGTTVTV SSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0840] SEQ ID NO: 208 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-30 производную легкую цепь антитела 2-30/4-18 2-30VLCH1

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQGISSYLA*WYQQKPGQAPKLLIY*AASTLQS*GVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQLNSYPLT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0841] SEQ ID NO: 209 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 2-30/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0842] SEQ ID NO: 210 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 2-30/4-18 4-18LC
SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0843] Последовательность биспецифического антитела 2-7/4-8(39/51) может содержать:

[0844] SEQ ID NO: 211 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 2-7HC-Hole-Cross
QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0845] SEQ ID NO: 212 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 2-7VLCH1
QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0846] SEQ ID NO: 213 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0847] SEQ ID NO: 214 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 2-7/4-8(39/51) 4-8LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0848] Последовательность биспецифического антитела 1-57/1-87 может содержать:

[0849] SEQ ID NO: 215 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-87 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0850] SEQ ID NO: 216 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/1-87 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS

KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0851] SEQ ID NO: 217 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-87 1-87HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDAE*
*TIYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GIAVIGPPPSTYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0852] SEQ ID NO: 218 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную легкую цепь антитела 1-57/1-87 1-87LC

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS*SDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0853] Последовательность биспецифического антитела 1-57/4-8(39/51) может содержать:

[0854] SEQ ID NO: 219 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY*
*TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD*
*Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0855] SEQ ID NO: 220 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0856] SEQ ID NO: 221 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN*
*YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0857] SEQ ID NO: 222 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 1-57/4-8(39/51) 4-8LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS
LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0858] Последовательность биспецифического антитела 2-7/2-51 может содержать:

[0859] SEQ ID NO: 223 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/2-51 2-7HC-Hole-Cross

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0860] SEQ ID NO: 224 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/2-51 2-7VLCH1

QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0861] SEQ ID NO: 225 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную тяжелую цепь антитела 2-7/2-51 2-51 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0862] SEQ ID NO: 226 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную легкую цепь антитела 2-7/2-51 2-51LC

QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0863] Последовательность биспецифического антитела 2-15/4-8(39/51) может содержать:

[0864] SEQ ID NO: 227 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную тяжелую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 2-15HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF DI*WGQGTMITVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI

SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0865] SEQ ID NO: 228 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15 производную легкую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 2-15VLCH1

QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADCYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0866] SEQ ID NO: 229 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN*
*YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0867] SEQ ID NO: 230 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 2-15/4-8(39/51) 4-8LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS
LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0868] Последовательность биспецифического антитела 1-57/4-18 может содержать:

[0869] SEQ ID NO: 231 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-18 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY*
*TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD*
*Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0870] SEQ ID NO: 232 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/4-18 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0871] SEQ ID NO: 233 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 1-57/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0872] SEQ ID NO: 234 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 1-57/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0873] Последовательность биспецифического антитела 2-7/1-68 может содержать:

[0874] SEQ ID NO: 235 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную тяжелую цепь антитела 2-7/1-68 2-7HC-Hole-Cross

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSG*FSLSTSGVGVG*WIRQPPGKALEWLA*LIYWDDDKRY*
*SPSL*KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAH*HKIERIFDY*WGQGTLVTVSSA
STAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK

PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
CTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0875] SEQ ID NO: 236 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-7 производную легкую цепь антитела 2-7/1-68 2-7VLCH1
QSALAQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGAYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTTSSTV*FGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0876] SEQ ID NO: 237 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 2-7/1-68 1-68HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET*
*IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV*
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0877] SEQ ID NO: 238 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 2-7/1-68 1-68LC
QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0878] Последовательность биспецифического антитела 4-20/4-18 может содержать:

[0879] SEQ ID NO: 239 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-18 4-20HC-Hole-Cross
QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT*
*TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV
TVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0880] SEQ ID NO: 240 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 4-20/4-18 4-20VLCH1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0881] SEQ ID NO: 241 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-18 4-18HC-Knob

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG*FTFSSYGMH*WVRQAPGKGLEWVA*VISYDGSNK*
*HYADSV*KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK*DSGYNYGYSWFDP*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0882] SEQ ID NO: 242 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-18 производную легкую цепь антитела 4-20/4-18 4-18LC

SYELTQPPSVSVSPGQTARITC*SADALAKQYAY*WYQQKPGQAPVLVIY*KDSERPS*GIPERFS
GSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC*QSTDNSGTYPNWV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY
LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0883] Последовательность биспецифического антитела 2-15mut/2-51 может содержать:

[0884] SEQ ID NO: 243 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15mut производную тяжелую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-15HC-Hole-Cross

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASG*YTFTGYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*WINPISDGT*
*NYAQ*KFQGWVTMTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR*GGSRCSGGNCYGWAYDAF*
*DI*WGQGTMITVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA

LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
ECDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0885] SEQ ID NO: 244 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-15mut производную легкую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-15mutVLCH1
QSALTQPASVSGSPGQSITISC*TGTSSDVGGYNFVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADSYC*SSYTSSSTFV*FGTGTKVTVLSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0886] SEQ ID NO: 245 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную тяжелую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-51 HC-Knob
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE*
*TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0887] SEQ ID NO: 246 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную легкую цепь антитела 2-15mut/2-51 2-51LC
QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP
DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL
FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0888] Последовательность биспецифического антитела 4-20/4-8(39/51) может содержать:

[0889] SEQ ID NO: 247 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-20HC-Hole-Cross

QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV TVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0890] SEQ ID NO: 248 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-20VLCH1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0891] SEQ ID NO: 249 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную тяжелую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-8(39/51) HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKAGSSVKVSCKASG*GTFSSHTIT*WVRLAPGQGLEWMG*RNIPILGIAN YAQKFQG*RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS*LQTVDTAIEKYYGMDV*WGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0892] SEQ ID NO: 250 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-8(39/51) производную легкую цепь антитела 4-20/4-8(39/51) 4-8LC

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC*SGDKLGDKYAC*WYQQKPGQSPVLVIY*QDNKRPS*GIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QAWDSSTAV*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0893] Последовательность биспецифического антитела 1-57/2-51 может содержать:

[0894] SEQ ID NO: 251 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/2-51 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0895] SEQ ID NO: 252 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/2-51 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0896] SEQ ID NO: 253 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную тяжелую цепь антитела 1-57/2-51 2-51 HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDVE TIYAQQFQG*RVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAYKSTWYFGY*WGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0897] SEQ ID NO: 254 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 2-51 производную легкую цепь антитела 1-57/2-51 2-51LC

QSALTQPPSASGSPGQSVTISC*TGTSSDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*EVSKRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYC*SSYAGSRMG*FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0898] Последовательность биспецифического антитела 4-20/1-87 может содержать:

[0899] SEQ ID NO: 255 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную тяжелую цепь антитела 4-20/1-87 4-20HC-Hole-Cross

QVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASG*YSFTSYYMH*WVRQAPGQGLEWMG*IINPSGGGT TYAQ*KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR*PGGGSYQEFDY*WGQGTLV TVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0900] SEQ ID NO: 256 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 4-20 производную легкую цепь антитела 4-20/1-87 4-20VLCH1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASQSISSYLN*WYQQKPGKAPKLLIS*AASSLQS*GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYNTLQVT*FGGGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0901] SEQ ID NO: 257 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную тяжелую цепь антитела 4-20/1-87 1-87HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKGLEWMG*GFDPEDAE TIYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GIAVIGPPPSTYYYYGMDV* WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0902] SEQ ID NO: 258 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-87 производную легкую цепь антитела 4-20/1-87 1-87LC

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS*SDVGGYNYVS*WYQQHPGKAPKLMIY*DVSKRPS*GVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0903] Последовательность биспецифического антитела 1-57/1-68 может содержать:

[0904] SEQ ID NO: 259 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-68 1-57HC-Hole-Cross

EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG*FTFSDHYMD*WVRQAPGKGLEWVG*RTRNKANSY TTEYAASV*KGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR*VHRWAYCINGVCFGAYSD Y*WGQGTLVTVSSASTAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0905] SEQ ID NO: 260 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-57 производную легкую цепь антитела 1-57/1-68 1-57VLCH1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC*RASQSVSSSYLA*WYQQKPGQAPRLLIY*GASSRAT*GIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*QQYGSSPST*FGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0906] SEQ ID NO: 261 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную тяжелую цепь антитела 1-57/1-68 1-68HC-Knob

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSG*YTLIELSMH*WVRQAPGKG*LEWMGGFDPEDAET IYAQ*KFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT*GWAVAGSSDVWYYYYGMDV* WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

[0907] SEQ ID NO: 262 представляет собой аминокислотную последовательность, определяющую 1-68 производную легкую цепь антитела 1-57/1-68 1-68LC

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISC*TGTSSDVGSYNRVS*WYQQPPGTAPKLMIY*EVSNRPS*GVP DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYTSSSTYV*FGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0908] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело может быть получено из любой комбинации двух моноклональных антител, описанных здесь. В некоторых вариантах осуществления, описанный здесь объект относится к последовательности ДНК, кодирующей биспецифическое антитело, содержащее любую SEQ ID NO 1-262 или комбинацию SEQ ID NOs 1-262. В некоторых вариантах осуществления, описанный здесь объект относится к последовательности РНК, кодирующей биспецифическое антитело, содержащее любую SEQ ID NO от 1-262 или комбинацию SEQ ID NOs 1-262.

[0909] **ПРИМЕРЫ**

[0910] Ниже приведены примеры для облегчения более полного понимания изобретения. Следующие примеры иллюстрируют, приводимые в качестве примера, способы создания и применения изобретения. Однако объем изобретения не ограничивается конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в этих примерах, которые приведены только в целях иллюстрации, поскольку могут быть использованы альтернативные способы для получения сходных результатов.

[0911] **Примеры моноклональных антител**

[0912] *Пример 1. Иммунный ответ пациентов*

[0913] При детальном изучении 40 случаев заболевания пациентов с COVID-19 было обнаружено, что у пациентов с более тяжелым заболеванием в крови вырабатываются более стабильные антитела к коронавирусу. Эти антитела включают антитела, специфичные к тримеру шиповидного белка. Чтобы классифицировать заболевание как тяжелое, пациентам с COVID-19 необходима искусственная вентиляция легких в отделении интенсивной терапии и лечение гидроксихлорохином, ремдесивиром и/или тоцилизумабом. Чтобы классифицировать заболевание как нетяжелое, пациенты с COVID-19 не нуждаются в интенсивной терапии. **На фиг. 2A-G** представлены результаты связывания методами ИФА, в которых различные пробы плазмы пациентов с COVID-19, обозначенные различными цветными линиями, анализировали на их способность связываться с антигеном нуклеокапсида (NP) вируса SARS-CoV-2 (**фиг. 2A** и **D**), с антигеном тримера оболочки SARS-CoV-2 (**фиг. 2B** и **E**) или с антигеном тримера оболочки SARS-CoV (**фиг. 2C и F**). Этот анализ связывания используют для определения того, содержат ли пробы плазмы элемент, наиболее вероятно антитела, которые могут взаимодействовать с антигенами SARS-CoV-2 и SARS-CoV, что свидетельствует об иммунном ответе на антигены. Те пробы плазмы, которые взаимодействуют как с

антигенами SARS-CoV-2, так и с антигенами SARS-CoV, указывают на возможность использования этих проб для нейтрализации антигенов и вирусов, несущих антиген. На **фиг. 2G** представлено графическое изображение данных из **фиг. 2A-F**, которое иллюстрирует, что более высокие уровни иммунных ответов на SARS-CoV-2 присутствуют в пробах плазмы пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелой формой COVID-19.

[0914] *Пример 2. Иммунные ответы коррелируют с активностью в нейтрализации SARS-CoV-2*

[0915] На **фиг. 3A-J** представлено, что более сильные иммунные ответы с участием связывающих антител (*пер.*, т.е. выработка связывающих антител) хорошо коррелируют с большей эффективностью нейтрализации SARS-CoV-2. Реакции нейтрализации, в которых различные пробы плазмы пациентов с COVID-19, обозначенные линиями различных цветов, анализировали на их способность защищать клетки-мишени от заражения SARS-CoV-2 в эксперименте с одним циклом инфицирования псевдовирусом (**фиг. 3A** и **D**), SARS-CoV в эксперименте с одним циклом инфицирования псевдовирусом (**фиг. 3B** и **E**) и SARS-CoV-2 в эксперименте с одним циклом инфицирования репликативно-компетентным живым вирусом (**фиг. 3C** и **F**). Этот анализ используют для определения того, содержат ли пробы плазмы элемент, наиболее вероятно антитела, которые могут эффективно блокировать инфекцию SARS-CoV-2 или SARS-CoV. На **фиг. 3G** представлено графическое представление разведения (ID_{50}) из **фиг. 3A-F**, при котором плазма оказывает 50% подавление вирусной инфекции. Более высокие разведения, ингибирующие SARS-CoV-2, присутствуют в пробах плазмы пациентов с тяжелой формой COVID-19, что указывает на потенциально более мощный иммунный ответ у этих пациентов. На **фиг. 3H-J** представлено, что значения IC_{50}, полученные реакцией нейтрализации псевдовируса, хорошо коррелируют со значениями IC_{50}, полученными в реакции нейтрализации живого вируса (**фиг. 3H**), разведения плазмы достигают половины значений считывания OD_{450}, проанализированных в ИФА на **фиг. 2** (**фиг. 3I**), и со значениями OD_{450} связывания плазмы с S-тримером при 400-кратном разведении на **фиг. 2** (**фиг. 3J**). Приведенные здесь данные показывают, что способность антител связываться с S-тримером SARS-CoV-2 в пробах плазмы COVID-19 хорошо коррелирует с нейтрализующей способностью, давая возможность предположить, что отдельные B-клетки, отсортированные по S-тримеру SARS-CoV-2 от пациентов с COIVD-19, должны иметь нейтрализующую способность в секретируемых ими антителах.

[0916] *Пример 3. Схематические изображения для идентификации мощных нейтрализующих антител против COVID-19*

[0917] У пациентов со случаями COVID-19, которые показали наиболее сильный ответ антител в экспериментах на **фиг. 2** и **3**, получали пробу крови и подвергали экспериментальной процедуре, изображенной на **фиг. 4A-C**, для выявления моноклональных антител, которые могли бы мощно нейтрализовать вирус SARS-CoV-2. Из каждой пробы крови выделяли клетки, продуцирующие антитела, известные как B-клетки памяти CD27+. В частности, было выделено подмножество клеток, которые могли бы связывать тример вирусного шиповидного белка.

[0918] Экспериментальный протокол может включать следующие стадии. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMCs) от инфицированных индивидуумов собирали и окрашивали с помощью набора для окрашивания и выявления живых (жизнеспособных)/мертвых клеток LIVE/DEAD™ Fixable Yellow Dead Cell Stain Kit (Invitrogen, каталожный № L34959) при комнатной температуре в течение 20 минут для исключения мертвых клеток. Затем клетки инкубировали сначала с 10 мкг/мл тримера шиповидного белка, а затем с коктейлем антител для выявления B-клеток, специфичных к S-тримеру SARS-CoV-2. Коктейль состоял из CD3-PE-CF594 (BD Biosciences, каталожный № 562406), CD19-PE-cy7 (Biolegend, каталожный № 302216), CD20-APC-cy7 (Biolegend, каталожный № 302314), IgM-V450 (BD Biosciences), каталожный № 561286), CD27-PerCP-Cy5.5 (BD Biosciences, каталожный № 560612) и Anti-His-PE (Biolegend, каталожный № 362603). Единичные B-клетки, специфичные к тримеру шиповидного (спайкового) S-белка, гейтировали как CD3-CD19 CD27+тример Spike+ и подвергали сортингу в микроцентрифужные пробирки Eppendorf® LoBind (Sigma, каталожный № Z666505). После обогащения антиген-специфическими CD27+ B-клетками памяти, 1310 B-клеток загружали на 10-кратные хромовые чипы. Все экспериментальные процессы перед подготовкой библиотеки проводили в лаборатории уровня BSL3. Лизис единичных клеток и синтез первой цепи РНК выполняли с использованием набора 10X Chromium Single Cell 5' Library & Gel Bead Kit в соответствии с протоколом производителя. Следующее получение библиотек РНК и VDJ выполняли в соответствии с протоколом производителя (Chromium Single Cell V(D)J Reagent Kits, 10X Genomics) в лаборатории BSL-2. Секвенирование проводили на платформе Hiseq 2500 с использованием набора Rapid SBS Kit V2 2x100bp (Illumina) в режиме парно-концевого чтения 26x91. Вооружившись этой информацией, каждое моноклональное антитело было

реконструировано, в настоящее время этим методом получено более 250 моноклональных антител.

[0919] Как представлено на **фиг. 9**, в настоящее время синтезировано и проанализировано в общей сложности 254 моноклональных антитела (mAbs, MAT). Они включают связывающие антитела, нейтрализующие псевдовирусы MAT, и антитела, нейтрализующие живой вирус. Связывающие антитела включают 121 MAT, нацеленное на тример шиповидного белка, 38 MAT, нацеленных на RBD, и 83 MAT, нацеленных на не-RBD. Нейтрализующие псевдовирус MAT включают 52 MAT, нацеленных на тример шиповидного белка, 28 MAT, нацеленных на RBD, и 24 MAT, нацеленных на не-RBD. Антитела, нейтрализующие живой вирус, включают 32 MAT, нацеленных на шиповидный белок, 13 MAT, нацеленных на RBD, и 19 MAT, нацеленных на не-RBD. 217 MAT проанализировали на нейтрализацию живых вирусов.

[0920] *Пример 4*

[0921] На **фиг. 5A-D** представлены характеристики изначально идентифицированных шести моноклональных антител, которые были синтезированы и очищены, включая высокую способность связывания с S-тримером SARS-CoV-2 (**фиг. 5A**) и с рецептор-связывающим доменом вируса (**фиг. 5B**) и нейтрализующую способность вируса с высокой активностью в реакциях как с псевдовирусом (**фиг. 5C**), так и с живым репликационно-компетентным вирусом (**фиг. 5D**). Каждая цветная линия означает различные моноклональные антитела. Половинная максимальная эффективная концентрация (EC_{50}), проанализированная методом ИФА, и половинная максимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}), проанализированная реакцией нейтрализации, представлены сбоку от каждого антитела. Антитело CR3022 к SARS-CoV представляет собой контроль, который может связываться с SARS-CoV-2, но не нейтрализовать его. Эти шесть антител являются специфичными к S-тримеру SARS-CoV-2, и три из них являются связывающими RBD и три связывающими не-RBD. Все эти шесть антител обладают нейтрализующей активностью против псевдовируса SARS-CoV-2 и живых вирусов, а 2-15 является наиболее мощным антителом. Данные связывания показали, что эти антитела могут быть разделены по меньшей мере на две группы с различными механизмами нейтрализации вируса.

[0922] Для определения того, где на оболочке SAR-CoV-2 связываются эти моноклональные антитела, выполняли эксперименты конкурентного ИФА для картирования эпитопов этих новых моноклональных антител. Как представлено на **фиг.**

6A-F, каждое антитело биотинилировали, смешивали с другими серийно разведенными антителами и затем инкубировали с тримером шиповидного белка (S). Связывание биотинилированных антител с S-тримером в присутствии других моноклональных антител выявляли ИФА. Каждая цветная линия представляет собой отдельное моноклональное антитело. Шесть охарактеризованных моноклональных антител подразделяют на два класса: связывающие RBD (**фиг. 6A-C**) и связывающие не-RBD (**фиг. 6D-F**). Между двумя классами антител нет конкуренции, но внутри двух классов, что обеспечивает возможность комбинации RBD-связывающих и не-RBD-связывающих антител против COVID-19, поскольку они имеют разные механизмы нейтрализации вируса.

[0923] *Пример 5*

[0924] Для дополнительного исследования аффинности связывания этих новых моноклональных антител выполняли эксперименты с использованием поверхностного плазмонного резонанса для определения аффинности связывания наиболее многообещающих моноклональных антител с тримером шиповидного (S-белка) SARS-CoV-2. Как показано на **фиг. 7A-E**, каждая панель представляет аффинность связывания и кинетику связывания указанного моноклонального антитела (т.е. 2-4, 2-15, 2-38 и т. д.) с тримером шиповидного белка (тримером спайкового белка, S-белка) SARS-CoV-2. Более низкое значение KD1 указывает на более высокую аффинность связывания антител. Цветные линии указывают на различные разведения соответствующего проанализированного антитела.

[0925] *Пример 6*

[0926] На **фиг. 8A-D** представлен начальный скрининг МАТ, которые связывают и нейтрализуют вирус SARS-CoV-2. На **фиг. 8A** представлено связывание МАТ с тримером шиповидного белка. На **фиг. 8B** представлено связывание МАТ с рецептор-связывающим доменом (RBD). На **фиг. 8C** представлены значения IC_{50} для заражения псевдотипированным вирусом. На **фиг. 8D** представлены процентные значения ингибирования заражения живым вирусом. На **фиг. 9** представлены суммарные данные синтезированных антител.

[0927] *Пример 7*

[0928] Как представлено на **фиг. 10A-I**, описанные здесь мощные нейтрализующие МАТ могут связываться с рецептор-связывающим доменом тримера шиповидного белка, с N-концевым доменом тримера шиповидного белка или с другим эпитопом на тримере

шиповидного белка. Каждая цветная линия на **фиг. 10A-I** указывает на другое моноклональное антитело, используемое в анализе связывания ИФА. На **фиг. 10A, D и G** представлено связывание с тримером шиповидного белка. На **фиг. 10B, E и H** представлено связывание с RBD. На **фиг. 10C, F и I** представлено связывание с NTD. На **фиг. 10A-C** представлено связывание MAT, которые мощно связывают RBD. На **фиг. 10D-F** представлено связывание MAT, которые мощно связывают NTD. На **фиг. 10G-I** представлено связывание MAT, которые связывают другие эпитопы, отличные от RBD или NTD. Моноклональные антитела 2-15, 2-7, 1-57, 2-4, 2-38, 1-20, 2-30 и 4-20 специфически нацелены на RBD тримера шиповидного белка. Они не проявляют аффинность связывания по отношению к NTD тримера шиповидного белка, как показано на **фиг. 10C**. Моноклональные антитела 4-18, 5-24, 5-7 и 1-68 специфически нацелены на NTD тримера шиповидного белка. Эти антитела не проявляют аффинность связывания по отношению к RBD тримера шиповидного белка, как показано на **фиг. 10E**. Моноклональные антитела 2-43, 4-8, 4-19, 2-51 и 2-17 нацелены по меньшей мере на один другой эпитоп на тримере шиповидного белка. Эти антитела не проявляют аффинность связывания ни по отношению к RBD, ни по отношению к NTD, как показано на **фиг. 10H и I**, соответственно.

[0929] *Пример 8*

[0930] На **фиг. 11A-F** представлена нейтрализующая активность выбранных MAT в отношении SARS-CoV-2. На **фиг. 11A** представлена нейтрализующая активность MAT, нацеленных на RBD, нейтрализующих псевдовирусную инфекцию. Диапазон концентраций IC_{50} для этих антител составляет от 0,005 мкг/мл до 0,512 мкг/мл. На **фиг. 11B** представлена нейтрализующая активность MAT, нацеленных на NTD, нейтрализующих псевдовирусную инфекцию. Диапазон концентраций IC_{50} для этих антител составляет от 0,013 мкг/мл до 0,767 мкг/мл. На **фиг. 11C** представлена нейтрализующая активность MAT, которые нацелены на эпитопы, отличные от RBD или NTD, нейтрализующих псевдовирусную инфекцию. Диапазон концентраций IC_{50} для этих антител составляет от 0,070 мкг/мл до 0,652 мкг/мл. На **фиг. 11D** представлена нейтрализующая активность MAT, нацеленных на RBD, нейтрализующих заражение живым вирусом. Диапазон концентраций IC_{50} для этих антител составляет от 0,001 мкг/мл до 0,103 мкг/мл. На **фиг. 11E** показана нейтрализующая активность MAT, нацеленных на NTD, нейтрализующих инфицирование живым вирусом. Диапазон концентраций IC_{50} для этих антител составляет от 0,011 мкг/мл до 0,034 мкг/мл. На **фиг. 11F** представлена

нейтрализующая активность MAT, которые нацелены на эпитопы, отличные от RBD или NTD, нейтрализующие заражение живым вирусом. Диапазон концентраций IC_{50} для этих антител составляет от 0,003 мкг/мл до 0,079 мкг/мл.

[0931] *Пример 9*

[0932] На **фиг. 12A-B** представлена CryoEM-структура моноклонального антитела, нацеленного на RBD. На **фиг.12A** представлен вид структуры сбоку, тогда как на **фиг. 12B** представлен вид структуры сверху. MAT показано синей лентой, непосредственно примыкающей к RBD, который показан зеленой лентой. Структура CryoEM предполагает, что MAT, нацеленное на RBD, не взаимодействует напрямую с NTD, который показан коричневой лентой.

[0933] На **фиг. 13A-B** представлена CryoEM-структура моноклонального антитела, нацеленного на NTD. На **фиг. 13A** представлен вид структуры сбоку, а на **фиг. 13B** показан вид структуры сверху. MAT показано синей лентой, непосредственно примыкающей к NTD, который показан коричневой лентой. CryoEM-структура предполагает, что MAT, нацеленное на NTD, не взаимодействуют напрямую с RBD, который показан зеленой лентой.

[0934] На **фиг. 14** представлены три кластера нейтрализующих эпитопов SARS-CoV-2, идентифицированных на тримере шиповидного белка. Кластер NTD показан синей лентой. RBD показан зеленой лентой. Другой цвет указывает на потенциальные нейтрализующие эпитопы на шиповидном белке, которые отличаются от кластеров NTD и RBD.

[0935] *Пример 10. Мощные нейтрализующие моноклональные антитела, направленные на множественные эпитопы на шипе SARS-CoV-2*

[0936] Краткое описание

[0937] Пандемия SARS-CoV-2 бушует с разрушительными последствиями для жизни людей и мировой экономики. Открытие и разработка вируснейтрализующих моноклональных антител могли бы стать одним из подходов для лечения или предупреждения заражения этим новым коронавирусом. В данном изобретении авторы изобретения сообщают о выделении 61 моноклонального антитела, нейтрализующих SARS-CoV-2, от 5-ти инфицированных пациентов, госпитализированных с тяжелым течением заболевания. Среди них 19 антител, которые мощно нейтрализовали аутентичный SARS-CoV-2 *in vitro*, 9 из которых продемонстрировали исключительную активность с 50% ингибирующими вирус концентрациями от 1 до 9 нг/мл. Картирование

эпитопов показало, что эта коллекция из 19 антител примерно поровну разделена между антителами, направленными на рецептор-связывающий домен (RBD), и антителами к N-концевому домену (NTD), что указывает на то, что обе эти области на вершине вирусного шипа являются достаточно иммуногенными. Кроме того, два других мощных нейтрализующих антитела распознавали четвертичные эпитопы, которые являются перекрывающимися с доменами на вершине шипа. Структуры криоэлектронной микроскопии одного антитела, нацеленного на RBD, второго, нацеленного на NTD, и третьего, образующего мостик между RBD и NTD, выявили распознавание закрытой, «все RBD-вниз», (*пер.,* со всеми RBD «вниз») конформации шипа. Несколько из этих моноклональных антител являются многообещающими кандидатами для клинической разработки в качестве потенциальных терапевтических и/или профилактических средств против SARS-CoV-2.

[0938] Предпосылки изобретения

[0939] Новый коронавирус, получивший название SARS-CoV-2[1,2], вызвал почти 8 миллионов подтвержденных инфекций во всем мире, что привело к смерти около 450 000 человек. Эта пандемия также поставила большую часть мира на паузу, что привело к беспрецедентному нарушению жизни людей и беспрецедентному ущербу для экономики. Возвращение к некоторому подобию нормальности будет зависеть от того, сможет ли наука предложить эффективное решение, и научное сообщество прекрасно отреагировало на это. Разработка лекарственных средств идет полным ходом, и вакцины-кандидаты проходят клинические испытания. Еще одним многообещающим подходом является выделение моноклональных антител (MAT, mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, которые могут быть использованы в качестве терапевтических или профилактических агентов. Основной мишенью для таких антител является вирусный шип, тримерный белок[3,4], который отвечает за связывание с рецептором ACE2 на клетке-хозяине[1,3,5,6]. Шиповидный белок (белок шипа, S-белок) состоит из двух субъединиц. Субъединица S1 имеет два основных структурных элемента: RBD и NTD; субъединица S2 опосредует слияние мембраны вируса и клетки после того, как RBD зацепит ACE2. Недавно были опубликованы сообщения об открытии нейтрализующих MAT, которые нацелены на RBD[7-11]. Здесь авторы настоящего изобретения описывают свои усилия по выделению и изучению коллекции MAT, которые не только нацелены на множественные эпитопы на вирусном шипе, но также демонстрируют исключительную эффективность в нейтрализации SARS-CoV-2.

[0940] Отбор пациентов

[0941] Сорок пациентов с ПЦР-подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 были включены в обсервационное когортное исследование вируснейтрализующих антител. Пробы плазмы от всех субъектов сначала анализировали на нейтрализующую активность против псевдовируса SARS-CoV-2 (вируса везикулярного стоматита, псевдотипированного шипом штамма Wuhan-Hu-1). Наблюдали варьирующие в широких пределах нейтрализующие титры с IC_{50}, изменяющейся от кратности разбавления плазмы от <100 до ~13000 (**фиг. 15A**). Пять пациентов были выбраны для выделения МАТ, поскольку вируснейтрализующие титры в плазме крови этих пациентов были одними из самых высоких. Клинические характеристики этих 5 случаев суммированы на **фиг. 19**. Вкратце, все они были тяжело больны острым респираторным дистресс-синдромом, требующим искусственной вентиляции легких. Их возраст колебался от 50 до 71 года. Двое были испаноговорящими женщинами, двое были белыми мужчинами и один был чернокожим мужчиной. Один пациент скончался, остальные выздоровели. Важно то, что кровь для выделения моноклональных антител к SARS-CoV-2 брали с 18 по 32 день после появления симптомов.

[0942] Выделение и конструирование моноклональных антител

[0943] Мононуклеарные клетки периферической крови каждого пациента подвергали исследованиям по экспериментальной схеме (**фиг. 22A**), начиная с сортировки клеток проточной цитометрией. Стратегия сортинга была сосредоточена на живых В-лимфоцитах памяти, которые были CD3-негативными, CD19-позитивными и CD27-позитивными (**фиг. 22B**). На окончательной стадии фокусировались на тех клетках, которые связывают тример шипа SARS-CoV-2 (S-тример)[4]. S-тример-позитивные В-клетки памяти были обогащены (от 0,4% до 1,4%) у 5 пациентов по сравнению с нормальным здоровым донором (0,2%) (**фиг. 22C**). В общей сложности 602, 325, 14, 147 и 145 таких В-клеток от пациента 1, пациента 2, пациента 3, пациента 4 и пациента 5, соответственно, были помечены уникальным хэштегом. Затем клетки помещали в 10X Chromium (10X Genomics) для секвенирования 5'-мРНК и V(D)J-рекомбинации в единичной клетке для получения парных последовательностей тяжелой (H) и легкой (L) цепей. Тщательный биоинформационный анализ был проведен на 1145 парных последовательностях, для выбора из ниспадающего списка антиген-специфических МАТ «высокой достоверности». Всего была восстановлена 331 последовательность МАТ, представляющая 252 индивидуальных клона. Только 6 МАТ были получены от пациента

3, тогда как от 44 до 100 МАТ были идентифицированы у каждого из других пациентов (**фиг. 20**). Последовательности VH и VL 252 антител (по одному на клон) были кодон-оптимизированы и синтезированы, затем каждый ген VH и VL клонировали в экспрессионную плазмиду с соответствующей константной областью H-цепи и L-цепи IgG1 человека, и МАТ были экспрессированы котрансфекцией парных полноразмерных генов H-цепи и L-цепи в клетки Expi293. Супернатант от каждой трансфекции собирали для анализа скрининга и очистки антител.

[0944] Скрининг моноклональных антител

[0945] Все 252 супернатанта после трансфекции подвергали скринингу на связывание с S-тримером и RBD твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА, ELISA), а также на нейтрализацию против псевдовируса SARS-CoV-2 и живого вируса. Эти результаты графически представлены на **фиг. 15B-E** и представлены в виде таблицы на **фиг. 20.** Было очевидно, что значительный процент МАТ в супернатантах связывался с S-тримером, а подмножество этих МАТ связывалось с RBD. Конкретно, 121 супернатант оценивали как положительный в отношении связывания S-тримера, что дало общий коэффициент попаданий 48%. Из них 38 были положительными в отношении связывания RBD, тогда как остальные 83 были отрицательными. Интересно отметить, что ни одно из 13 специфичных к тримеру МАТ от пациента 5 не распознало RBD. При скрининге нейтрализации псевдовируса 61 супернатант оценивали как положительный, что указывает на то, что половину тример-специфических МАТ составляли вируснейтрализующие антитела. В частности, 15 супернатантов сохраняли нейтрализующую активность даже при разбавлении в 1000 и более раз. При скрининге на нейтрализацию против SARS-CoV-2 (штамм USA-WA1/2020) 41 супернатант оценивали как положительный, в том числе 10, которые полностью нейтрализовали вирус (+++). В целом, эта стратегия скрининга была достаточно эффективной при отборе нейтрализующих МАТ (вертикальные линии и отмеченные антитела в нижней части **фиг. 15B**), которые впоследствии были идентифицированы как мощные.

[0946] Секвенирование моноклональных антител, специфичных к S-тримеру

[0947] Из 121 МАТ, которые связывали S-тример, 88% относились к изотипу IgG, причем с преобладанием IgG1 (**фиг. 23A-D**). Также были обнаружены небольшие количества антител изотипов IgM и IgA. При сравнении с репертуаром IgG трех здоровых людей-доноров[12] для этой коллекции МАТ против SARS-CoV-2 наблюдали статистически значимое избыточное представительство генов IGHV3-30, IGKV3-20 и IGHJ6 (**фиг. 23E**).

Также была отмечена более длинная протяженность CDRH3 (**фиг. 23F**). Интересно, что средняя соматическая гипермутация VH и VL в процентах составляла 2,1 и 2,5 соответственно, что было значительно ниже, чем гипермутация у здоровых людей (**фиг. 23G**), и весьма близко к последовательностям зародышевой линии.

[0948] Связывание антигена и нейтрализация вируса

[0949] Поскольку скрининг на предмет нейтрализации псевдовируса проводили количественно с серийными разведениями супернатантов после трансфекции, авторы изобретения на **фиг. 24** представили наиболее подходящие кривые нейтрализации для 130 проб, которые были положительными по меньшей мере в одном из скринингов, представленных на **фиг. 15B**. Большинство супернатантов были ненейтрализующими или слабо нейтрализующими, но 18 показали явно лучшую активность. Один дополнительный супернатант изначально был пропущен при скрининге на псевдовирусы (пациент 1 на **фиг. 24**), но позже было обнаружено, что он представляет собой мощное нейтрализующее МАТ. В общей сложности, эти 19 МАТ были очищены от супернатантов после трансфекции и дополнительно охарактеризованы в отношении их связывающих и нейтрализующих свойств. Как представлено на **фиг. 16A, D** и **G**, все, кроме одного (2-43), МАТ связывались с S-тримером в количественном ИФА. При использовании двух других количественных ИФА, девять антител четко связывались с RBD (**фиг. 16B, E** и **H**), с небольшим связыванием или не связываясь с NTD (**фиг. 16C, F** и **I**). Восемь антител связывали NTD в разной степени, не связываясь с RBD. Два МАТ не связывались ни с RBD, ни с NTD, и поэтому были отнесены к категории «Другие».

[0950] Профили нейтрализации псевдовирусов для этих очищенных 19 МАТ представлены в верхней части **фиг. 16J-L**. Антитела, направленные на RBD, нейтрализовали псевдовирус с IC_{50} от 0,005 до 0,512 мкг/мл; антитела, направленные на NTD, были немного менее активными, с IC_{50} в диапазоне от 0,013 до 0,767 мкг/мл. Общей чертой МАТ к NTD было плато нейтрализации вируса на уровнях ниже 100%. Два антитела, отнесенные к категории «Другие», нейтрализовали с IC_{50} 0,071 и 0,652 мкг/мл, с МАТ 2-51, проявляющим платообразующий эффект, типичный для антител против NTD. Нейтрализацию антителами аутентичного или живого SARS-CoV-2 (штамм USA-WA1/2020) проводили с использованием клеток Vero, инокулированных с множественностью заражения 0,1. Как представлено в нижней части **фиг. 16M-O**, антитела, направленные против RBD, снова нейтрализовали вирус, но с IC_{50} от 0,0007 до 0,209 мкг/мл; антитела, направленные против NTD, показали аналогичную активность с

IC_{50} в диапазоне от 0,007 до 0,109 мкг/мл. Здесь эффект плато, наблюдаемый в анализе нейтрализации псевдовируса, был менее очевиден. Антитела 2-43 и 2-51 нейтрализовали живой вирус с IC_{50} 0,003 и 0,007 мкг/мл соответственно. В целом девять МАТ проявили превосходную активность в нейтрализации подлинного SARS-CoV-2 *in vitro* с IC_{50} 0,009 мкг/мл или менее, в том числе четыре, направленные на RBD (2-15, 2-7, 1-57 и 1-20), три на NTD (2-17, 5-24 и 4-8) и два к неопределенным областям S-тримера (2-43 и 2-51). Примечательно, что один пациент 2 внес пять из девяти основных нейтрализующих МАТ против SARS-CoV-2.

[0951] Картирование эпитопов

[0952] Все 19 мощных нейтрализующих МАТ (**фиг. 16**) дополнительно исследовали в экспериментах по конкурентному вытеснению с участием антител, для получения сведений об их эпитопах. Кроме того, также были выбраны МАТ, которые прочно связывали S-тример во время начального скрининга супернатанта, в том числе 5, которые связывали RBD (1-97, 2-26, 4-13, 4-24 и 4-29), и 7, которые не связывали RBD (1-21, 2-29, 4-15, 4-32, 4-33, 4-41 и 5-45). Четыре из этих МАТ были слабыми в отношении нейтрализации псевдовируса SARS-CoV-2, а остальные 8 были ненейтрализующими (**фиг. 25**). Во-первых, в общей сложности 16 не-RBD МАТ оценивали в отношении конкуренции за связывание с S-тримером с помощью ИФА в эксперименте методом «шахматной доски». Степень конкуренции антител отражается интенсивностью тепловой карты, представленной на **фиг. 17A**. Существует один большой кластер (A) моноклональных антител (МАТ), которые конкурировали друг с другом, и он частично перекрывает небольшой кластер (B). Третий кластер (C) вообще не перекрывается. Следует отметить, что все антитела в кластере A, кроме одного, распознавали NTD. Антитело 2-51 явно направлено на область NTD, даже если оно не могло связывать NTD. Более того, по одному МАТ из кластеров B и C также распознавали NTD, тем самым указывая на то, что все три кластера находятся в пределах NTD или рядом с ним. Одно МАТ, 1-21, по-видимому, имеет уникальный неперекрывающийся эпитоп (эпитопную область D).

[0953] Во-вторых, аналогичный конкурентный анализ методом «шахматной доски» проводили с помощью ИФА для 14, представленных здесь, RBD-направленных МАТ плюс CR3022[13,14]. Здесь тепловая карта показывает, что существует четыре кластера эпитопов, которые являются серийно перекрывающимися (**фиг. 17B**). На **фиг. 17C-D** существует один большой кластер (E), который содержит МАТ, способные в

значительной степени блокировать связывание ACE2. Кроме того, 4 антитела в этом кластере потеряли способность связывания с мутантным RBD (L455R, A475R, G502R), которые больше не могли связывать ACE2 (неопубликованные результаты авторов настоящего изобретения). В совокупности эти результаты позволяют предположить, что большая часть MAT в кластере E направлена на ACE2-связывающий интерфейс RBD. Следующий кластер (F) связывается как с кластером E, так и с кластером G, расположение которых определяется его членом CR3022[15]. Наконец, кластер G перекрывает другой кластер (H), который включает 1-97, сильно ингибирующее связывание 2-30 с S-тримером. Это открытие дает основание предположить, что кластер H может быть проксимальнее одного края кластера E.

[0954] Одно мощное нейтрализующее MAT, 2-43, не связывало S-тример в ИФА (**фиг. 16**) и, таким образом, не могло быть проанализировано в вышеописанных конкурентных экспериментах. Однако, 2-43 сильно связывало S-тример при экспрессии на клеточной поверхности, что установлено проточной цитометрией, и это связывание было конкурентным само по себе, но не с помощью RBD, NTD, ACE2 или растворимого S-тримера[4] (**фиг. 26A-C**). MAT, направленные против NTD, оказывали лишь незначительное влияние на его связывание с S-тримером клеточной поверхности, но многочисленные MAT, направленные против RBD, в кластере E сильно блокировали связывание 2-43, демонстрируя, что это антитело, вероятно, нацелено на четвертичный эпитоп на вершине RBD, который частично перекрывается с интерфейсом ACE2.

[0955] Результаты на **фиг. 17A-B** и **фиг. 26A-C** могут быть представлены двумя наборами диаграмм Венна, представленными на **фиг. 17C-Д.** В области, отличной от RBD, сильные нейтрализующие MAT находятся исключительно в кластере A и связываются с участком на NTD. Более слабые нейтрализующие MAT распознают область на границе между кластерами A и B. В области RBD наиболее сильнодействующие нейтрализующие MAT также группируются вместе в одном кластере (E). Учитывая то, что все блокируют связывание ACE2, вполне вероятно, что они распознают вершину RBD и нейтрализуют вирус путем конкурентного ингибирования связывания с рецептором. Кластер G содержит CR3022, моноклональное антитело, которое, как известно, направлено на эпитоп на скрытом участке на стороне RBD, когда он находится в положении «вверх»[15]. Таким образом, кластер F, вероятно, расположен между вершиной и этим «загадочным» сайтом. Диаграмма Венна также предполагает, что

кластер H может занимать другую боковую поверхность вблизи вершины RBD, возможно, в области, распознаваемой S3098.

[0956] Криоэлектронная микроскопия

[0957] Для дальнейшего понимания распознавания вирусного шипа антителами и помощи в интерпретации результатов картирования, авторы изобретения определили крио-ЭМ структуры Fabs трех MAT в комплексе с S-тримером[4]. Во-первых, анализ одиночных частиц комплекса с Fab 2-4 (направленным на RBD) обеспечил карты высокого качества (**фиг. 18A; фиг. 21; фиг. 27A-F**), с наиболее распространенным классом частиц, представляющих комплекс 3-Fab-на-тример, очищенный до общего разрешения 3,2 Å. Хотя плотность константной части Fab была видна, она была размыта из-за молекулярного движения, и, таким образом, в молекулярную модель были включены только вариабельные домены. Fab 2-4 связывал белок шипа вблизи верхушки, при этом все RBD были в положении «вниз», и структура антитело-связанного шиповидного белка была очень похожа на ранее опубликованные лиганд-независимые шиповидные структуры в конформации «все вниз»[3,4]. Эпитоп 2-4 на RBD имеет площадь скрытой поверхности 751 Å2, разделяя 284 Å2 с интерфейсом ACE2. Подробные взаимодействия между 2-4 и RBD, наряду со сравнительным анализом, обсуждаются и представлены на **фиг. 28**. В целом, на **фиг. 18A** представлено, что нейтрализация SARS-CoV-2 антителом 2-4, вероятно, является результатом блокирования RBD в конформации «вниз», а также блокирования доступа к ACE2.

[0958] Во-вторых, авторы изобретения также получили трехмерные крио-ЭМ-реконструкции Fab 4-8 (направленного на NTD) в комплексе с S-тримером (**фиг. 21; фиг. 29**). Авторы наблюдали два основных класса частиц: один для комплекса, 3-Fab-связанного со всеми RBDs (*пер.*, в положении) «вниз» при разрешении 3,9 Å (**фиг. 18B**), и другой комплекс, 3-Fab-связанного с одним RBD (*пер.*, в положении) «вверх» при разрешении 4,0 Å (**фиг. 30**). Однако молекулярное движение не позволяло визуализировать взаимодействие с высоким разрешением. Тем не менее, плотность на карте 4-8 выявляет общее положение цепей антител, нацеленных на NTD, и помогает закрепить результаты экспериментов по конкуренции антител. Как такое связывание с кончиком NTD приводит к нейтрализации SARS-CoV-2, остается неясным.

[0959] В-третьих, реконструкция Fab 2-43 в комплексе с S-тримером с разрешением 7,8 Å (**фиг. 21; фиг. 31**) выявила три связанных Fabs, каждый из которых нацелен на четвертичный эпитоп на вершине шипа, который включает RBD одного протомера и NTD

другого (**фиг. 4C**), что согласуется с результатами картирования эпитопа (**фиг. 26 и фиг. 17B**). Учитывая эти данные, неспособность 2-43 связывать S-тример в ИФА, вероятно, является артефактом формата анализа, поскольку это МАТ действительно связывало шип, экспрессируемый на поверхности клетки, и в исследовании крио-ЭМ. **Фиг. 18C** позволяет предположить, что 2-43 может блокировать инфекцию SARS-CoV-2, закрывая сайт, необходимый для связывания ACE2.

[0960] Имея “на вооружении” эти три крио-ЭМ-реконструкции, авторы изобретения использовали диаграммы Венна из **фиг. 17B** для картирования эпитопов многих из полученных авторами МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2, на поверхности шипа (**фиг. 18D**). Это, очевидно, грубое приближение, поскольку области узнавания антител намного больше, чем площадь, занимаемая количеством МАТ. Однако пространственное взаимоотношение эпитопов антител должно быть разумно представлено на **фиг. 18**.

[0961] Обсуждение

[0962] Авторы изобретения открыли коллекцию МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2, которые не только мощные, но также разнообразны. Девять из этих антител могут нейтрализовать аутентичный вирус *in vitro* в концентрациях 9 нг/мл или менее (**фиг. 16B**), в том числе 4, направленные на RBD, 3, направленные на NTD, и 2, направленные на соседние четвертичные эпитопы. Удивительно, но многие из этих МАТ имеют последовательности V(D)J, близкие к последовательностям зародышевой линии, без обширных соматических гипермутаций (**фиг. 23E**), что служит хорошим предзнаменованием для разработки вакцин. Описанные здесь авторами изобретения наиболее мощные МАТ, специфичные к RBD (например, 2-15, 2-7, 1-57 и 1-20), выгодно отличаются от недавно опубликованных таких антител[7,8,10,16-20], включая антитела с высокой активностью[9,11,21,22]. Из исследований картирования эпитопов следует, что МАТ, направленные к верхней части RBD, сильно конкурируют за связывание с ACE2 и мощно нейтрализуют вирус, тогда как антитела, направленные к боковым поверхностям RBD, не конкурируют с ACE2 и нейтрализуют менее эффективно (**фиг. 3B** и **4D**). Коллекция авторов изобретения МАТ, нейтрализующих не-RBD, является беспрецедентной в том смысле, что о таких антителах сообщалось лишь спорадически и только со значительно более низкими активностями[22-24]. Наиболее мощные из этих МАТ (например, 2-17, 5-24 и 4-8) направлены против NTD или перекрываются с участком на NTD (2-51) (фиг. **3B и 4D**). Неясно, как МАТ, направленные на NTD, блокируют инфекцию SARS-CoV-2 и почему их профили нейтрализации отличаются от профилей антител, направленных на

RBD (**фиг. 16B**). Тем не менее, стратегии вакцинации, которые не включают NTD, не смогут индуцировать важный класс вируснейтрализующих антител.

[0963] Выделение двух MAT (2-43 и 2-51), направленных на эпитопы, которые не картированы в RBD и NTD, также является беспрецедентным. Крио-ЭМ 2-43, связанного с S-тримером, подтвердила, что его эпитоп, как четвертичный по своей природе, переходит от вершины RBD к вершине соседнего NTD (**фиг. 18C**). Также не менее информативным будет понимание эпитопа 2-51. В этом исследовании авторы изобретения также демонстрируют первое доказательство с помощью крио-ЭМ для нейтрализующего MAT (4-8), связанного с NTD вирусного шипа (**фиг. 18B**), а также с высоким разрешением другую структуру MAT (2-4), связанного с RBD (**фиг. 18A**). В совокупности эти данные будут способствовать пониманию того, как антитела связывают и нейтрализуют SARS-CoV-2.

[0964] Эффективность и разнообразие, описанных авторами изобретения MAT, нейтрализующих SARS-CoV-2, вероятно, связаны с отбором пациентов. Ранее авторы изобретения наблюдали, что у инфицированных лиц с тяжелым течением заболевания развивался более сильный ответ в виде вируснейтрализующих антител[25]. Если бы пациент 2 не был включен, пять из лучших нейтрализующих MAT были бы потеряны. Разнообразие описанных авторами изобретения антител, также частично объясняется выбором использования S-тримера для сортировки B-клеток памяти, тогда как большинство групп сосредоточились на использовании RBD[7,9-11,16-19,21]. Исследование этой разнообразной коллекции MAT позволило авторам изобретения заметить, что все описанные на сегодняшний день мощные антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2, направлены на вершину вирусного шипа. RBD и NTD, несомненно, достаточно иммуногенны. Нейтрализующие антитела к стеблевой области S-тримера еще предстоит открыть. В заключение авторы изобретения считают, что некоторые из описанных моноклональных антител с исключительной вируснейтрализующей активностью являются многообещающими кандидатами для разработки в качестве способов лечения или предупреждения инфекции SARS-CoV-2.

[0965] Способы

[0966] Экспрессия и очистка белков SARS-CoV-2

[0967] Вектор экспрессии млекопитающих, который кодирует эктодомен S-тримера SARS-CoV-2, и вектор, кодирующий RBD, слитый с SD1 на N-конце, и сайт расщепления протеазой HRV-3C, за которым следует mFc-метка и 8xHis-метка на C-конце, были

любезно предоставлены Джейсоном Маклелланом (Jason McLellan[4]). NTD SARS-CoV-2 (aa1-290) с сайтом расщепления протеазой HRV-3C, mFc-меткой и 8xHis-меткой на C-конце также клонировали в экспрессирующий вектор млекопитающих pCAGGS. Каждый вектор экспрессии временно трансфицировали в клетки Expi293 с использованием 1 мг/мл полиэтиленимина (Polysciences). Через пять дней после трансфекции S-тример очищали с использованием смолы Strep-Tactin XT (Zymo Research), а RBD-mFc и NTD-mFc очищали с использованием протеин-А агарозы (ThermoFisher Scientific). Для получения RBD-SD1 и NTD, метки mFc и 8xHis на C-конце удаляли протеазой HRV-3C (Millipore-Sigma), а затем очищали с использованием смолы Ni-NTA (Invitrogen) с последующей очисткой на протеин-А агарозе.

[0968] Сортировка S-тример-специфических B-клеток и секвенирование BCR (B-клеточных рецепторов) единичных клеток

[0969] Мононуклеарные клетки периферической крови пяти пациентов и одного здорового донора окрашивали с помощью набора для окрашивания и выявления живых (жизнеспособных)/мертвых клеток LIVE/DEAD™ Fixable Yellow Dead Cell Stain Kit (Invitrogen) при температуре окружающей среды в течение 20 минут с последующей промывкой полной средой RPMI-1640 и инкубацией с 10 мкг/мл S-тримера при 4°C в течение 45 мин. Затем клетки снова промывали и инкубировали с коктейлем антител с хэштегом (hashtag antibodies) для проточной цитометрии, содержащих CD3 PE-CF594 (BD Biosciences), CD19 PE-Cy7 (Biolegend), CD20 APC-Cy7 (Biolegend), IgM V450 (BD Biosciences), CD27 PerCP-Cy5.5 (BD Biosciences), анти-His PE (Biolegend) и human Hashtag 3 (Biolegend) при 4°C в течение 1 часа. Затем окрашенные клетки промывали, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 и сортировали на B-клетки памяти, специфичные к S-тримеру (CD3-CD19+CD27+S-тример+живые единичные лимфоциты). Отсортированные клетки смешивали с мононуклеарными клетками того же самого донора, помечали хэштегом 1, и загружали в 10-кратный хромовый чип 5'-анализа одноклеточного иммунного профилирования 5’ Single Cell Immune Profiling Assay (10X Genomics) в Центре мониторинга иммунитета человека Колумбийского университета (HIMC; RRID:SCR_016740). Подготовку библиотеки и контроль качества выполняли в соответствии с протоколом производителя и секвенировали на секвенаторе NextSeq 500 (Illumina).

[0970] Идентификация транскриптов антител, специфичных к S-тримеру

[0971] Для каждой пробы собирали полноразмерные транскрипты антител с использованием модуля VDJ в Cell Ranger (версия 3.1.0, 10X Genomics) с параметрами по умолчанию и референсным геномом GRCh38. Для идентификации клеток из сортинга антигенов, авторы изобретения сначала использовали модуль подсчета в Cell Ranger для подсчета копий всех хэштегов в каждой ячейке из необработанных ридов Illumina NGS. Антиген-специфические клетки с высокой степенью достоверности идентифицировали следующим образом. Вкратце, исходя из числа копий наблюдаемых хэштегов, клетка должна содержать более 100 копий хэштега, специфичного для сортировки антигена, чтобы считаться антиген-специфичной клеткой. Поскольку хэштеги могут отделяться от клеток и связываться с клетками из другой популяции в выборке, каждая клетка обычно имеет как для сортировки, так и специфичные хэштеги. Для обогащения истинными антиген-специфическими клетками количество копий конкретного хэштега должно быть как минимум в 1,5 раза выше, чем у неспецифического хэштега. Клетки низкого качества были идентифицированы и удалены с помощью алгоритма распознавания (идентификации) клеток в Cell Ranger. Клетки, не имеющие продуктивных пар H- и L-цепей, исключали. Если клетка содержит более двух транскриптов H- и/или L-цепи, транскрипты менее чем с 3 уникальными молекулярными идентификаторами удаляли. Клетки с идентичными последовательностями H- и L-цепей, которые могли возникнуть в результате утечки мРНК, объединяли в одну ячейку. Дополнительные фильтры применяли для удаления клеток и/или транскриптов низкого качества в процессе аннотации генов антител.

[0972] Аннотация транскриптов антител и критерии отбора

[0973] Транскрипты антиген-специфических антител процессировали с использованием конвейера биоинформатики SONAR для контроля качества и аннотации[26]. Вкратце, гены V(D)J были присвоены для каждого транскрипта с использованием BLAST[27] с настроенными параметрами по отношению к базе данных генов зародышевой линии, полученной из базы данных международной информационной системы ImMunoGeneTics (IMGT)[26,28]. На основе BLAST-выравнивания локальных V- и J-областей, CDR3 идентифицировали с использованием консервативного второго цистеина в V-области и мотивов WGXG (H-цепь) или FGXG (L-цепь) в J-области (X представляет собой любую аминокислоту). Для транскриптов H-цепи последовательности константного домена 1 (CH1) использовали для присвоения изотипа с использованием BLAST с параметрами по умолчанию в сравнении с базой данных генов CH1 человека, полученных

из IMGT. Пороговое значение BLAST E (E-value), равное 1E-6, использовали для определения значимых распределений изотипов, и использовали аллель CH1 с наименьшим значением E. Последовательности, отличные от области V(D)J, удаляли, и транскрипты, содержащие неполный V(D)J или/и сдвиг рамки считывания, исключали. Затем авторы изобретения сопоставляли выравниванием каждый из оставшихся транскриптов с назначенным геном V зародышевой линии с использованием CLUSTALO[29] и рассчитали уровень соматической гипермутации.

[0974] Чтобы выбрать репрезентативные антитела для функциональной характеристики авторы изобретения сначала все антитела разбивали на кластеры с использованием USEARCH[30] по следующим критериям: идентичные распределения генов тяжелой цепи V и J, одинаковая длина CDRH3, и идентичность CDRH3 выше 0,9. Для каждого кластера клетки с одинаковыми распределениями генов легкой цепи V и J были сгруппированы в клон. Все распределения клонов проверяли вручную. Затем авторы изобретения рассчитали размер клона для каждого клона и выбрали одну пару H- и L-цепей на клон для синтеза антител. Для клонов с несколькими членами для синтеза выбирали член с самым высоким уровнем соматической гипермутации. Для клеток, имеющих несколько высококачественных H- или L-цепей, которые могут происходить из дублетов, авторы изобретения синтезировали все комбинации цепей H и L.

[0975] Анализ репертуара антител, специфичных к S-тримеру

[0976] Поскольку 88% специфичных к S-тримеру антител представляли собой изотип IgG, авторы изобретения сравнили репертуарные признаки с репертуарами IgG от трех здоровых доноров[31] (17243 H-цепи, 27575 каппа-L-цепей, 20889 лямбда-L-цепей). Данные репертуара от трех здоровых доноров объединяли и аннотировали с использованием SONAR тем же самым способом, как указано выше.

[0977] Экспрессия и очистка антител

[0978] Для каждого антитела вариабельные гены оптимизировали для экспрессии в клетках человека и синтезировали с помощью GenScript. VH и VL встраивали отдельно в плазмиды (gWiz или pcDNA3.4), которые кодируют константную область для H-цепи и L-цепи. Моноклональные антитела экспрессировали в Expi293 (ThermoFisher, A14527) путем котрансфекции плазмид, экспрессирующих H-цепь и L-цепь, с использованием полиэтиленимина и культивирования в шейкере при 37°C при 125 об/мин и 8% CO_2. На 3-й день после трансфекции собирали 400 мкл супернатанта для скрининга связывания с S-тримером и RBD, методом ИФА, а также для нейтрализации псевдовируса SARS-CoV-2 и

аутентичного вируса. Супернатанты также собирали на 5-й день для очистки антител аффинной хроматографией на сефарозе rProtein A (GE, 17-1279-01).

[0979] Получение псевдовирусов

[0980] Рекомбинантный штамм Indiana VSV (rVSV), экспрессирующий шип SARS-CoV-2, получали, как описано ранее[32,33]. Клетки HEK293T выращивали до 80% конфлюентности перед трансфекцией pCMV3-SARS-CoV-2-spike (Sino Biological) (Sino Biological) с использованием FuGENE 6 (Promega). Клетки культивировали в течение ночи при 37°C с 5% CO_2. На следующий день среду удаляли и использовали псевдотипированный VSV-G ΔG-люцифераза (G*ΔG-люцифераза, Kerafast) для заражения клеток в среде DMEM при множественности заражения (MOI) 3 в течение 1 часа перед промывкой клеток 1X DPBS три раза. К инокулированным клеткам, которые культивировали в течение ночи, как описано выше, добавляли DMEM, дополненную 2% эмбриональной бычьей сывороткой и 100 МЕ/мл пенициллина, и 100 мкг/мл стрептомицина, Супернатант собирали на следующий день и осветляли центрифугированием при 300 g в течение 10 минут перед разделением на аликвоты и хранением при -80°C.

[0981] Нейтрализация псевдовирусов

[0982] Анализы нейтрализации выполняли инкубацией псевдовирусов с серийными разведениями инактивированной нагреванием плазмы вместе с супернатантом или очищенными антителами и оценивали по снижению экспрессии гена люциферазы. Вкратце, клетки Vero E6 (ATCC) высевали в 96-луночный планшет в концентрации 2 × 104 клеток на лунку. Псевдовирусы инкубировали на следующий день с серийными разведениями испытуемых проб в двух- или трехкратной повторности в течение 30 мин при 37°C. Смесь добавляли к культивируемым клеткам и инкубировали в течение дополнительных 24 часов. Люминесценцию измеряли с помощью системы анализа репортерных генов Britelite plus Reporter Gene Assay System (PerkinElmer). IC_{50} определяли как разведение, при котором относительные световые единицы уменьшались на 50% по сравнению с лунками с контрольным вирусом (вирус + клетки) после вычитания фона в контрольных группах только с клетками. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием нелинейной регрессии в GraphPad Prism 8.0.

[0983] Нейтрализация аутентичного SARS-CoV-2

[0984] Супернатанты, содержащие экспрессированные MAT, разводили 1:10 и 1:50 в EMEM с 7,5% инактивированной фетальной телячьей сывороткой и инкубировали с

аутентичным SARS-CoV-2 (штамм USA-WA1/2020; MOI 0,1) в течение 1 часа при 37°C. После инкубации смесь переносили на монослой клеток Vero E6, которые культивировали в течение ночи. После инкубации клеток со смесью в течение 70 часов при 37°C цитопатические эффекты (CPE), вызванные инфекцией, оценивали для каждой лунки от 0 до 4, чтобы указать степень ингибирования вируса. Полуколичественное представление ингибирования для каждого, содержащего антитело супернатанта, при разведении 1:50 показано на нижней части **фиг. 15B** с уровнями нейтрализации в диапазоне от (-) для отсутствия до (+++) для полной нейтрализации.

[0985] Для измерения нейтрализующей активности выбранных очищенных MAT проводили анализ с разведением до конечной точки в формате 96-луночного планшета. Вкратце, каждое антитело серийно разводили (5-кратные разведения), начиная с 20 мкг/мл. Тройные повторы каждого разведения MAT инкубировали с SARS-CoV-2 при MOI 0,1 в EMEM с 7,5% инактивированной фетальной телячьей сывороткой в течение 1 часа при 37°C. После инкубации смесь вирус-антитело переносили на монослой клеток Vero-E6, выращенных в течение ночи. Клетки инкубировали со смесью в течение 70 часов. CPE визуально оценивали для каждой лунки вслепую двумя независимыми наблюдателями. Затем результаты преобразовывали в процентное выражение нейтрализации при данной концентрации MAT, а средние значения ± SEM выражали графически с использованием пятипараметрической кривой доза-эффект в GraphPad Prism 8.0.

[0986] Картирование эпитопов методом ИФА

[0987] 50 нг/лунку S-тримера, 50 нг/лунку RBD и 100 нг/лунку NTD наносили на планшеты для ИФА при 4°C в течение ночи. Затем планшеты ИФА блокировали 300 мкл блокирующего буфера (1% BSA и 10% телячьей сыворотки (BCS) (Sigma) в PBS при 37°C в течение 2 часов. После этого супернатанты после трансфекции антител или очищенные антитела серийно разводили буфером для разведения (1% BSA и 20% BCS в PBS), инкубировали при 37°C в течение 1 ч. Затем в каждую лунку добавляли 100 мкл разведенного в 10 000 раз козьего антитела к IgG (H+L) человека с пероксидазой AffiniPure (Jackson ImmunoResearch), и инкубировали в течение 1 ч при 37°C. Планшеты промывали между каждым этапом PBST (0,5% Tween-20 в PBS). Наконец, добавляли субстрат TMB (Sigma) и инкубировали до остановки реакции 1M серной кислотой. Поглощение измеряли при 450 нм.

[0988] Для конкурентного ИФА очищенные МАТ были мечены биотином с использованием набора для одноэтапного биотинилирования антител One-Step Antibody Biotinylation Kit (Miltenyi Biotec) в соответствии с рекомендациями производителя и очищены с использованием колонки для обессоливания 40K MWCO (ThermoFisher Scientific). В планшеты для ИФА, предварительно покрытые S-тримером, добавляли 50 мкл серийно разведенных конкурирующих антител с последующим добавлением 50 мкл биотинилированных антител в концентрации, обеспечивающей показание OD_{450}, равное 1,5 в отсутствие конкурирующих антител. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 1 часа, в каждую лунку добавляли 100 мкл 500-кратно разведенного авидин-HRP (Avidin-HRP, ThermoFisher Scientific) и инкубировали еще 1 час при 37°C. Планшеты промывали PBST между каждым из предыдущих этапов. Затем планшеты проявляли с помощью TMB и после остановки реакции считывали поглощение при 450 нм.

[0989] Для конкурентного ИФА с ACE2, 100 нг белка ACE2 (Abcam) иммобилизовали на планшетах при 4°C в течение ночи. Несвязанный ACE2 вымывали PBST, после чего планшеты блокировали. После промывки в каждую лунку добавляли 100 нг S-тримера в 50 мкл буфера для разведения, после чего добавляли еще 50 мкл серийно разведенных конкурирующих антител и затем инкубировали планшеты при 37°C в течение 1 часа. Планшеты для ИФА промывали 4 раза PBST, а затем в каждую лунку добавляли 100 мкл разбавленного в 2000 раз anti-strep-HRP (Millipore Sigma) еще на 1 час при 37°C. Затем планшеты промывали, проявляли с помощью TMB и после остановки реакции считывали поглощение при 450 нм.

[0990] Для всех экспериментов с конкурентным ИФА относительное связывание биотинилированных антител или ACE2 с S-тримером в присутствии конкурентов было нормализовано путем сравнения с контролем без конкурентов. Кривая относительного связывания и площадь под кривой (AUC) были получены подгонкой нелинейной пятипараметрической кривой доза-ответ в GraphPad Prism 8.0.

[0991] Анализ конкурентного связывания на клеточной поверхности

[0992] Клетки Expi293 котрансфицировали векторами, кодирующими pRRL-cPPT-PGK-GFP (Addgene) и pCMV3-SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Spike (Sino Biological) в соотношении 1:1. Через два дня после трансфекции клетки инкубировали со смесью биотинилированного МАТ 2-43 (0,25 мкг/мл) и серийно разведенных конкурирующих антител при 4°C в течение 1 часа. Затем к клеткам добавляли 100 мкл разбавленного APC-стрептавидина (Biolegend) и инкубировали при 4°C в течение 45 мин. Клетки промывали

3 раза буфером FACS перед каждым этапом. Наконец, клетки ресуспендировали и количественно определяли связывание 2-43 с S-тримером на клеточной поверхности на проточном цитометре LSRII (BD Biosciences). Среднюю интенсивность флуоресценции APC в GFP-положительных клетках анализировали с использованием FlowJo, и относительное связывание 2-43 с S-тримером в присутствии конкурентов рассчитывали в виде процентного значения от средней интенсивности флуоресценции по сравнению с контролем без конкурентов.

[0993] Сбор и обработка данных крио-ЭМ

[0994] S-тример SARS-CoV-2 в конечной концентрации 2 мг/мл инкубировали с 6-кратным молярным избытком Fab-фрагментов антитела на мономер шипа в течение 30 мин в 10 мМ Tris-HCl, 150 мМ NaCl и 0,005% н-додецил-β-D-мальтозиде (ДДМ). 2 мкл пробы инкубировали на углеродных C-плоских сетках 1,2/1,3 в течение 30 секунд и криозамораживали с использованием погружного морозильника Leica EM GP. Данные собирали на электронном микроскопе Titan Krios, работающем при напряжении 300 кВ, оснащенного прямым детектором Gatan K3 и энергетическим фильтром с использованием программного пакета Leginon34. Общий поток электронов 51,3 e/Å2 делили на 40 кадров с общим временем экспозиции 2 секунды. Увеличение в 81 000 раз привело к размеру пикселя 1,058 Å, и использовали диапазон расфокусировки от -0,4 до -3,5 мкм. Всю обработку проводили с использованием cryoSPARC v2.14.235. Необработанные фильмы были выровнены и взвешены по дозе с использованием коррекции движения пэтча, а CTF оценивали с использованием оценки пэтча CTF. Небольшое подмножество из примерно 200 микрофотографий отбирали с использованием средства выбора блоба, с последующей 2D-классификацией и ручным отбором частиц, и использовали для обучения нейронной сети Topaz neural network[36]. Эта сеть затем использовалась для отбора частиц из оставшихся микрофотографий, которые были извлечены с размером окна 384 пикселя. Для набора данных Fab 2-4 2D-классификация с последующим ab initio моделированием и гетерогенным уточнением 3D, выявила 83 927 частиц с тремя связанными 2-4 Fab, по одному с каждым RBD. Полученная авторами изобретения, конструкция этих частиц с использованием неравномерного уточнения с наложенной симметрией C3 привела к карте 3,6 Å, как определено золотым стандартом FSC. Учитывая относительно низкое разрешение интерфейса RBD-Fab, было использовано маскированное локальное уточнение для получения карты размером 3,5 Å со значительно улучшенной плотностью. Замаскированное локальное уточнение остатка S-таймера привело к реконструкции 3,5 Å.

Эти два локальных уточнения были согласованы и объединены с использованием функции максимума vop в UCSF Chimera37. Это было повторено для половинных карт, которые использовались вместе с маской уточнения из глобального неравномерного уточнения для расчета 3DFSC38 и получения оценочного разрешения 3,2 Å. Все карты были отправлены в EMDB с идентификатором EMD-22156. Для набора данных Fab 4-8 предварительную обработку изображений и выделение частиц выполняли, как указано выше. 2D-классификация, моделирование ab initio и 3D-гетерогенная классификация выявили 47 555 частиц с 3 связанными Fab, по одному с каждым NTD и всеми 3 с RBD в конформации «вниз». Хотя этот пакет частиц был уточнен до 3,9 Å с использованием неравномерного уточнения с заданной симметрией C3, значительное молекулярное движение препятствовало визуализации эпитопа Fab с высоким разрешением (EMD-22159). Кроме того, было показано, что 105 278 частиц имеют 3 связанных Fab, но 1 RBD в конформации «вверх». Эти частицы были очищены до 4,0 Å с использованием неравномерного уточнения с симметрией C1 (EMD-22158) и страдали той же конформационной гибкостью, что и все частицы RBD-«вниз». Эта гибкость была визуализирована с помощью трехмерного анализа изменчивости в cryoSPARC. Для набора данных Fab 2-43, который был собран при плотности потока электронов 53,4 э/Å2, предварительная обработка изображения и выделение частиц выполняли, как описано выше, за исключением того, что коррекцию движения выполняли с использованием MotionCor239. 2D-классификация, моделирование ab initio и 3D-гетерогенная классификация выявили 18 884 частицы с 3 связанными Fab, которые были уточнены до разрешения 7,8 Å 601 (EMD-22157).

[0995] Подгонка модели крио-ЭМ

[0996] Исходная модель гомологии Fab 2-4 была построена с использованием Schrodinger Release 2020-2: BioLuminate[40]. Первоначально RBD был смоделирован с использованием координат из PDB ID 6W41. Остальная часть S-тримера была смоделирована с использованием координат из PDB ID 6VSB. Эти модели были прикреплены к карте консенсуса с помощью Chimera. Затем модель была подобрана в интерактивном режиме с использованием ISOLDE 1.0b541 и COOT 0.8.9.242, а также с использованием уточнения реального пространства в Phenix 1.1843. В тех случаях, когда боковые цепи не были видны в экспериментальных данных, их укорачивали до аланина. Валидацию проводили с использованием Molprobity[44] и EMRinger[45]. Модель была

отправлена в PDB с идентификатором 6XEY. Рисунки были подготовлены с использованием ChimeraX[46].

[0997] Ссылки для примера 10.

1. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat 277 origin. Nature 579, 270-273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7 (2020).

2. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global 279 health concern. Lancet 395, 470-473, doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9 (2020).

3. Walls, A. C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike 281 Glycoprotein. Cell 181, 281-292 e286, doi:10.1016/j.cell.2020.02.058 (2020).

4. Wrapp, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. 283 Science 367, 1260-1263, doi:10.1126/science.abb2507 (2020).

5. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181, 271-280 e278, doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 (2020).

6. Wang, Q. et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. Cell 181, 894-904 e899, doi:10.1016/j.cell.2020.03.045 (2020).

7. Ju, B. et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature, doi:10.1038/s41586-020-2380-z (2020).

8. Pinto, D. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature, doi:10.1038/s41586-020-2349-y (2020).

9. Cao, Y. et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. Cell, doi:10.1016/j.cell.2020.05.025 (2020).

10. Wu, Y. et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Science 368, 1274-1278, doi:10.1126/science.abc2241 (2020).

11. Hansen, J. et al. High-Throughput Effort Using Both Humanized Mice and Convalescent Humans Yields SARS-CoV-2 Antibody Cocktail. Science, doi:in press (2020).

12. Sheng, Z. et al. Gene-Specific Substitution Profiles Describe the Types and Frequencies of Amino Acid Changes during Antibody Somatic Hypermutation. Front Immunol 8, 537, doi:10.3389/fimmu.2017.00537 (2017).

13. ter Meulen, J. et al. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants. Plos Med 3, e237, doi:10.1371/journal.pmed.0030237 (2006).

14. Tian, X. et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. Emerg Microbes Infect 9, 382-385, 309doi:10.1080/22221751.2020.1729069 (2020).

15. Yuan, M. et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Science 368, 630-633, doi:10.1126/science.abb7269 (2020).

16. Rogers, T. F. et al. Rapid isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection in a small animal model. bioRxiv, doi:10.1101/2020.05.11.088674 (2020).

17. Chen, X. et al. Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. Cell Mol Immunol 17, 647-649, doi:10.1038/s41423-020-0426-7 (2020).

18. Zeng, X. et al. Isolation of a human monoclonal antibody specific for the receptor binding domain of SARS-CoV-2 using a competitive phage biopanning strategy. Antibody Therapeutics 3, 95-100, doi:10.1093/abt/tbaa008 (2020).

19. Liu, X. et al. Neutralizing Antibodies Isolated by a site-directed Screening have Potent Protection on SARS-CoV-2 Infection. bioRxiv, 2020.2005.2003.074914, doi:10.1101/2020.05.03.074914 (2020).

20. Zost, S. J. et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. bioRxiv, doi:10.1101/2020.05.12.091462 (2020).

21. Robbiani, D. F. et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals. bioRxiv, doi:10.1101/2020.05.13.092619 (2020).

22. Brouwer, P. J. M. et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. bioRxiv, 2020.2005.2012.088716, doi:10.1101/2020.05.12.088716 (2020).

23. Chi, X. et al. A potent neutralizing human antibody reveals the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2 as a site of vulnerability. bioRxiv, 2020.2005.2008.083964 doi:10.1101/2020.05.08.083964 (2020).

24. Wang, C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 11, 2251, doi:10.1038/s41467-020-16256-y (2020).

25. Wang, P. et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Responses Are More Robust in Patients with Severe Disease. bioRxiv, 2020.2006.2013.150250, doi:10.1101/2020.06.13.150250 (2020).

26. Schramm, C. A. et al. SONAR: A High-Throughput Pipeline for Inferring Antibody Ontogenies from Longitudinal Sequencing of B Cell Transcripts. Frontiers in immunology 7, 372, doi:10.3389/fimmu.2016.00372 (2016).

27. Altschul, S. F. et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res 25, 3389-3402 (1997).

28. Lefranc, M. P. et al. IMGT, the international ImMunoGeneTics information system. Nucleic Acids Res 37, D1006-1012, doi:10.1093/nar/gkn838 (2009).

29. Sievers, F. & Higgins, D. G. Clustal Omega, Accurate Alignment of Very Large Numbers of Sequences. Multiple Sequence Alignment Methods 1079, 105-116, doi:10.1007/978-1-62703-646-7_6 (2014).

30. Edgar, R. C. Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. Bioinformatics 26, 2460-2461, doi:10.1093/bioinformatics/btq461 (2010).

31. Sheng, Z. et al. Gene-Specific Substitution Profiles Describe the Types and Frequencies of Amino Acid Changes during Antibody Somatic Hypermutation. Frontiers in immunology 8, 537 (2017).

32. Nie, J. et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect 9, 680-686, doi:10.1080/22221751.2020.1743767 (2020).

33. Whitt, M. A. Generation of VSV pseudotypes using recombinant DeltaG-VSV for studies on virus entry, identification of entry inhibitors, and immune responses to vaccines. J Virol Methods 169, 365-374, doi:10.1016/j.jviromet.2010.08.006 (2010).

34. Suloway, C. et al. Automated molecular microscopy: the new Leginon system. J Struct Biol151, 41-60, doi:10.1016/j.jsb.2005.03.010 (2005).

35. Punjani, A., Rubinstein, J. L., Fleet, D. J. & Brubaker, M. A. cryoSPARC: algorithms for rapid unsupervised cryo-EM structure determination. Nat Methods 14, 290-296, doi:10.1038/nmeth.4169 (2017).

36. Bepler, T. et al. Positive-unlabeled convolutional neural networks for particle picking in cryo-electron micrographs. Nature Methods 16, 1153-1160, doi:10.1038/s41592-019-0575-8 (2019).

37. Pettersen, E. F. et al. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. J Comput Chem 25, 1605-1612, doi:10.1002/jcc.20084 (2004).

38. Tan, Y. Z. et al. Addressing preferred specimen orientation in single-particle cryo-EM through tilting. Nat Methods 14, 793-796, doi:10.1038/nmeth.4347 (2017).

39. Zheng, S. Q. et al. MotionCor2: anisotropic correction of beam-induced motion for improved cryo-electron microscopy. Nat Methods 14, 331-332, doi:10.1038/nmeth.4193 (2017).

40. Zhu, K. et al. Antibody structure determination using a combination of homology modeling, energy-based refinement, and loop prediction. Proteins 82, 1646-1655, doi:10.1002/prot.24551 (2014).

41. Croll, T. I. ISOLDE: a physically realistic environment for model building into low-resolution 653 electron-density maps. Acta Crystallogr D Struct Biol 74, 519-530, 654 doi:10.1107/S2059798318002425 (2018).

42. Emsley, P. & Cowtan, K. Coot: model-building tools for molecular graphics. ActaCrystallogr D Biol Crystallogr 60, 2126-2132, doi:10.1107/S0907444904019158 (2004)

43. Adams, P. D. et al. Recent developments in the PHENIX software for automated 658 crystallographic structure determination. J Synchrotron Radiat 11, 53-55, doi:10.1107/s0909049503024130 (2004).

44. Davis, I. W., Murray, L. W., Richardson, J. S. & Richardson, D. C. MOLPROBITY: structure validation and all-atom contact analysis for nucleic acids and their complexes. Nucleic Acids Res 32, W615-619, doi:10.1093/nar/gkh398 (2004).

45. Barad, B. A. et al. EMRinger: side chain-directed model and map validation for 3D cryo-electron microscopy. Nat Methods 12, 943-946, doi:10.1038/nmeth.3541 (2015).

46. Goddard, T. D. et al. UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. Protein Sci 27, 14-25, doi:10.1002/pro.3235 (2018).

[0998] *Пример 11. Мощные нейтрализующие моноклональные антитела*

[0999] На **фиг. 32A-B** представлено моноклональное антитело 2-15mut. На **фиг. 32A** представлена нейтрализация вируса антителом 2-15mut. **На фиг. 32B** представлена активность антитела 2-15mut. Антитело 2-15mut демонстрирует концентрацию IC_{50} менее 0,00064 мкг/мл и концентрацию IC_{90} 0,011 мкг/мл.

[1000] На **фиг. 33A-B** представлены отобранные мутанты моноклонального антитела 4-8. На **фиг. 33A** представлена нейтрализация антителами 4-8 (39/51) и 4-8 (39/51/57). На **фиг. 33B** представлена активность антител 4-8 (39/51) и 4-8 (39/51/57). Антитело 4-8(39/51) демонстрирует концентрацию IC_{50} 0,002 мкг/мл и концентрацию IC_{90} 0,108 мкг/мл. Антитело 4-8(39/51/57) демонстрирует концентрацию IC_{50} 0,003 мкг/мл и концентрацию IC_{90} 0,014 мкг/мл.

[1001] На **фиг. 34** представлена сводная таблица значений IC_{50} и IC_{90} отобранных мутантов моноклонального антитела.

[1002] *Пример 12. Идентификация и исследование свойств перекрестно-нейтрализующего моноклонального антитела 2-36*

[1003] SARS-CoV-2 является филогенетически тесно связанным с SARS-CoV, вызвавшим эпидемию среди людей в 2002–2003 годах. SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют 76%-ную идентичность аминокислот в своих шиповидных белках, что повышает вероятность консервативных иммуногенных поверхностей на этих антигенах. В настоящее время было показано, что многие человеческие моноклональные антитела нацелены на шиповидный белок SARS-CoV-2, но перекрестно-нейтрализующие антитела относительно редко встречаются у индивидуумов с COVID-19. Существуют также SARS-подобные вирусы, включающие некоторые зоонозные сарбековирусы летучих мышей или панголинов, которые могут инфицировать клетки человека и, следовательно, потенциально могут вызывать следующие пандемии.

[1004] Настоящее изобретение заявляет приоритет на выделение и исследование свойств моноклонального антитела, которое может не только нейтрализовать SARS-CoV-2 и SARS-CoV, но также нейтрализовать сарбековирусы летучих мышей и панголинов. Такие перекрестно-нейтрализующие антитела чрезвычайно важны для понимания того, как обеспечить более широкую защиту человека от SARS-подобных вирусов, которые включают обширный резервуар зоонозных сарбековирусов у летучих мышей, панголинов и т. д.

[1005] Для поиска антител, которые обладают перекрестной нейтрализующей активностью, авторы настоящего изобретения провели скрининг антител против SARS-CoV у выздоравливающих пациентов с COVID-19. Специфические антитела к шипу SARS-CoV-2 выделяли путем сортировки единичных B-клеток и геномного секвенирования 10X, а затем антитела синтезировали и супернатанты после трансфекции использовали для скрининга анти-SARS-CoV антител с использованием псевдовируса SARS-CoV. Тогда как большинство антител не проявляли, или проявляли очень слабую нейтрализующую активность, было обнаружено, что антитело 2-36 является мощным нейтрализатором SARS-CoV (**фиг. 35**).

[1006] Далее авторы изобретения охарактеризовали это антитело сначала тестированием его связывания с шипами SARS-CoV-2 и SARS-CoV методом ИФА с антителом CR3022 в качестве контроля, о котором ранее сообщалось, что оно обладает

перекрестной активностью. Авторы настоящего изобретения подтвердили, что антитело 2-36 может связываться как с шипами SARS-CoV-2, так и с шипами SARS-CoV (**фиг. 36A-B**). Затем авторы изобретения измерили аффинность связывания антитела 2-36 с этими шипами с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР, SPR) и дополнительно подтвердили, что антитело 2-36 может связываться как с шипами SARS-CoV-2 (**фиг. 37A**), так и с шипами SARS-CoV (**фиг. 37B**), но с более высокой аффинностью с шипом SARS-CoV-2. В качестве контроля, специфичное к SARS-CoV-2 антитело 2-4 связывается только с шипом SARS-CoV-2, но не с шипом SARS-CoV (**фиг. 37C-D**).

[1007] Затем авторы настоящего изобретения проанализировали нейтрализующую активность антитела 2-36 против SARS-CoV-2 и SARS-CoV и показали, что антитело 2-36 может мощно нейтрализовать SARS-CoV-2 с IC_{50} 0,004 мкг/мл (**фиг. 38A**). Антитело 2-36 также нейтрализовало SARS-CoV, но с меньшей активностью, IC_{50} 0,386 мкг/мл (**фиг. 38B**). Контрольное антитело CR3022 нейтрализует SARS-CoV, но очень слабо нейтрализует SARS-CoV-2; и антитело 2-4 нейтрализует только SARS-CoV-2 (**фиг. 38A-B**).

[1008] Авторы настоящего изобретения также проанализировали антитело 2-36 против панели других коронавирусов, включая MERS-CoV, коронавирус 229E, вызывающий острую респираторную инфекцию у человека, и некоторые коронавирусы летучих мышей и панголинов (**фиг. 39A**), в том числе 6 в родственной линии SARS-CoV (например, WIV1, SHC014, LYRa11, Rs7327, Rs4231, Rs4084) и 3 в родственной линии SARS-CoV-2 (например, RaTG13, GDPangolin, GXPangolin). Были созданы и проанализированы псевдовирусы с шипами этих коронавирусов. Как представлено на **фиг. 39B**, антитело 2-36 нейтрализовало SARS-CoV и SARS-CoV-2 и вирусы родственной им линии, но не нейтрализовало MERS-CoV и 229E, что свидетельствует о его охвате.

[1009] Авторы настоящего изобретения с помощью крио-ЭМ также определили структуру антитела 2-36 в комплексе с тримером шипа SARS-CoV-2 (**фиг. 40A**), которая в деталях показала, как антитело взаимодействует с шипом (**фиг. 40B**). 2-36 связывается со стороной RBD и может конкурировать с ACE2 за связывание RBD, хотя его эпитоп не перекрывает ACE2-связывающий сайт (**фиг. 40C**). Эпитоп 2-36 на шипе является высококонсервативным среди SARS-CoV-2, SARS-CoV и других, родственных SARS, коронавирусов (**фиг. 40D**), что могло бы объяснить, почему 2-36 проявляет такие широкие нейтрализующие свойства.

[1010] Таким образом, антитело 2-36 может служить отправной точкой для разработки более мощного антитела против различных коронавирусов летучих мышей с пандемическим потенциалом для человека. Такое антитело могло бы быть дополнительно разработано и помещено в национальный резерв для обеспечения готовности к пандемии. Кроме того, авторы настоящего изобретения имеют в своем распоряжении определенный консервативный сайт шипа, который может быть направлен на разработку вакцины широкого профиля против коронавирусов летучих мышей с пандемическим потенциалом.

[1011] *Пример 13. Моноклональное антитело номер 2-36*

[1012] Антитело 2-36 представляет собой моноклональное антитело, которое нейтрализует варианты SARS-CoV-2, SARS-CoV и другие бета-коронавирусы. Для скрининга моноклональных антител с перекрестно-нейтрализующей активностью против других бета-коронавирусов, более 200 MAT, выделенных от выздоравливающих пациентов с COVID-19, проанализировали на псевдовирусе SARS-CoV (Liu et al. Nature 2020), Моноклональное антитело 2-36 не только нейтрализует псевдовирус SARS-CoV-2 при IC_{50} ~0,04 мкг/мл и аутентичный вирус при IC_{50} ~0,1 мкг/мл, но также проявляет нейтрализующую активность против SARS-CoV, хотя и с меньшей активностью (IC_{50} ~0,2 мкг/мл для псевдовируса и IC_{50} ~7,5 мкг/мл для аутентичного вируса). Моноклональное антитело 2-36 может блокировать связывание тримера шипа SARS-CoV-2 с ACE2. Анализ на консервативность рецептор-связывающего домена (RBD) среди SARS-CoV-2, SARS-CoV и некоторых штаммов коронавируса летучих мышей и панголинов показывает, что связывающий сайт 2-36 является высококонсервативным. Антитело 2-36 проанализировали на различных вариантах SARS-CoV-2, вызывающих озабоченность/интерес (включая B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.526, R.1, B.1.429), и на многих одиночных мутациях с высокой частотой циркуляции. Результаты показывают, что антитело 2-36 может нейтрализовать все эти варианты/мутации без каких-либо значительных потерь активности. Кроме того, помимо SARS-CoV-2 и SARS-CoV, антитело 2-36 также нейтрализует некоторые коронавирусы летучих мышей и панголинов, которые могут использовать человеческий ACE2 в качестве рецептора для проникновения в клетки хозяина. Эти коронавирусы включают, без ограничения перечисленным, вирусы RaTG13, WIV1, SHC014, GDPangolin и GXPangolin. Мутации ускользания от антитела 2-36 отбирали пассажами SARS-CoV-2 в клетках Vero E6 *in vitro* в присутствии 2-36 и подтвердили, что K378T в RBD шипа, с очень низкой частотой в природе, приводит к вирусной резистентности. Собрав воедино эти результаты, 2-36

является многообещающим кандидатом в стратегические резервные лекарственные средства для предупреждения и лечения возможных заболеваний, вызванных предшествующим возникновением SARS-родственных коронавирусов.

[1013] На **фиг. 90A-D** представлена нейтрализация вируса моноклональным антителом 2-36. На **фиг. 90A** представлен скрининг супернатанта после трансфекции на нейтрализующую активность против псевдовируса SARS-CoV-2. На **фиг. 90B** представлен скрининг супернатанта после трансфекции на нейтрализующую активность против псевдовируса SARS-CoV. **На фиг. 90C** представлена нейтрализующая активность IC_{50} (мкг/мл) антитела 2-36 против псевдовируса SARS-CoV-2 (PV) и живого вируса (LV). На **фиг. 90D** представлена нейтрализующая активность IC_{50} (мкг/мл) антитела 2-36 против псевдовируса SARS-CoV (PV) и живого вируса (LV).

[1014] На **фиг. 91A-B** представлено связывание моноклонального антитела 2-36 с шипом SARS-CoV-2 (**фиг. 91A**) и SARS-CoV (**фиг. 91B**), измеренное ИФА.

[1015] На **фиг. 92A-H** представлена аффинность связывания моноклональных антител 2-36 и 2-4 с вирусами SARS-CoV-2 и SARS-CoV, измеренная с помощью SPR (ППР). На **фиг. 92A** представлена аффинность связывания 2-36 с шиповидным белком SARS-CoV-2. На **фиг. 92B** представлена аффинность связывания 2-4 с шиповидным белком SARS-CoV-2. На **фиг. 92C** представлена аффинность связывания 2-36 с шиповидным белком SARS-CoV. На **фиг. 92D** представлена аффинность связывания 2-4 с шиповидным белком SARS-CoV. На **фиг. 92E** представлена аффинность связывания 2-36 с рецептор-связывающим доменом (RBD) SARS-CoV-2. На **фиг. 92F** представлена аффинность связывания 2-4 с RBD SARS-CoV-2. На **фиг. 92G** представлена аффинность связывания 2-36 с RBD SARS-CoV. На **фиг. 92H** представлена аффинность связывания 2-4 с RBD SARS-CoV.

[1016] На **фиг. 93A-B** представлено связывание с шиповидным белком SARS-CoV-2. На **фиг. 93A** представлено, что связывание моноклонального антитела 2-36 с шипом SARS-CoV-2 ингибируется CR3022. На **фиг. 93B** представлено, что моноклональное антитело 2-36 ингибирует связывание hACE2 с шиповидным белком SARS-CoV-2.

[1017] На **фиг. 94** представлен анализ консервативности RBD среди штаммов вирусов SARS CoV-2, SARS CoV-1, Bat CoVs летучих мышей и CoVs человека. Анализ показывает, что связывающий сайт 2-36 является высококонсервативным; с областями высокой консервативности, выделенными серым цветом, и низкой консервативности, выделенными красным цветом. Связывающий сайт 2-36 выделен синим цветом.

[1018] На **фиг. 95A-D** представлено, что моноклональное антитело 2-36 нейтрализует варианты SARS-CoV-2 и SARS-подобные коронавирусы с помощью hACE2. На **фиг. 95A** представлена нейтрализация против живых вариантов. На **фиг. 95B** представлена нейтрализация против псевдовариантов. На **фиг. 95C** представлено древо эволюции вирусов. На **фиг. 95D** представлена активность антител против вирусов.

[1019] На **фиг. 96A-D** представлено, что моноклональное антитело 2-36 нейтрализует SARS-подобные коронавирусы с помощью hACE2. На **фиг. 96A** представлена нейтрализация вируса антителом 2-36. На **фиг. 96B** представлена нейтрализация вируса антителом S309. На **фиг. 96C** представлена нейтрализация вируса антителом COVA1-16. На **фиг. 96D** представлена нейтрализация вируса антителом CR3022.

[1020] На **фиг. 97A-D** представлена селекция *in vitro* мутаций ускользания от антител 2-36. На **фиг. 97A** представлена эволюция мутаций ускользания от антител во время пассажа SARS-CoV-2 USA/WA1 *in vitro* в клетках Vero E6 в присутствии 2-36. На **фиг. 97B** представлена нейтрализующая активность 2-36, проанализированная в вирусных пассажах. На **фиг. 97C** представлен шиповидный белок с локализованной выбранной мутацией. На **фиг. 97D** представлено, что выбранные мутации ускользания вводили в псевдовирусы и затем проанализировали нейтрализующую активность 2-36 в отношении этих вирусов

[1021] **Примеры биспецифических антител**

[1022] Как описано в настоящем документе, биспецифические антитела, несущие либо плечо 1400, либо плечо A32, указывают на то, что эти плечи биспецифического антитела не являются специфичными и не связывают шиповидный белок вируса SARS-CoV-2. Эти антитела обеспечивают «нерелевантный» контроль, чтобы продемонстрировать потребность в авидности (*пер.*, общей силе связывания) «обоими» плечами биспецифических антител, подлежащих контролю. Конструкции, несущие эти нерелевантные контроли, называют контролями с использованием нерелевантного IgG с одним плечом. 1400 (PGDM1400) представляет собой нейтрализующее моноклональное антитело против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). A32 представляет собой ненейтрализующее моноклональное антитело против ВИЧ. На протяжении всего исследования использовали одни и те же контрольные антитела. AbX и AbY являются контролями, X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Поскольку они не нейтрализуют SARS-CoV-2 или любые его вариантные штаммы, их используют здесь для конструирования биспецифических

антител с одним плечом против SARS-CoV-2, и другим плечом без какой-либо активности против SARS-CoV-2. Таким образом, эти контрольные антитела позволяют точно определить вклад каждого плеча в активность биспецифических антител.

[1023] *Пример 14*

[1024] На **фиг. 42** представлено, что биспецифическое антитело 2-17/1-57 против SARS-CoV-2 не повышает активность по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 2-17/1-57 составляет 0,023 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/1-57 составляет 0,167 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/1-57 составляет 0,014 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/1-57 составляет 0,424 мкг/мл. IC_{50} контрольного 2-17/Ab Y составляет 1,451 мкг/мл. IC_{90} контрольного 2-17/Ab Y составляет 3,572 мкг/мл.

[1025] На **фиг. 43** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,008 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,025 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/2-7 составляет 0,028 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/2-7 составляет 0,162 мкг/мл. IC_{50} контрольного 2-17/Ab Y составляет 1,451 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/Ab Y составляет 3,572 мкг/мл.

[1026] На **фиг. 44** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 2-17/2-15 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-15 составляет 0,006 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-15 составляет 0,085 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/2-15 составляет 0,043 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела Ab X/2-15 составляет 0,232 мкг/мл. IC_{50} контрольного 2-17/Ab Y составляет 1,451 мкг/мл. IC_{90} контрольного 2-17/Ab Y составляет 3,572 мкг/мл.

[1027] На **фиг. 45** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 2-17/2-30 по сравнению с соответствующим аналогом с

одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-30 составляет 0,065 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-30 составляет 0,598 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/2-30 составляет 0,349 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/2-30 составляет 4,939 мкг/мл. IC_{50} контрольного 2-17/Ab Y составляет 1,451 мкг/мл. IC_{90} контрольного 2-17/Ab Y составляет 3,572 мкг/мл.

[1028] На **фиг. 46** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 2-17/4-20 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 2-17/4-20 составляет 0,030 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/4-20 составляет 0,164 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/4-20 составляет 0,084 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/4-20 составляет 3,066 мкг/мл. IC_{50} контрольного 2-17/Ab Y составляет 1,451 мкг/мл. IC_{90} контрольного 2-17/Ab Y составляет 3,572 мкг/мл.

[1029] На **фиг. 47** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 5-24/1-57 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 5-24/1-57 составляет 0,004 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-24/1-57 составляет 0,046 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/1-57 составляет 0,014 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/1-57 составляет 0,424 мкг/мл. IC_{50} контрольного 5-24/Ab Y составляет 0,137 мкг/мл. IC_{90} контрольного 5-24/Ab Y составляет 2,320 мкг/мл.

[1030] На **фиг. 48** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 5-24/2-15 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 5-24/2-15 составляет 0,004 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-24/2-15 составляет 0,033 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/2-15 составляет 0,043 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/2-15 составляет

0,232 мкг/мл. IC_{50} контрольного 5-24/Ab Y составляет 0,137 мкг/мл. IC_{90} контрольного 5-24/Ab Y составляет 2,320 мкг/мл.

[1031] На **фиг. 49** представлено, что биспецифическое антитело 5-24/4-20 против SARS-CoV-2 не повышает активность (IC_{50}) по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 5-24/4-20 составляет 0,063 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-24/4-20 составляет 0,222 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/4-20 составляет 0,084 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/4-20 составляет 3,066 мкг/мл. IC_{50} контрольного 5-24/Ab Y составляет 0,137 мкг/мл. IC_{90} контрольного 5-24/Ab Y составляет 2,320 мкг/мл.

[1032] На **фиг. 50** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 1-20/1-68 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 1-20/1-68 составляет 0,010 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/1-68 составляет 0,157 мкг/мл. IC_{50} контрольного 1-20/Ab Y составляет 0,078 мкг/мл. IC_{90} контрольного 1-20/Ab Y составляет 1,241 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/1-68 составляет 0,035 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/1-68 составляет 0,332 мкг/мл.

[1033] На **фиг. 51** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 1-20/2-17 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 1-20/2-17 составляет 0,025 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/2-17 составляет 0,213 мкг/мл. IC_{50} контрольного 1-20/Ab Y составляет 0,078 мкг/мл. IC_{90} контрольного 1-20/Ab Y составляет 1,241 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/2-17 составляет 0,380 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/2-17 составляет 3,912 мкг/мл.

[1034] На **фиг. 52** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли с использованием нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее

ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,043 мкг/мл. IC_{50} контрольного 1-20/Ab Y составляет 0,078 мкг/мл. IC_{90} контрольного 1-20/Ab Y составляет 1,241 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/4-18 составляет 0,049 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/4-18 составляет 3,463 мкг/мл.

[1035] На **фиг. 53** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с соответствующим аналогом с одним плечом. Ab X и Ab Y представляют собой контроли нерелевантных антител с одним плечом. X = PGDM1400 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). Y = A32 (антитело, нейтрализующее ВИЧ). IC_{50} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,035 мкг/мл. IC_{50} контрольного 1-20/Ab Y составляет 0,078 мкг/мл. IC_{90} контрольного 1-20/Ab Y составляет 1,241 мкг/мл. IC_{50} контрольного Ab X/5-24 составляет 0,500 мкг/мл. IC_{90} контрольного Ab X/5-24 составляет 4,120 мкг/мл.

[1036] Сконструированные биспецифические антитела демонстрируют мощную нейтрализацию SARS-CoV-2 на уровне, сходном или лучшем, чем исходные антитела. Оба плеча биспецифических антител вносят вклад в нейтрализующую активность биспецифической молекулы. Биспецифическое антитело представляет собой единую молекулу с высоким барьером против ускользания вируса и/или синергетической активностью для лечения и предупреждения COVID-19. Наблюдаемое усиление активности может быть распространено на любой сконструированный формат биспецифического антитела.

[1037] На **фиг. 54** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2. Биспецифические антитела с 2-17 в качестве компонента являются более эффективными, чем контрольные антитела с одним плечом (2-17/A32, A32 представляет собой контрольное антитело, не проявляющее активности против SARS-CoV-2), указывая на то, что другое плечо, нацеленное на другой вирусный эпитоп, вместе с плечом 2-17 вносит вклад в общую нейтрализующую активность биспецифической молекулы. На **фиг. 54** представлены значения IC_{50} и IC_{90} для биспецифических антител, содержащих 2-17.

[1038] На **фиг. 55** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическими антителами, содержащими 5-24 в виде компонента. На **фиг. 55** представлены значения IC_{50} и IC_{90} для биспецифических антител, содержащих 5-24.

[1039] На **фиг. 56** представлена мощная нейтрализация SARS-CoV-2 биспецифическими антителами, содержащими 1-20 в виде компонента. На **фиг. 56** представлены значения IC_{50} и IC_{90} для биспецифических антител, содержащих 1-20.

[1040] *Пример 15*

[1041] На **фиг. 57 A-E** представлены биспецифические антитела с 1-20 (RBD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 57A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 1-20/5-24, 1-20/4-18, 1-20/2-17 и 1-20/1-68. На **фиг. 57B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 57C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 57D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/2-17 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 57E** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/1-68 по сравнению с контрольными антителами. Контрольные антитела были созданы с использованием нерелевантного антитела, такого как PGDM1400 (Ab X) или A32 (Ab Y), замещая одно плечо биспецифического антитела.

[1042] На **фиг. 58** представлены активности биспецифических антител с 1-20 (RBD) в качестве исходного антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,035 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,043 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/2-17 составляет 0,025 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/2-17 составляет 0,212 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/1-68 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/1-68 составляет 0,028 мкг/мл.

[1043] На **фиг. 59A-G** представлены биспецифические антитела с 2-17 (NTD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 59A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 2-17/2-7, 2-17/1-57, 2-36/2-17, 2-17/4-20, 2-17/2-30 и 2-17/2-15. На **фиг. 59B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/1-57 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-15 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59E** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/4-20 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59F** представлена нейтрализация вируса

биспецифическим антителом 2-17/2-30 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 59G** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/2-17 по сравнению с контрольными антителами.

[1044] На **фиг. 60** представлены активности биспецифических антител с 2-17 (NTD) в качестве исходного антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/1-57 составляет 0,075 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/1-57 составляет 0,144 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,027 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-15 составляет 0,005 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-15 составляет 0,087 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-30 составляет 0,065 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-30 составляет 0,598 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/4-20 составляет 0,029 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/4-20 составляет 0,164 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-36/2-17 составляет 0,063 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-36/2-17 составляет 4,55 мкг/мл.

[1045] На **фиг. 61A-D** представлены биспецифические антитела с 5-24 (NTD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 61A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 5-24/4-20, 5-24/1-57, 5-24/2-15 и 1-20/5-24. На **фиг. 61B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 5-24/2-15 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 61C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 5-24/1-57 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 61D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 5-24/4-20 по сравнению с контрольными антителами.

[1046] На **фиг. 62** представлены активности биспецифических антител с 5-24 (NTD) в качестве исходного антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,035 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 5-24/2-15 составляет 0,003 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-24/2-15 составляет 0,033 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 5-24/1-57 составляет 0,004 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-24/1-57 составляет 0,045 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 5-24/4-20 составляет 0,062 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-24/4-20 составляет 0,222 мкг/мл.

[1047] На **фиг. 63A-D** представлены биспецифические антитела с 2-36 (RBD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 63A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 2-36/1-68, 2-36/4-18 и 2-36/2-17. На **фиг. 63B** представлена

нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/2-17 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 63C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/1-68 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 63D** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-36/4-18 по сравнению с контрольными антителами.

[1048] На **фиг. 64** представлена активность биспецифических антител с 2-36 (RBD) в качестве исходного антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-36/1-69 составляет 0,096 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-36/1-68 составляет 9,948 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-36/4-18 составляет 0,03 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-36/4-18 составляет 0,982 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-36/2-17 составляет 0,063 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-36/2-17 составляет 4,55 мкг/мл.

[1049] На **фиг. 65A-C** представлены биспецифические антитела с 2-30 (RBD) в качестве исходного антитела. На **фиг. 65A** представлена нейтрализация вируса биспецифическими антителами 2-30/4-18 и 2-30/1-68. На **фиг. 65B** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/1-68 по сравнению с контрольными антителами. На **фиг. 65C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/4-18 по сравнению с контрольными антителами.

[1050] На **фиг. 66** представлены активности биспецифических антител с 2-30 (RBD) в качестве исходного антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-30/4-18 составляет 0,026 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-30/4-18 составляет 0,096 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-30/1-68 составляет 0,008 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-30/1-68 составляет 0,036 мкг/мл.

[1051] На **фиг. 67A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 2-17/2-7. На **фиг. 67A** представлена активность биспецифического антитела 2-17/2-7 по сравнению с антителом, одно плечо которого напоминает индивидуальный исходный компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 67B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 67C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 67D** представлена активность комбинированных исходных моноклональных антител,

проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,005 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,02 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,014 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,07 мкг/мл.

[1052] На **фиг. 68A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 1-20/4-18. На **фиг. 68A** представлена активность биспецифического антитела 1-20/4-18 по сравнению с антителом, одно плечо которого напоминает индивидуальный исходный компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 68B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 68C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 68D** представлена активность комбинированных исходных моноклональных антител, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,016 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,076 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,014 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,057 мкг/мл.

[1053] На **фиг. 69A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 1-20/5-24. На **фиг. 69A** представлена активность биспецифического антитела 1-20/5-24 по сравнению с антителом, одно плечо которого напоминает индивидуальный исходный компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 69B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 69C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 69D** представлена активность комбинированных исходных моноклональных антител, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,012 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,023 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных

антител составляет 0,004 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,016 мкг/мл.

[1054] На **фиг. 70A-D** представлены сравнительные оценки биспецифического антитела 2-17/4-20. На **фиг. 70A** представлена активность биспецифического антитела 2-17/4-20 по отношению к антителу, где одно плечо напоминает индивидуальный исходный компонент биспецифического антитела, тогда как другое плечо представляет собой нерелевантный контроль. Также представлено сравнение активности биспецифического антитела с комбинацией двух контролей IgG с одним плечом. На **фиг. 70B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 70C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/4-20 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 70D** представлена активность комбинированных исходных моноклональных антител, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/4-20 составляет 0,042 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/4-20 составляет 0,097 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,021 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,135 мкг/мл.

[1055] На **фиг. 71A-B** представлена активность *in vitro* биспецифических антител против аутентичного вируса SARS-CoV-2, штамм USA/WA1. На **фиг. 71A** представлена нейтрализация десяти биспецифических антител с концентрациями IC_{90} от 0,003 мкг/мл до 0,023 мкг/мл. На **фиг. 71B** представлена нейтрализация девяти биспецифических антител с концентрациями IC_{90} от 0,025 мкг/мл до 0,046 мкг/мл.

[1056] На **фиг. 72** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, на что указывают соответствующие концентрации IC_{50} и IC_{90}.

[1057] На **фиг. 73A-B** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, демонстрируя концентрации IC_{90} и IC_{50}. На **фиг. 73A** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, демонстрирующая концентрации IC_{90} и IC_{50} относительно порога 0,05 мкг/мл. На **фиг. 73B** представлена активность биспецифических антител *in vitro*, демонстрирующая концентрации IC_{90} и IC_{50} относительно порога 0,01 мкг/мл. На **фиг. 73A и 73B** представлены два отдельных списка сортировки данных с использованием функции «SORTED». На **фиг. 73A**, данные отсортированы по 20 лучшим биспецифическим антителам, обладающим от самого высокого до самого низкого ингибированием в отношении 90% вирусов (IC_{90}). На **фиг. 73B**, данные отсортированы по

20 лучшим биспецифическим антителам, обладающим от самого высокого до самого низкого ингибированием в отношении 50% вирусов (IC_{50}).

[1058] На **фиг. 74A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-57/1-68. На **фиг. 74A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-68 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой контроль на плечи с использованием нерелевантного антитела, где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 74B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 74C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-68 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 74D** представлена активность биспецифического антитела 1-57/1-68 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-57/1-68 составляет 0,002 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-57/1-68 составляет 0,005 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,006 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,02 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1059] На **фиг. 75A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 2-17/2-7. На **фиг. 75A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX и AbY представляют собой контроли на плечи с использованием нерелевантных антител, где AbX представляет собой PGDM1400, а AbY представляет собой A32. На **фиг. 75B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 75C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-17/2-7 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 75D** представлена активность биспецифического антитела 2-17/2-7 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,005 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,02 мкг/мл.

IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,014 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,07 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1060] На **фиг. 76A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-20/4-18. На **фиг. 76A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX и AbY представляют собой контроли на плечи с использованием нерелевантных антител, где AbX представляет собой PGDM1400, а AbY представляет собой A32. На **фиг. 76B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 76C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/4-18 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 76D** представлена активность биспецифического антитела 1-20/4-18 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,016 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/4-18 составляет 0,077 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,014 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,057 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1061] На **фиг. 77A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-20/5-24. На **фиг. 77A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо родительского антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX и AbY являются контролями с использованием нерелевантных антител на плечи, где AbX представляет собой PGDM1400, а AbY представляет собой A32. На **фиг. 77B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 77C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-20/5-24 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 77D** представлена активность биспецифического антитела 1-20/5-24 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количества соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,012

мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-20/5-24 составляет 0,023 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,004 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,016 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1062] На **фиг. 78A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 2-30/1-68. На **фиг. 78A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/1-68 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо родительского антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой контроль с использованием нерелевантного антитела на плечи, где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 78B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 78C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-30/1-68 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 78D** представлена эффективность биспецифического антитела 2-30/1-68 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-30/1-68 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-30/1-68 составляет 0,034 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,009 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,086 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1063] На **фиг. 79A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 2-7/4-8 (39/51). На **фиг. 79A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-7/4-8 (39/51) по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой контроль с использованием нерелевантного антитела на плечи, где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 79B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 79C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 2-7/4-8 (39/51) по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 79D** представлена эффективность биспецифического антитела 2-7/4-8 (39/51) и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированного в половинном количестве соответствующего

биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 2-7/4-8(39/51) составляет 0,0008 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-7/4-8(39/51) составляет 0,002 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1064] На **фиг. 80A-D** представлена сравнительная оценка биспецифического антитела 1-57/1-87. На **фиг. 80A** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-87 по сравнению с двумя контрольными биспецифическими антителами, каждое из которых содержит плечо исходного антитела и плечо контрольного антитела, и по сравнению со смесью двух контрольных биспецифических антител. AbX представляет собой контроль с использованием нерелевантного антитела на плечи, где AbX представляет собой PGDM1400. На **фиг. 80B** представлена нейтрализация вируса комбинацией исходных антител и каждого из исходных антител. На **фиг. 80C** представлена нейтрализация вируса биспецифическим антителом 1-57/1-87 по сравнению с комбинацией исходных антител. На **фиг. 80D** представлена активность биспецифического антитела 1-57/1-87 и смеси каждого исходного моноклонального антитела, проанализированных в половинном количестве соответствующего биспецифического антитела. IC_{50} биспецифического антитела 1-57/1-87 составляет 0,0012 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 1-57/1-87 составляет 0,002 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител составляет 0,0012 мкг/мл. IC_{90} комбинации исходных антител составляет 0,010 мкг/мл. Сравнительные данные взяты из одного эксперимента, а данные в сводной таблице усреднены из нескольких повторностей.

[1065] На **фиг. 81** представлена активность дополнительных биспецифических антител.

[1066] *Пример 16. Биспецифические в отношении вариантов SARS-CoV-2*

[1067] На **фиг. 82A-B** представлена нейтрализующая активность сконструированных биспецифических антител. На **фиг. 82A** представлена нейтрализующая активность в отношении вируса дикого типа (WA1) при различных концентрациях антител для биспецифических антител 2-17/2-7, 1-57/5-7, 5-7/1-57, 2-7/5-7, 5-7/2-7. На **фиг. 82B** представлена активность антител (IC_{50} и IC_{90}) против вируса дикого типа (WA1) для биспецифических антител 2-17/2-7 (контроль), 1-57/5-7, 5-7/1-57, 2-7. /5-7, 5-7/2-7. IC_{50} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,005~0,008 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-17/2-7 составляет 0,025~0,055 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 1-57/5-7 составляет 0,005 мкг/мл. IC_{90} биспецифического

антитела 1-57/5-7 составляет 0,037 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 5-7/1-57 составляет 0,006 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-7/1-57 составляет 0,054 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 2-7/5-7 составляет 0,005 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 2-7/5-7 составляет 0,020 мкг/мл. IC_{50} биспецифического антитела 5-7/2-7 составляет 0,007 мкг/мл. IC_{90} биспецифического антитела 5-7/2-7 составляет 0,049 мкг/мл.

[1068] На **фиг. 83A-B** представлена активность биспецифического антитела 2-7/5-7 и исходных антител. На **фиг. 83A** представлена нейтрализующая активность в отношении вируса дикого типа (WA1) при различных концентрациях антител для биспецифического антитела 2-7/5-7, исходных антител 2-7, 5-7 и комбинации исходных антител 2-7 и 5-7. На **фиг. 83B** представлены концентрации IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7, исходных антител 2-7, 5-7 и комбинации исходных антител 2-7 и 5-7. IC_{50} исходного антитела 2-7 составляет 0,009 мкг/мл. IC_{50} исходного антитела 5-7 составляет 0,044 мкг/мл.

IC_{50} биспецифического антитела 2-7/5-7 составляет 0,002 мкг/мл. IC_{50} комбинации исходных антител 2-7 и 5-7 составляет 0,020 мкг/мл.

[1069] На **фиг. 84A-B** представлена активность биспецифического антитела 2-7/5-7 в отношении SARS-CoV-2 дикого типа (WA1) и вариантных штаммов B1.1.7, B1.526, B1351 и P.1. На **фиг.84A** представлена нейтрализующая активность биспецифического антитела 2-7/5-7 против различных штаммов SARS-CoV-2 при различных концентрациях антител. Штаммы SARS-CoV-2: WA1, B1.1.7, B1.351, B1.526 и P.1. На **фиг. 84B** представлены концентрации IC_{50} и IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против различных штаммов SARS-CoV-2. IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против WA1 (штамм дикого типа) составляет 0,002 мкг/мл. IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против WA1 (штамм дикого типа) составляет 0,019 мкг/мл. IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против B1.1.7 составляет 0,002 мкг/мл. IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против B1.1.7 составляет 0,011 мкг/мл. IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против B1.526 составляет 0,002 мкг/мл. IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против B1.526 составляет 0,01 мкг/мл. IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против B1.351 составляет 0,025 мкг/мл. IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против B1.351 составляет 0,156 мкг/мл. IC_{50} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против P.1 составляет 0,013 мкг/мл. IC_{90} для биспецифического антитела 2-7/5-7 против P.1 составляет 0,188 мкг/мл.

[1070] *Пример17. Биспецифическое антитело 2-7/5-7.*

[1071] На **фиг.85A-D** представлена нейтрализация псевдовирусов, имеющих мутации, связанные с вариантами SARS-CoV-2, с помощью биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 85A** представлены кривые нейтрализации антител в отношении циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 85B** представлена активность антител против циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2. На **фиг. 85C** представлены кривые нейтрализации антител против вариантов SARS-CoV-2 с высокочастотными мутациями. На **фиг. 85D** представлена активность антител против вариантов SARS-CoV-2 с высокочастотными мутациями.

[1072] На **фиг. 86A-F** представлена нейтрализация псевдовирусов с мутациями SARS-CoV-2, соответствующими «вариантам, представляющим интерес», с использованием биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 86A** представлены кривые нейтрализации антител против B.1.1.7 (британский вариант вируса) с мутациями NTD. На **фиг. 86B** представлена активность антител против B.1.1.7 (британский вариант вируса) с мутациями NTD. На **фиг. 86C** представлены кривые нейтрализации антител против варианта вируса B.1.352 (южноафриканского) с мутациями NTD. На **фиг. 86D** представлена активность антител против варианта вируса B.1.352 (южноафриканского) с мутациями NTD. На **фиг. 86E** представлены кривые нейтрализации антител против варианта вируса P.1 (бразильского) с мутациями NTD. На **фиг. 86F** представлена активность антител против варианта вируса P.1 (бразильского) с мутациями NTD.

[1073] На **фиг. 87A-F** представлена нейтрализация псевдовирусов с мутациями SARS-CoV-2, соответствующими «представляющим интерес вариантам», с использованием биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 87A** представлены кривые нейтрализации антител против варианта вируса B.1.427 (Калифорния) с мутациями NTD. На **фиг. 87B** представлена эффективность антител против варианта вируса B.1.427 (Калифорния) с мутациями NTD. На **фиг. 87C** представлены кривые нейтрализации антител против варианта B.1.526 (Нью-Йорк) с мутациями NTD. На **фиг. 87D** представлена активность антител против варианта B.1.526 (Нью-Йорк) с мутациями NTD. На **фиг. 87E** представлены кривые нейтрализации антител против варианта NJ с мутациями NTD. На **фиг. 87F** представлена активность антител против варианта NJ с мутациями NTD.

[1074] На **фиг. 88** представлены сводные данные активности биспецифического антитела 2-7/5-7 в отношении вариантов. IC_{50} представлена кружками. IC_{90} представлена квадратами.

[1075] На **фиг. 89A-C** представлена нейтрализующая активность биспецифического антитела 2-7/5-7 и родительских моноклональных антител 2-7 и 5-7 в отношении вариантов SARS-CoV-2 (живые вирусы). На **фиг. 89A** представлена кривая нейтрализации биспецифического антитела 2-7/5-7. На **фиг. 89B** представлена кривая нейтрализации исходного антитела 2-7. На **фиг. 89C** представлена кривая нейтрализации исходного антитела 5-7.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
опубликованная с международной заявкой

1. Синтезированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, содержащее тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, отличающееся тем, что антитело связывает антиген на частице коронавируса.
2. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.
3. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

4. Антитело по п.1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.
5. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.
6. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

7. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

8. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.

9. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.

10. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.
11. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.
12. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.
13. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20.
14. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%,

67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22.

15. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26.

16. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30.

17. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

18. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34.

19. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 37, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38.

20. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40.

21. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

22. Антитело по п. 1, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45, и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

23. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4.

24. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8.

25. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10.

26. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12.
27. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18.
28. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20.
29. Антитело по п.1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22.
30. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26.
31. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30.
32. Антитело по п.1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32.
33. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34.
34. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38.
35. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40.
36. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44.

37. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.
38. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17.
39. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31.
40. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; CDR1, CDR2 и CDR3 области SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45.
41. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18.
42. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32.
43. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.
44. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что антитело нейтрализует коронавирус.
45. Антитело по п. 44, где коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.
46. Антитело по п. 45, где коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2.

47. Антитело по п. 46, где вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

48. Антитело по п.1, отличающееся тем, что специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса.

49. Антитело по п. 48, отличающееся тем, что эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса.

50. Антитело по п. 49, отличающееся тем, что по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка.

51. Антитело по п. 49, отличающееся тем, что по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка.

52. Антитело по любому из пп. 48-51, где коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

53. Способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества синтезированного моноклонального антитела или его функционального фрагмента, содержащего тяжелую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, и легкую цепь, имеющую вариабельный домен и константный домен, при этом антитело связывает антиген на частице коронавируса.

54. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

55. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 31.

56. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45.

57. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, а полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

58. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

59. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.

60. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.
61. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.
62. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.
63. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.
64. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%,

67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

65. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20.

66. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22.

67. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26.

68. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30.

69. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%

идентична SEQ ID NO: 31 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 32.

70. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 33 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 34.

71. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38.

72. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40.

73. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 43 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44.

74. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 45 и вариабельный домен легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 46.
75. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4.
76. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8.
77. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 9 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 10.
78. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 11 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 12.
79. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 17 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 18.
80. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 19 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 20.
81. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 21 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 22.
82. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 25 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 26.
83. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 29 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 30.
84. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 31 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 32.
85. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 33 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 34.
86. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 37 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 38.
87. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 39 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 40.

88. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 43 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 44.
89. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 45 и вариабельный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 46.
90. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 3; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 7; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 9; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 11 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 17.
91. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 19; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 21; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 25; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 29 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 31.
92. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 33; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 37; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 39; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 43 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 45.
93. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 4; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 8; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 10; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 12 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 18.
94. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 20; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 22; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 26; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 30 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 32.
95. Способ по п. 53, в котором вариабельный домен легкой цепи содержит области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 34; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 38; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 40; области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 44 или области CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 46.
96. Способ по п. 53, в котором антитело нейтрализует коронавирус.
97. Способ по п. 96, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.
98. Способ по п. 97, в котором коронавирус представляет собой вариантный штамм SARS-CoV-2.

99. Способ по п. 98, в котором вариантный штамм выбран из группы, состоящей из WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.

100. Способ по п. 53, в котором антитело специфически связывает эпитоп на поверхности коронавируса.

101. Способ по п. 100, в котором эпитоп содержит по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса.

102. Способ по п. 101, в котором по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного белка.

103. Способ по п. 101, в котором по меньшей мере часть шиповидного белка коронавируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка.

104. Способ по любому из пп. 100-103, в котором коронавирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

105. Способ по п.104, в котором композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

106. Биспецифическая молекула, содержащая первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, в которой:

первая полипептидная цепь содержит:

первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен;

первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен;

вторая полипептидная цепь содержит:

вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и

вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.

107. Молекула по п. 106, в которой первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.

108. Молекула по п. 106, в которой первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

109. Молекула по п. 106, в которой первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

110. Молекула по п. 106, в которой вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

111. Молекула по п. 106, в которой вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

112. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

113. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

114. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

115. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

116. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

117. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172,

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

118. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

119. Молекула по п. 106, в которой вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170,

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 186.

120. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54.
121. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58.
122. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70.
123. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74.
124. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78.
125. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82.
126. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86.
127. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90.
128. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94.
129. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98.
130. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102.
131. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106.
132. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110.
133. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118.
134. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122.

135. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126.
136. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130.
137. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133.
138. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142.
139. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146.
140. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150.
141. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154.
142. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 158.
143. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162.
144. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166.
145. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170.
146. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174.
147. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177ии SEQ ID NO: 178.
148. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182.
149. Молекула по п. 106, где молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.
150. Молекула по п. 106, где молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей.

151. Молекула по п.106, где молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей.
152. Молекула по п.106, где молекула способна нейтрализовать коронавирус.
153. Молекула по п. 152, где коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.
154. Молекула по п. 153, где штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из: WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.
155. Молекула по п. 106, где молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частицеSARS-CoV-2.
156. Молекула по п. 155, где первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.
157. Молекула по п. 155, где второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.
158. Способ лечения или предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, нуждающегося в этом, способ, содержащий введение субъекту композиции, содержащей биспецифическую молекулу, содержащую первую полипептидную цепь и вторую полипептидную цепь, где:

    первая полипептидная цепь содержит:

        первую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен;

        первую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен;

    вторая полипептидная цепь содержит:

        вторую легкую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен; и

        вторую тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен и константный домен.
159. Способ по п. 158, где первая полипептидная цепь и вторая полипептидная цепь ковалентно связаны друг с другом.
160. Способ по п. 158, где первая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 51, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 55, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 67, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 71, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 75, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 79, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 83, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 87, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 91, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 95, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 99, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 103, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 107, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 115, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 119, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 123, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 127, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 131, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 139, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 143, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 147, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 151, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 155, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 159, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 163, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 167, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 171, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 175, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 179 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:183.

161. Способ по п. 158, где первая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 52, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 56, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 68; полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 72, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 76, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 80, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 84, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 88, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 92, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 96, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 100, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 104, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 108, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 116, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 120, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 124, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 128, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 132, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 140, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 144, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 148, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 152, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 156, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 160, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 164, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 168, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 172, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 176, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%,

98%, 99% идентична SEQ ID NO: 180 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO:184.

162. Способ по п. 158, где вторая тяжелая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 53, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 57, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 69, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 73, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 77, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 81, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 85, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 89, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 93, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 97, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 101, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 105, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 109, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 117, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 121, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 125, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 129, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 133, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 141, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 145, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 149, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 153, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 157, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 161, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 165, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 169, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 173, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 177, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 181 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 185.

163. Способ по п. 158, где вторая легкая цепь содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 54, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 58, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 70, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 74, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 78, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 82, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 86, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 90, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 94, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 98, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 102, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 106, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 110, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 118, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 122, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 126, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 130, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 134, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 142, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 146, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 150, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 154, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 158, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 162, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%,

75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 166, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 170, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 174, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 178, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 182 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 186.

164. Способ по п. 158, где вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, полипептидную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 41.

165. Способ по п. 158, где вариабельный домен первой легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22 или полипептидную последовательность, которая по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 42.

166. Способ по п. 158, где вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 27, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 19, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 21, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 29, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 35, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 23, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 25, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 37, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 39, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 43 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9.

167. Способ по п. 158, где вариабельный домен второй легкой цепи содержит полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 28, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 20, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 22, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 30, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 36, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 24, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 26, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 38, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 40, полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%,

65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 44 или полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

168. Способ по п. 158, где вариабельный домен первой тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 51; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 55; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 67; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 71; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 75; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 79; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 83; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 87; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 91; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 95; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 99; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 103; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 107; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 115; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 119, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 123, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 127; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 131; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 139; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 143; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 147; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 151; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 155; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 159; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 163; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 167, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 171, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 175, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 179 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 183.

169. Способ по п. 158, где вариабельный домен первой легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 52; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 56; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 68; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 72; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 76; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 80; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 84; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 88; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 92; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 96; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 100; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 104; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 108; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 116; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 120; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 124; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 128; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 132; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 140; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 144; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 148; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 152; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 156; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 160; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO:

164; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 168, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 172, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 176, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 180 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 184.

170. Способ по п. 158, где вариабельный домен второй тяжелой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 53; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 57; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 69; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 73; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 77; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 81; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 85; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 89; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 93; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 97; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 101; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 105; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 109; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 117; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 121; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 125; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 129; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 133; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 141; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 145; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 149; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 153; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 157; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 161; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 165; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 169, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 173, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 177, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 181 или CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 185.

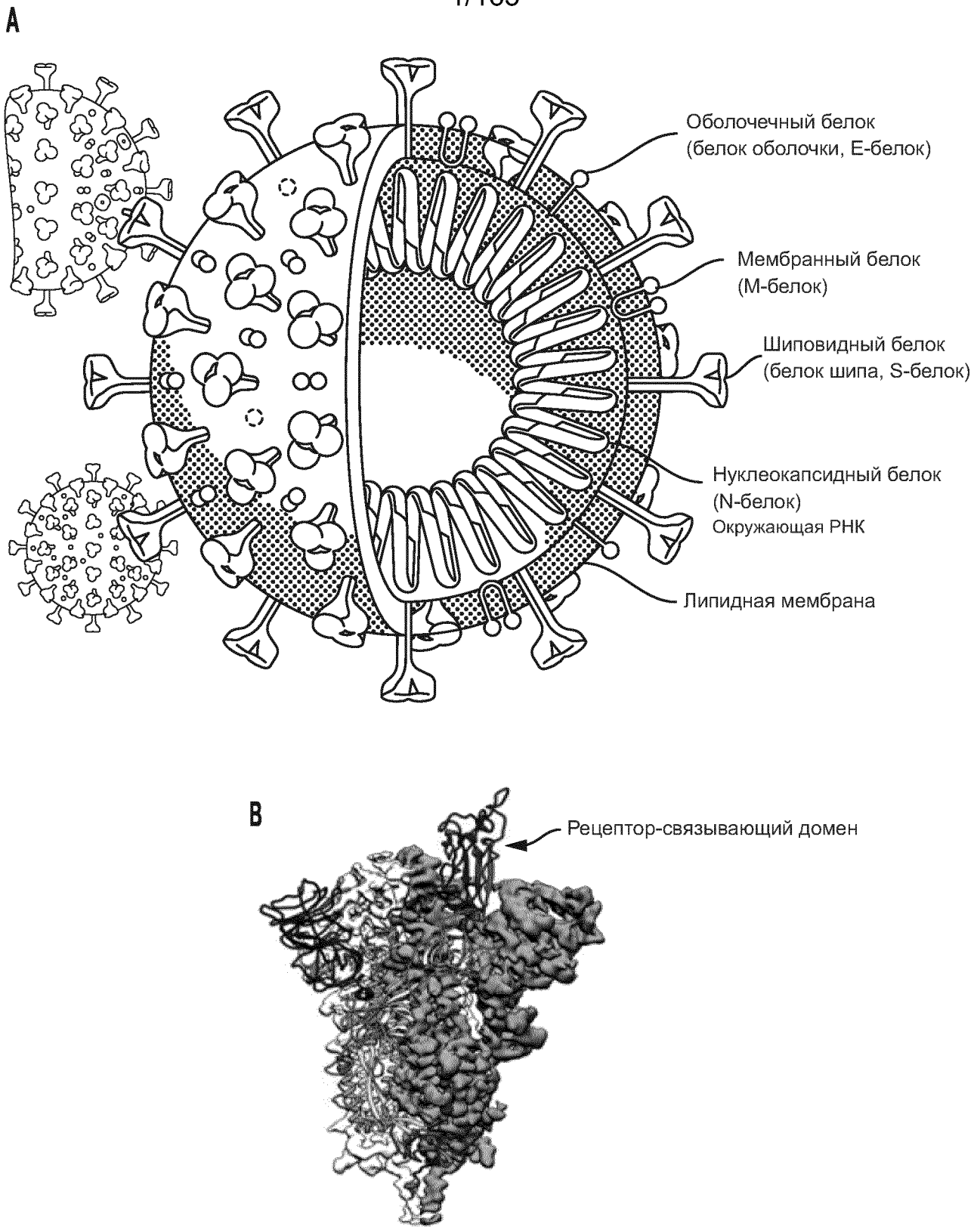
171. Способ по п. 158, где вариабельный домен второй легкой цепи содержит CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 54; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 58; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 70; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 74; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 78; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 82; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 86; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 90; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 94; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 98; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 102; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 106; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 110; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 118; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 122; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 126; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 130; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 134; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 142; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 146; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 150; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 154; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 158; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 162, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 166; CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 170, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 174,

CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 178, CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 182 или CDR1, CDR2 и CDR3 of SEQ ID NO: 186.

172. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53 и SEQ ID NO: 54.
173. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57 и SEQ ID NO: 58.
174. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70.
175. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 и SEQ ID NO: 74.
176. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 и SEQ ID NO: 78.
177. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81 и SEQ ID NO: 82.
178. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85 и SEQ ID NO: 86.
179. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 90.
180. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 и SEQ ID NO: 94.
181. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97 и SEQ ID NO: 98.
182. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102.
183. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106.
184. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110.
185. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118.
186. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122.

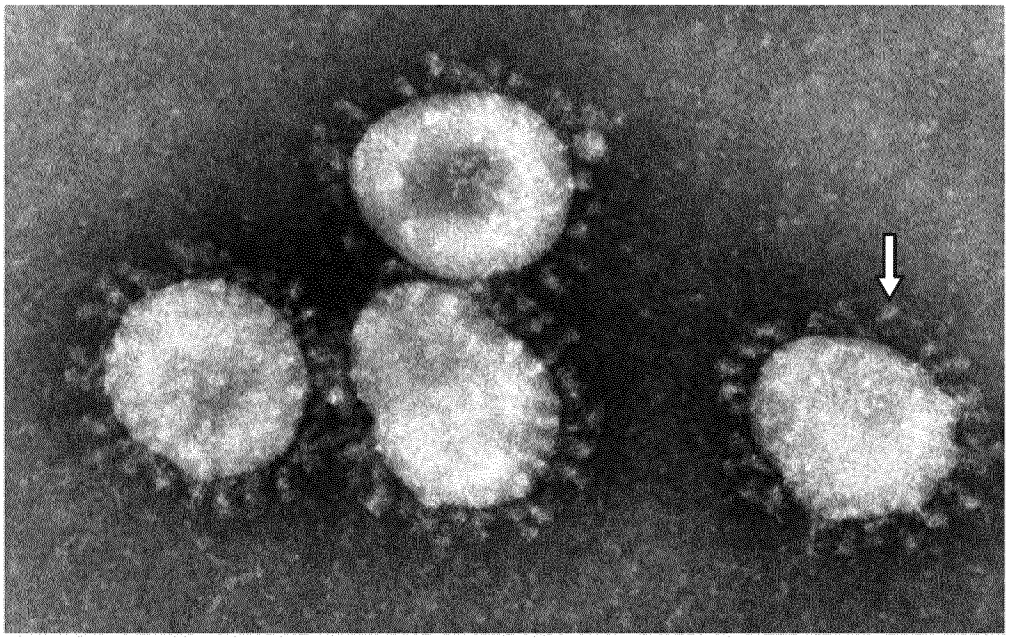
187. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125 и SEQ ID NO: 126.
188. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 и SEQ ID NO: 130.
189. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133 и SEQ ID NO: 133.
190. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142.
191. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145 и SEQ ID NO: 146.
192. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 149 и SEQ ID NO: 150.
193. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 и SEQ ID NO: 154.
194. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 157 и SEQ ID NO: 158.
195. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 161 и SEQ ID NO: 162.
196. Способ по п.158, где молекула содержит SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166.
197. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169 и SEQ ID NO: 170.
198. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173 и SEQ ID NO: 174.
199. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177 и SEQ ID NO: 178.
200. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181 и SEQ ID NO: 182.
201. Способ по п. 158, где молекула содержит SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185 и SEQ ID NO: 186.
202. Способ по п. 158, где молекула дополнительно содержит одну или несколько дисульфидных связей.

203. Способ по п. 158, где молекула дополнительно содержит одну или несколько линкерных последовательностей.
204. Способ по п. 158, где молекула способна нейтрализовать коронавирус.
205. Способ по п. 204, где коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.
206. Способ по п. 205, где штамм вируса SARS-CoV-2 выбран из группы, состоящей из: WA1, B.1.1.7, B1.526, B1.351, P1, B1.352 и B.1.427.
207. Способ по п. 158, где молекула специфически распознает первый эпитоп и второй эпитоп на частице SARS-CoV-2.
208. Способ по п. 207, где первый эпитоп содержит по меньшей мере часть рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.
209. Способ по п. 207, где второй эпитоп содержит по меньшей мере часть N-концевого домена (NTD) шиповидного белка частицы SARS-CoV-2.
210. Способ по п. 158, где композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.


A
Оболочечный белок
(белок оболочки, E-белок)
Мембранный белок
(M-белок)
Шиповидный белок
(белок шипа, S-белок)
Нуклеокапсидный белок
(N-белок)
Окружающая РНК
Липидная мембрана
B
Рецептор-связывающий домен
Вирусная мембрана

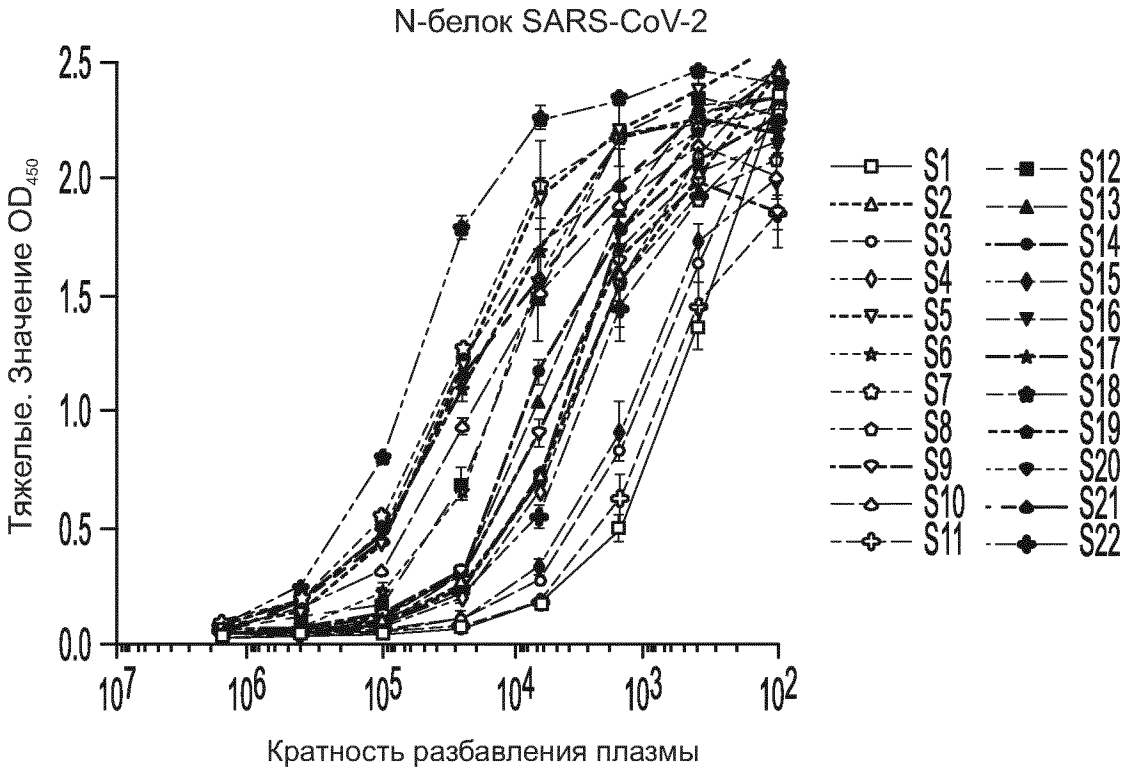
Фиг. 1a-b

c

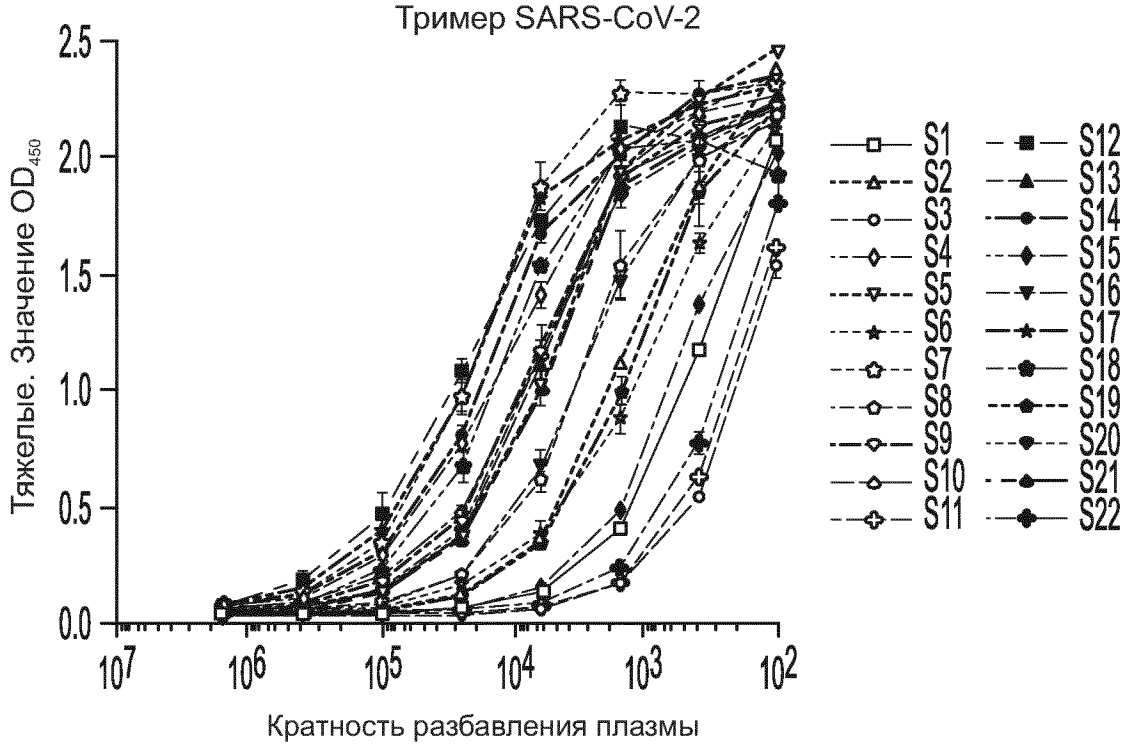


Фиг. 1c

A

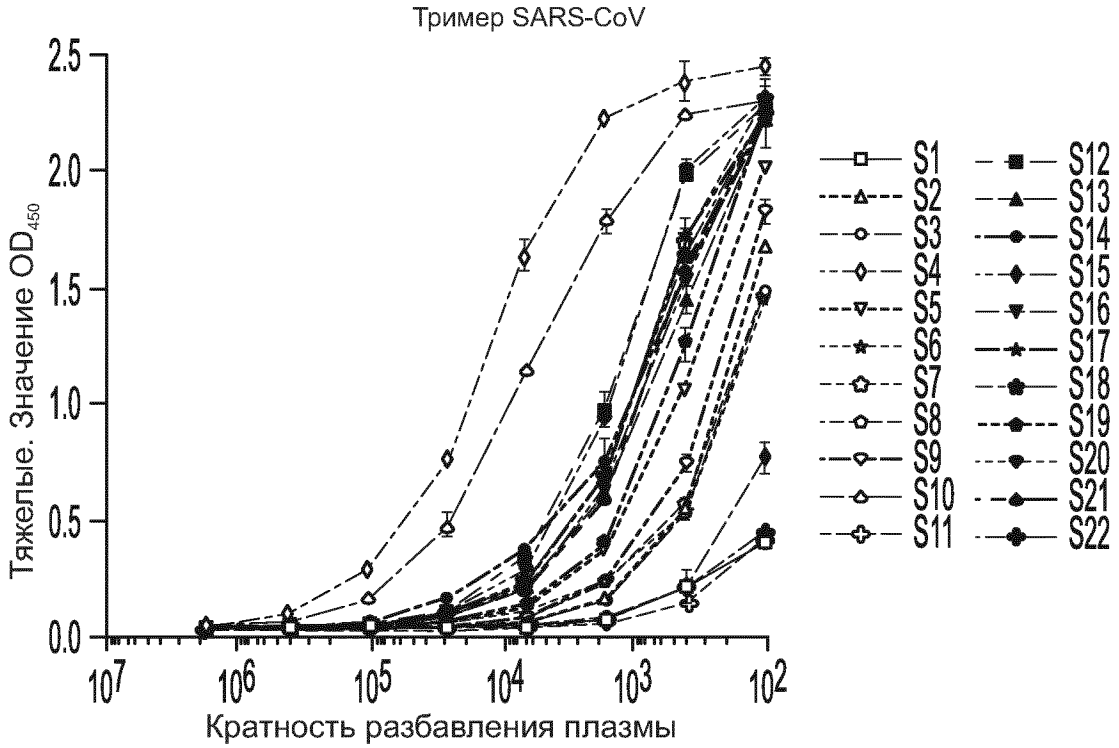

N-белок SARS-CoV-2
Тяжелые. Значение OD_{450}
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22

B

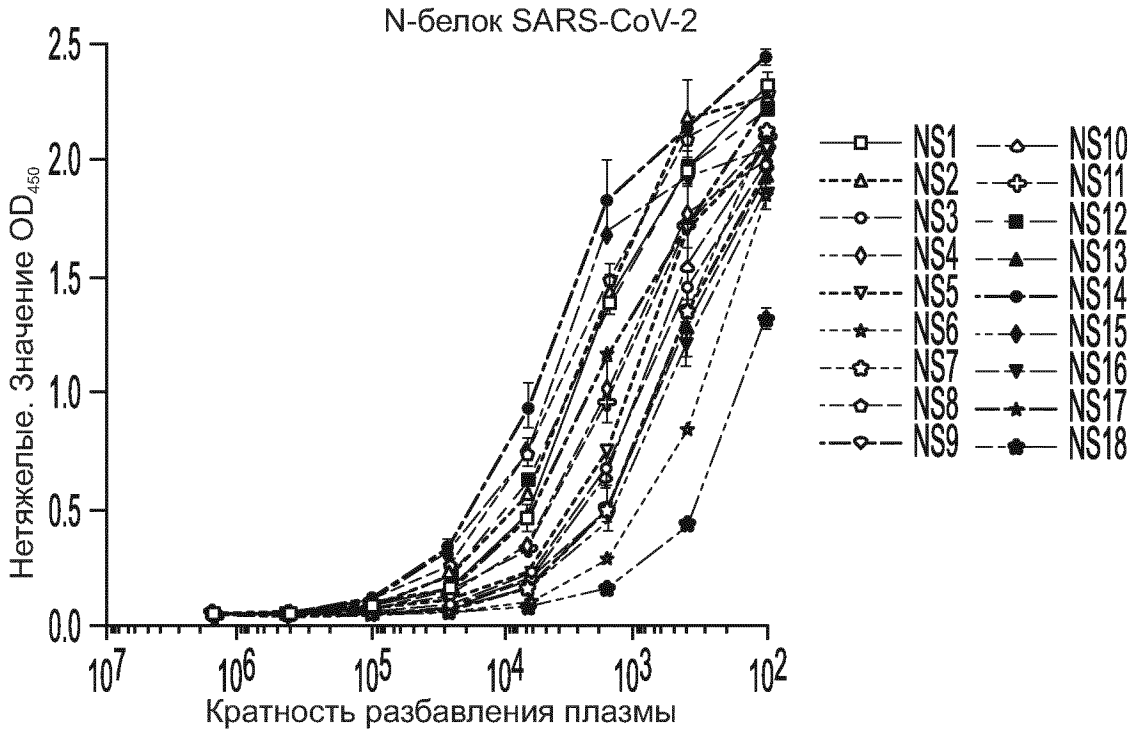

Тример SARS-CoV-2
Тяжелые. Значение OD_{450}
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22

Фиг. 2a-b

C

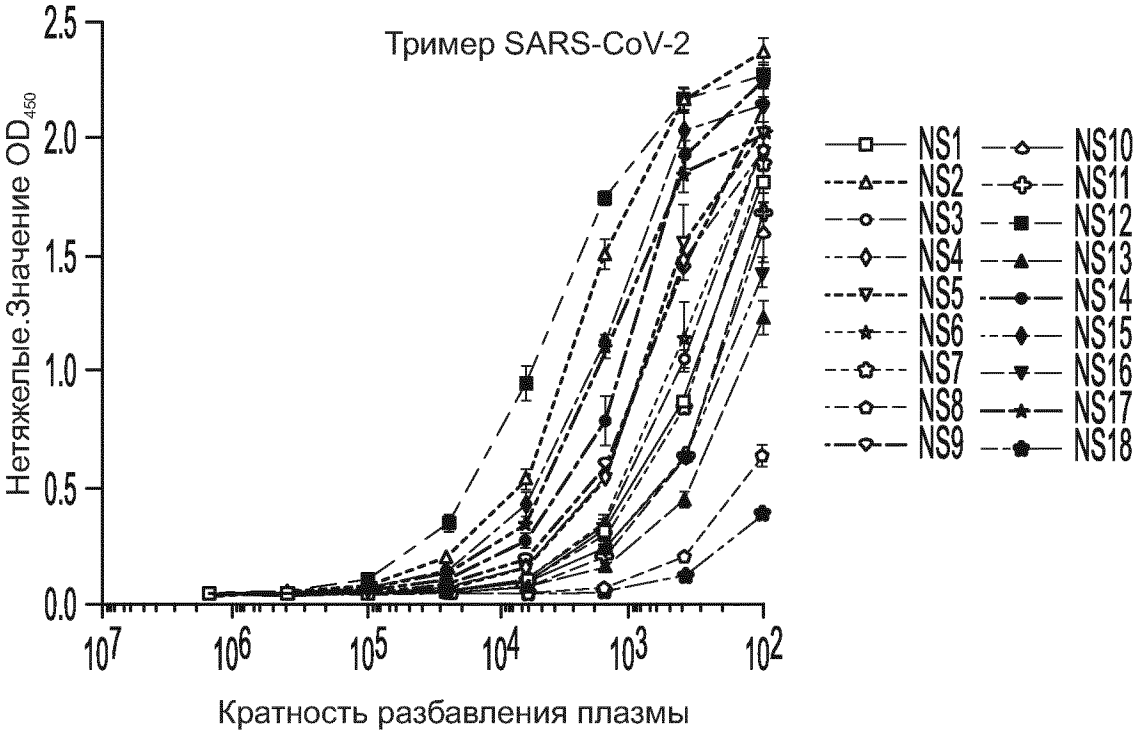

Тример SARS-CoV
Тяжелые. Значение OD_{450}
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22

D

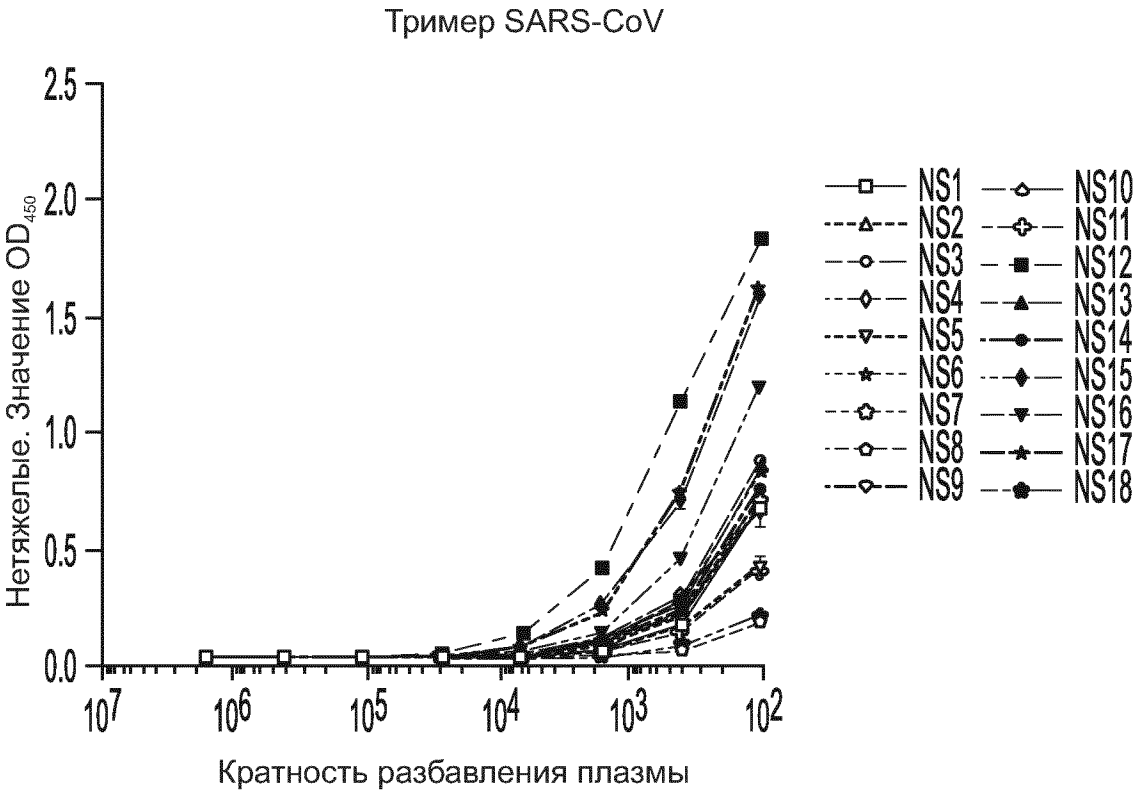

N-белок SARS-CoV-2
Нетяжелые. Значение OD_{450}
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
NS1
NS2
NS3
NS4
NS5
NS6
NS7
NS8
NS9
NS10
NS11
NS12
NS13
NS14
NS15
NS16
NS17
NS18

Фиг. 2c-d

E

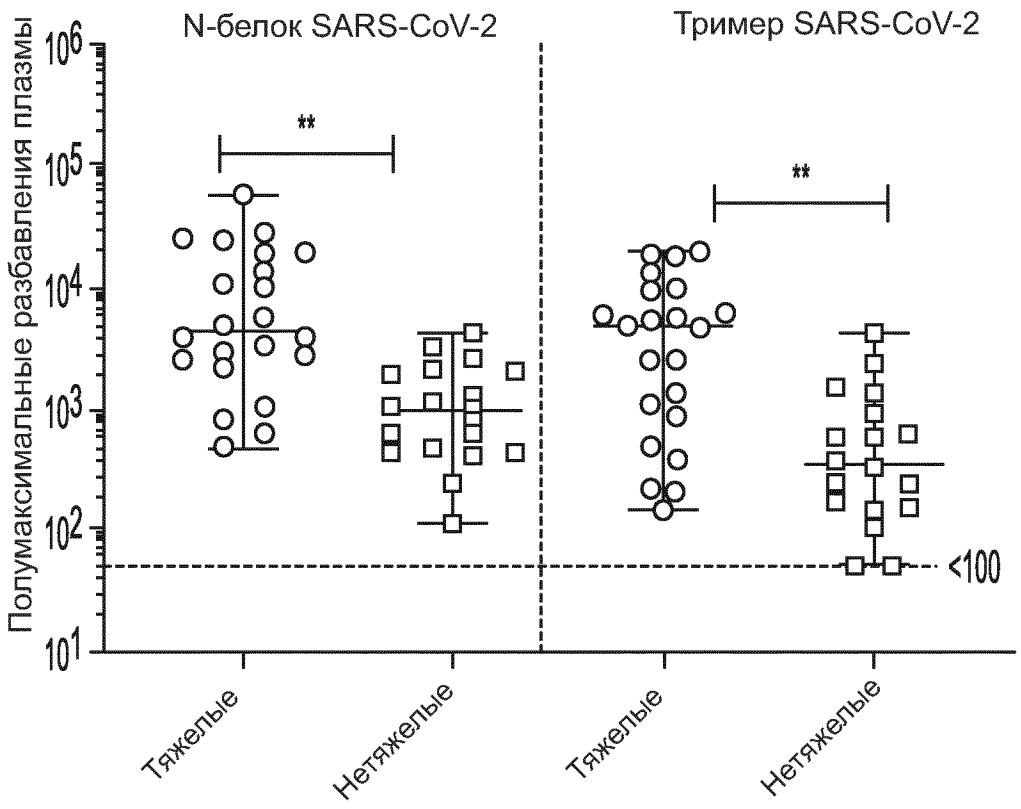

Тример SARS-CoV-2
Нетяжелые.Значение OD_{450}
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
NS1
NS2
NS3
NS4
NS5
NS6
NS7
NS8
NS9
NS10
NS11
NS12
NS13
NS14
NS15
NS16
NS17
NS18

F

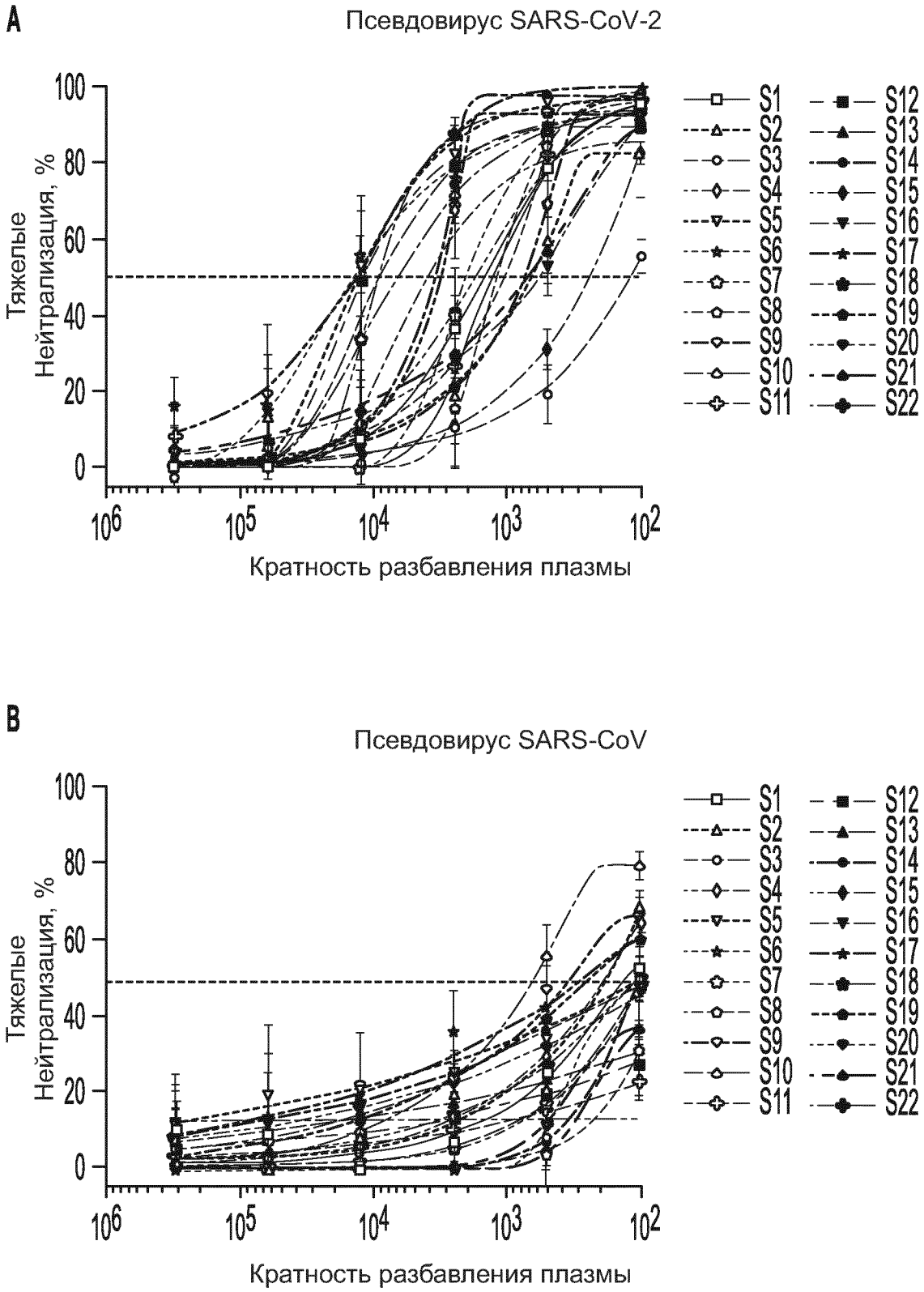

Тример SARS-CoV
Нетяжелые. Значение OD_{450}
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
NS1
NS2
NS3
NS4
NS5
NS6
NS7
NS8
NS9
NS10
NS11
NS12
NS13
NS14
NS15
NS16
NS17
NS18

Фиг. 2e-f

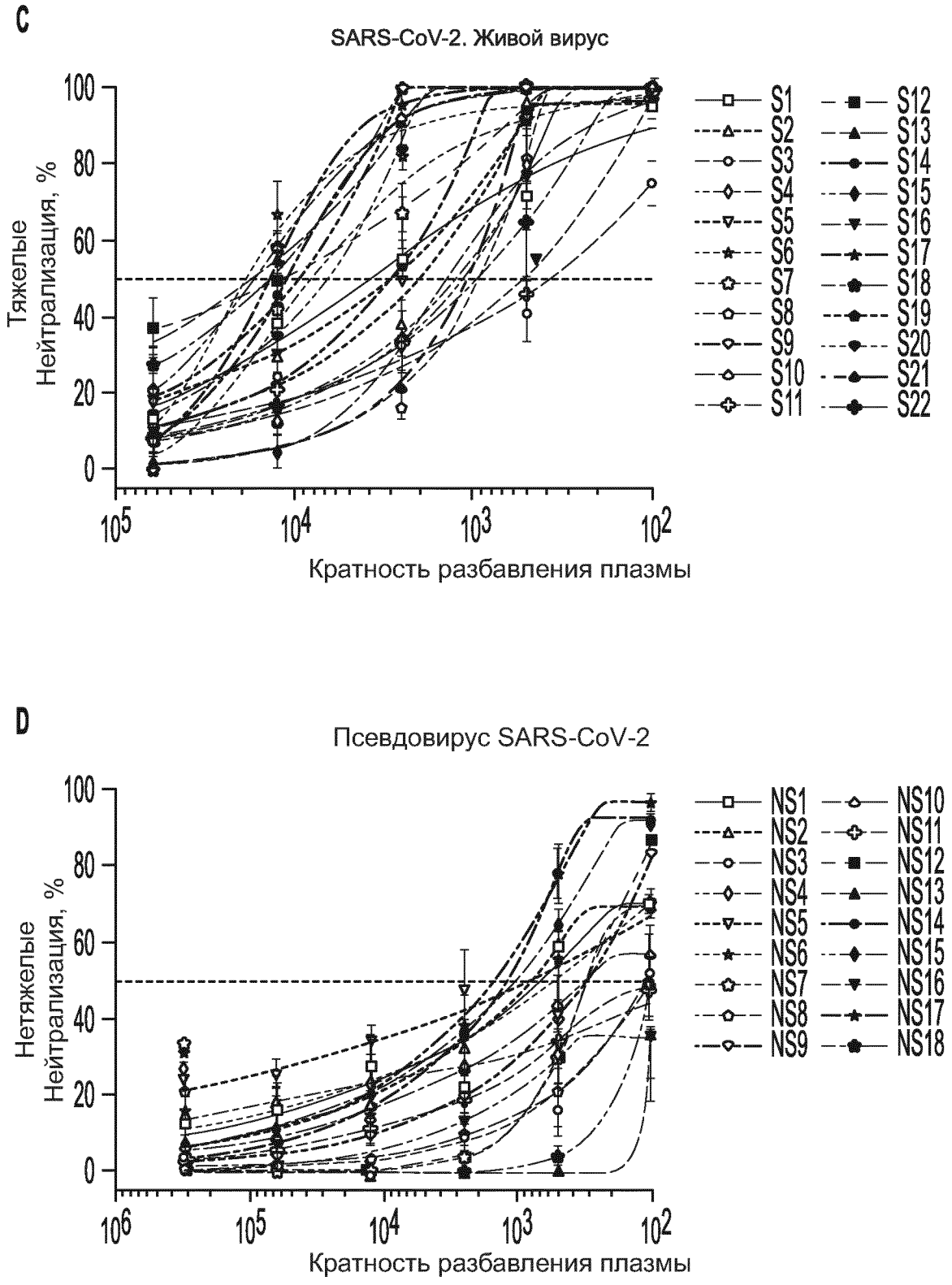
G


N-белок SARS-CoV-2
Тример SARS-CoV-2
Полумаксимальные разбавления плазмы
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
**
**
<100
Тяжелые
Нетяжелые
Тяжелые
Нетяжелые

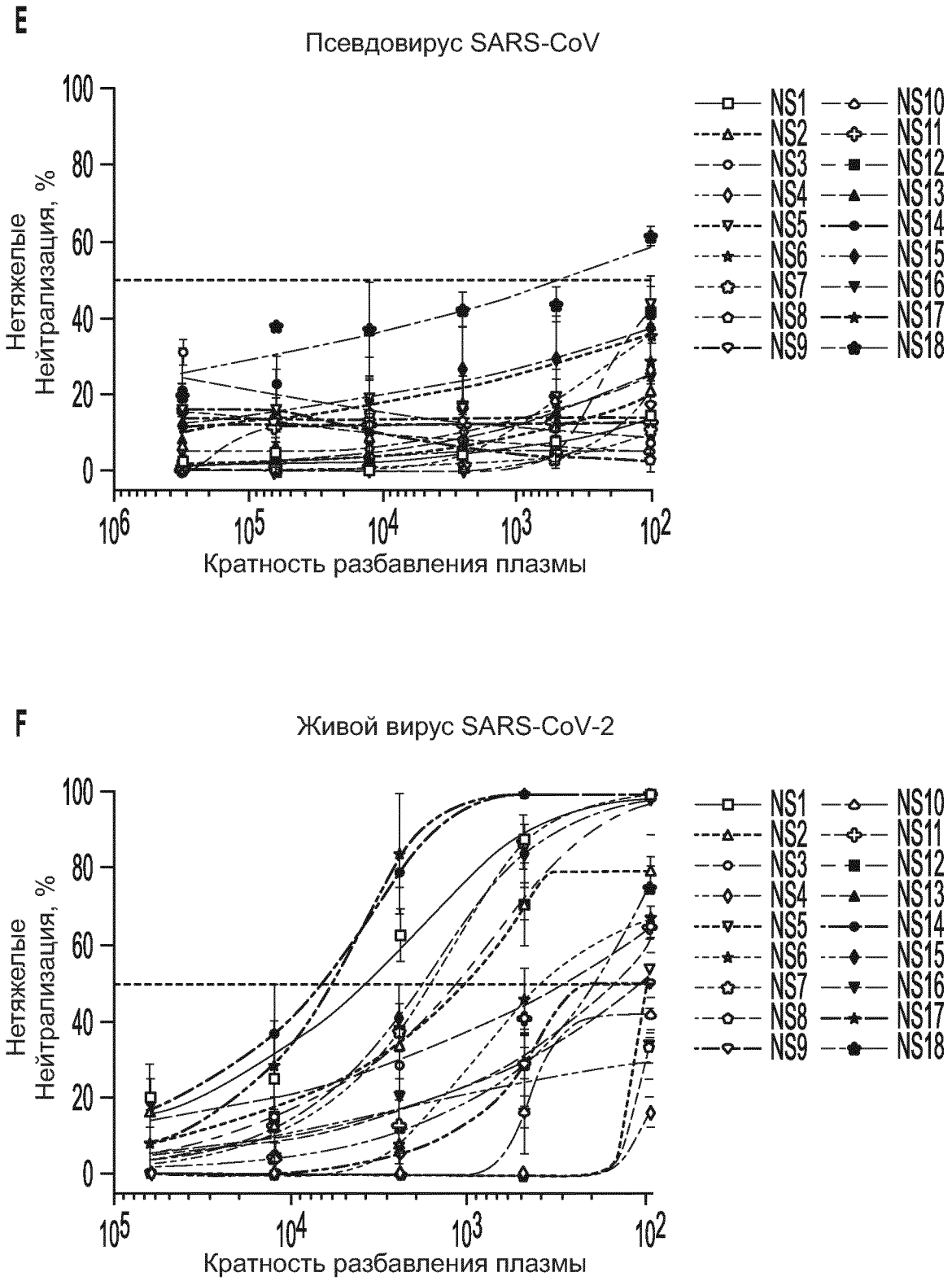
Фиг. 2g


A
Псевдовирус SARS-CoV-2
Тяжелые
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
B
Псевдовирус SARS-CoV
Тяжелые
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22

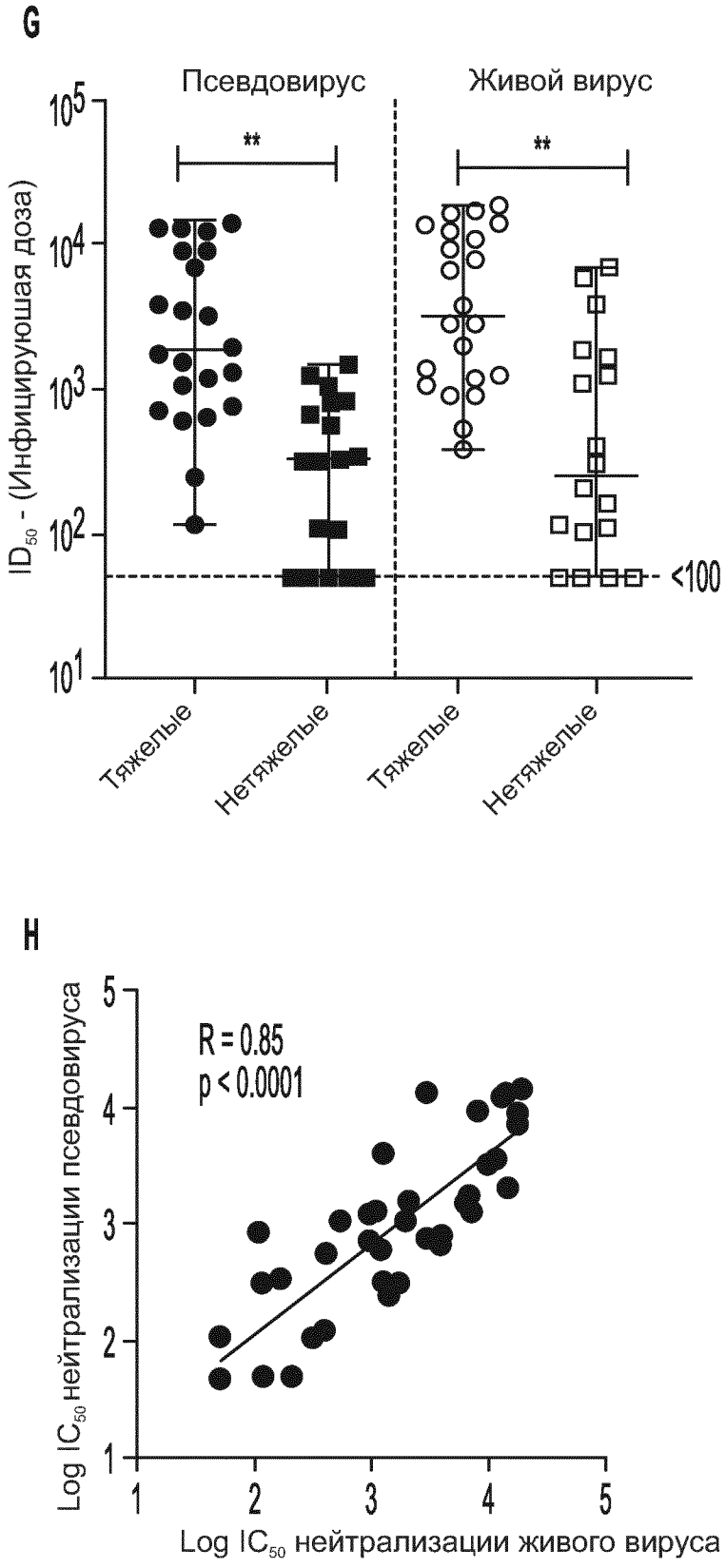
Фиг. 3a-b


C
SARS-CoV-2. Живой вирус
Тяжелые
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
D
Псевдовирус SARS-CoV-2
Нетяжелые
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
NS1
NS2
NS3
NS4
NS5
NS6
NS7
NS8
NS9
NS10
NS11
NS12
NS13
NS14
NS15
NS16
NS17
NS18

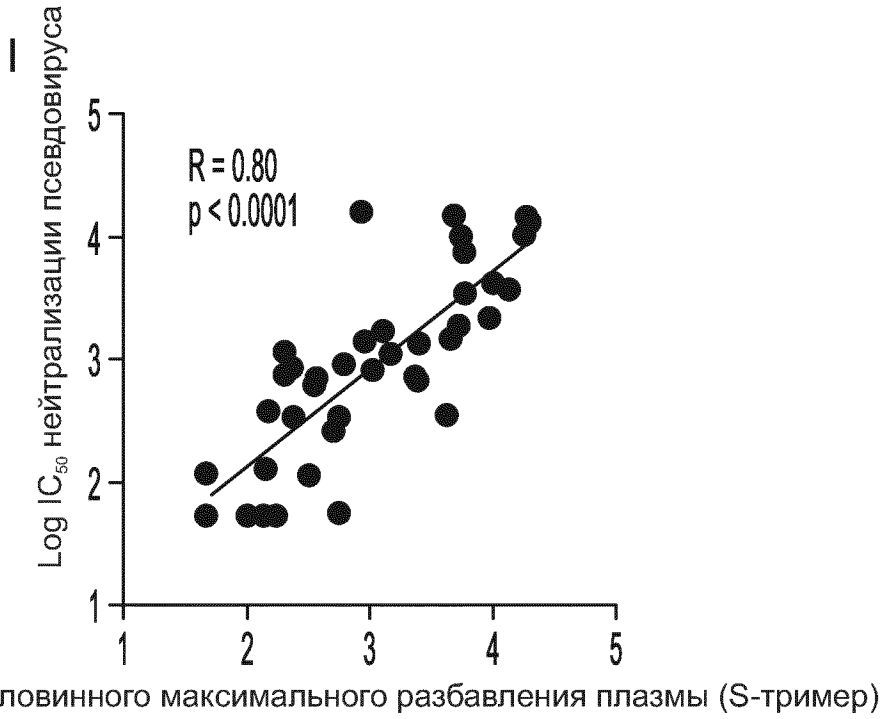
Фиг. 3c-d


E
Псевдовирус SARS-CoV
Нетяжелые
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
NS1
NS2
NS3
NS4
NS5
NS6
NS7
NS8
NS9
NS10
NS11
NS12
NS13
NS14
NS15
NS16
NS17
NS18
F
Живой вирус SARS-CoV-2
Нетяжелые
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы
NS1
NS2
NS3
NS4
NS5
NS6
NS7
NS8
NS9
NS10
NS11
NS12
NS13
NS14
NS15
NS16
NS17
NS18

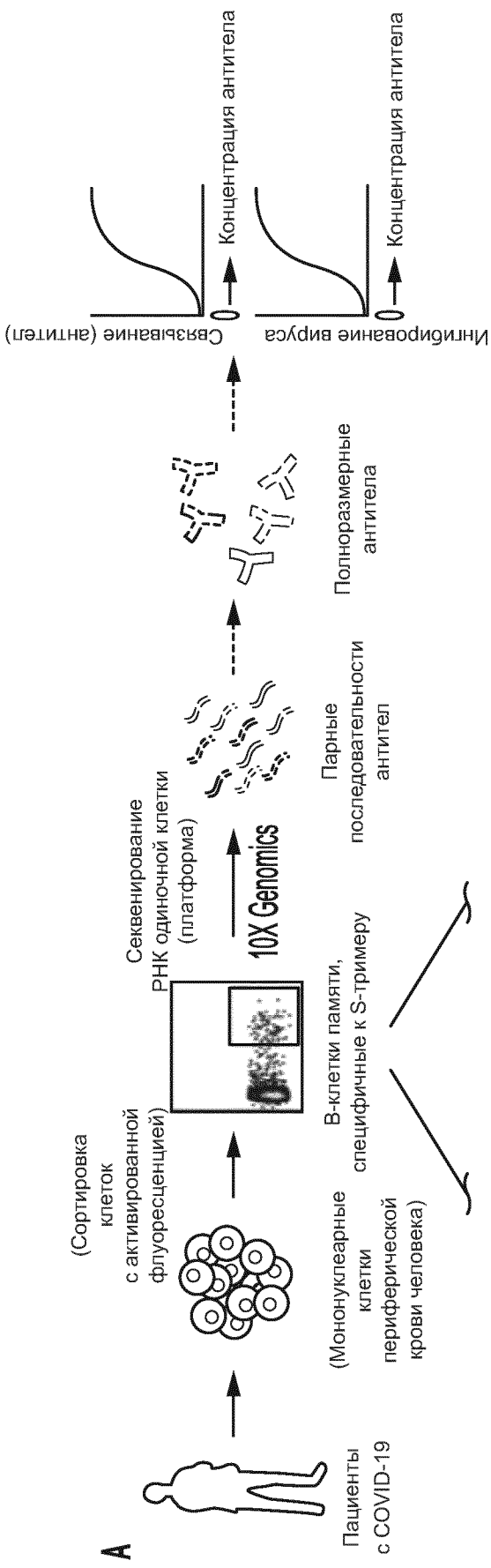
Фиг. 3e-f


G
Псевдовирус
Живой вирус
**
**
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
ID_{50} - (Инфицирующая доза)
<100
Тяжелые
Нетяжелые
Тяжелые
Нетяжелые
H
R = 0.85
p < 0.0001
Log IC_{50} нейтрализации псевдовируса
Log IC_{50} нейтрализации живого вируса
1
2
3
4
5

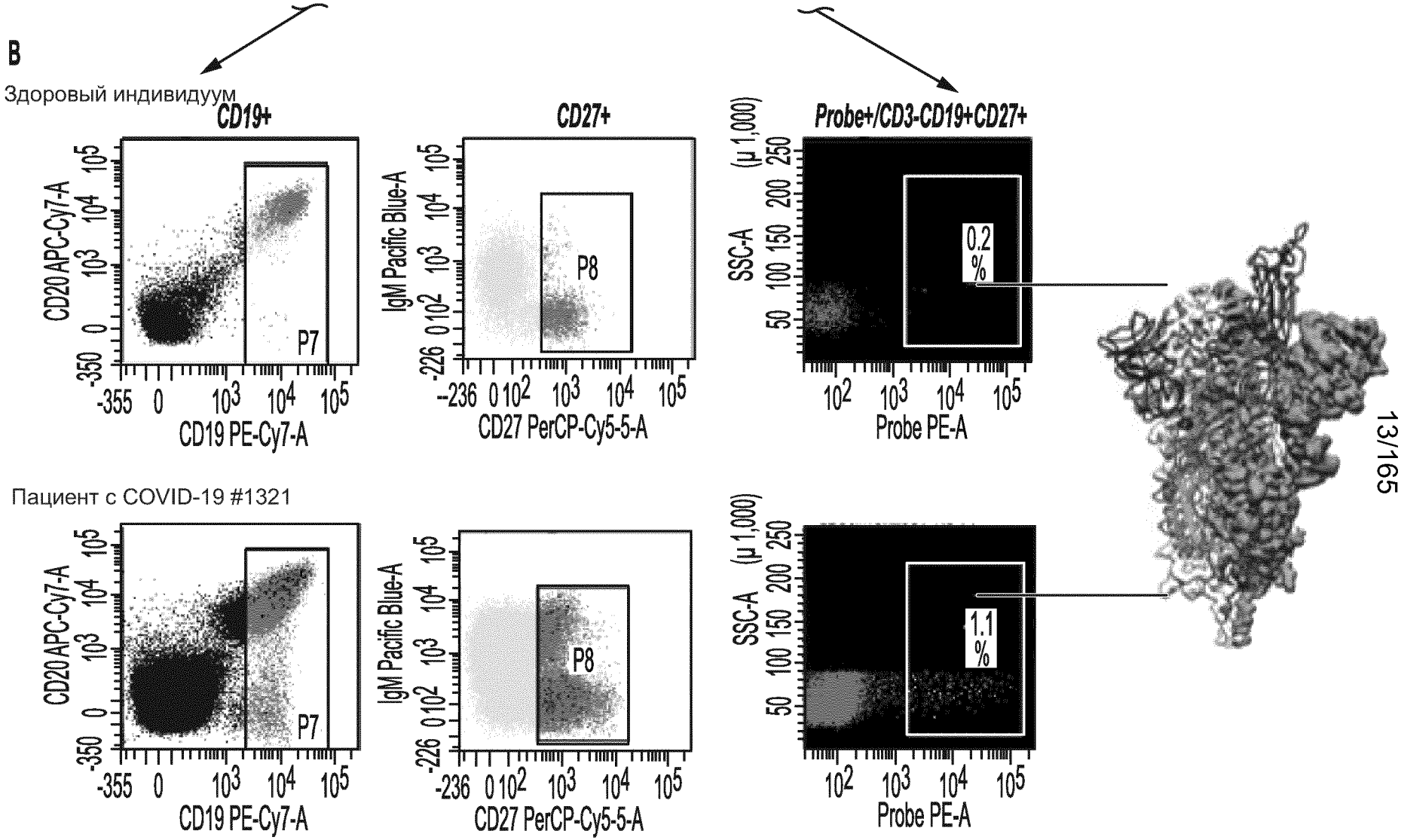
Фиг. 3g-h


I
Log IC_{50} нейтрализации псевдовируса
R = 0.80
p < 0.0001
1
2
3
4
5
Log половинного максимального разбавления плазмы (S-тример)
J
Log IC_{50} нейтрализации псевдовируса
R = 0.76
p < 0.0001
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
OD_{450}, 1:400 (S-тример)

Фиг. 3i-j


A
Пациенты с COVID-19
(Мононуклеарные клетки периферической крови человека)
(Сортировка клеток с активированной флуоресценцией)
B-клетки памяти, специфичные к S-тримеру
Секвенирование РНК одиночной клетки (платформа)
10X Genomics
Парные последовательности антител
Полноразмерные антитела
Связывание (антител)
Концентрация антитела
Нейтрализование вируса
Концентрация антитела

Фиг. 4a


B
Здоровый индивидуум
CD19+
CD20 APC-Cy7-A
CD19 PE-Cy7-A
P7
CD27+
IgM Pacific Blue-A
CD27 PerCP-Cy5-5-A
P8
Probe+/CD3-CD19+CD27+
SSC-A
Probe PE-A
0.2 %
Пациент с COVID-19 #1321
1.1 %

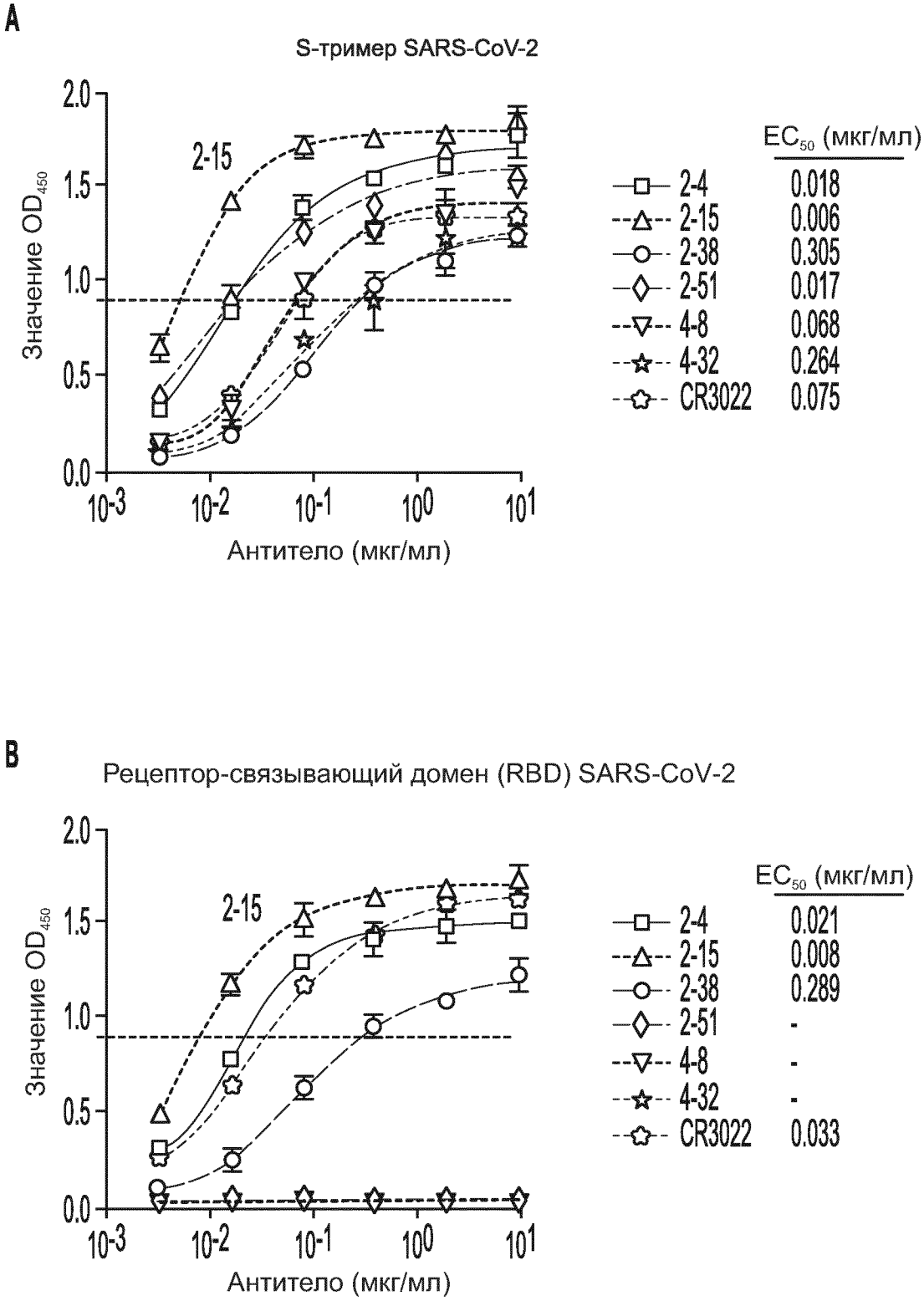
Фиг. 4b

C

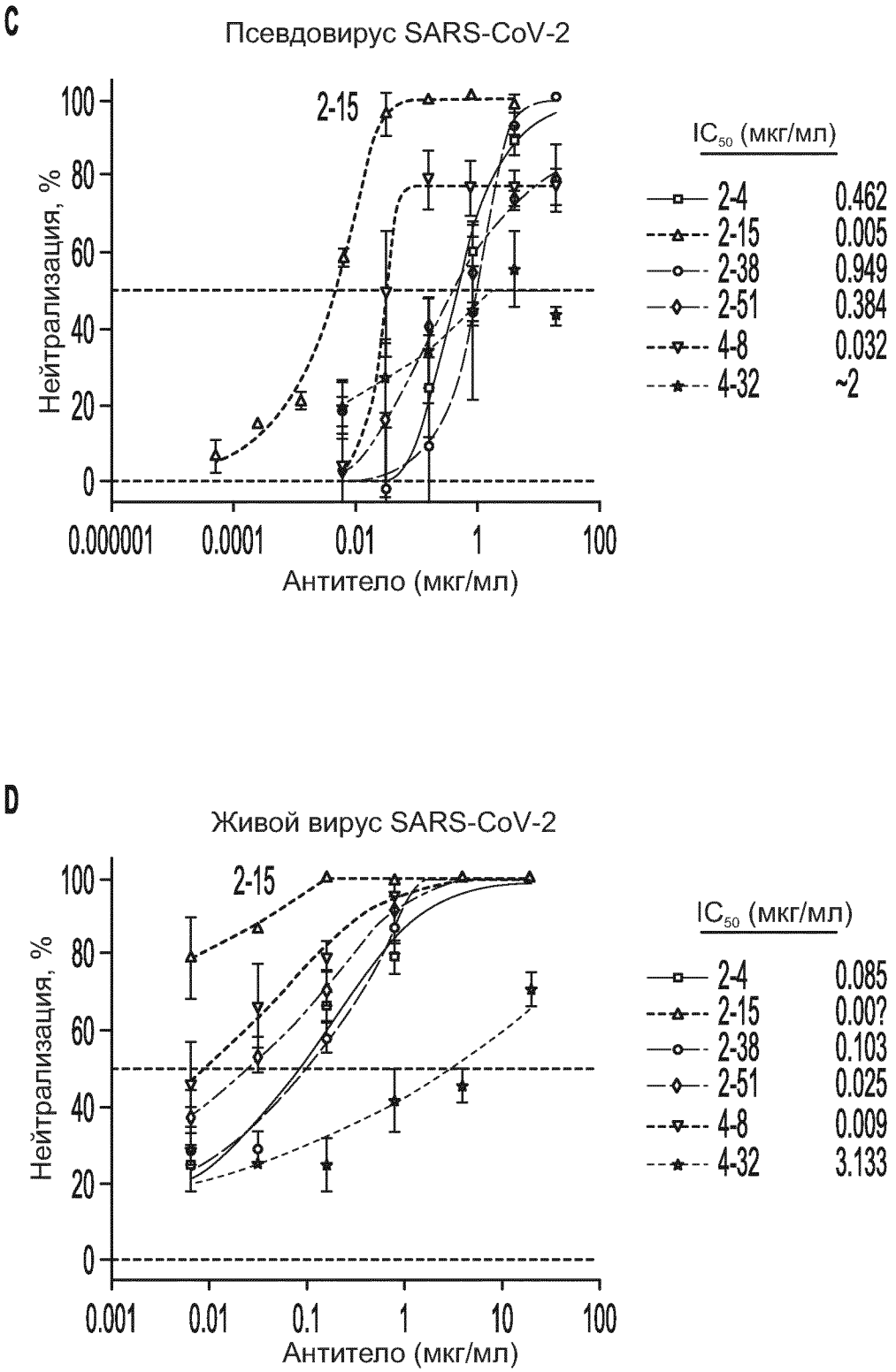
Доноры	Антитела (Abs)
HKU909	15
HKU910	9
1321	100
1335	54
1347	6
1605	44
NYP1	48

254 моноклональных антитела (mAbs) от 5 пациентов отделения интенсивной терапии (ICU)

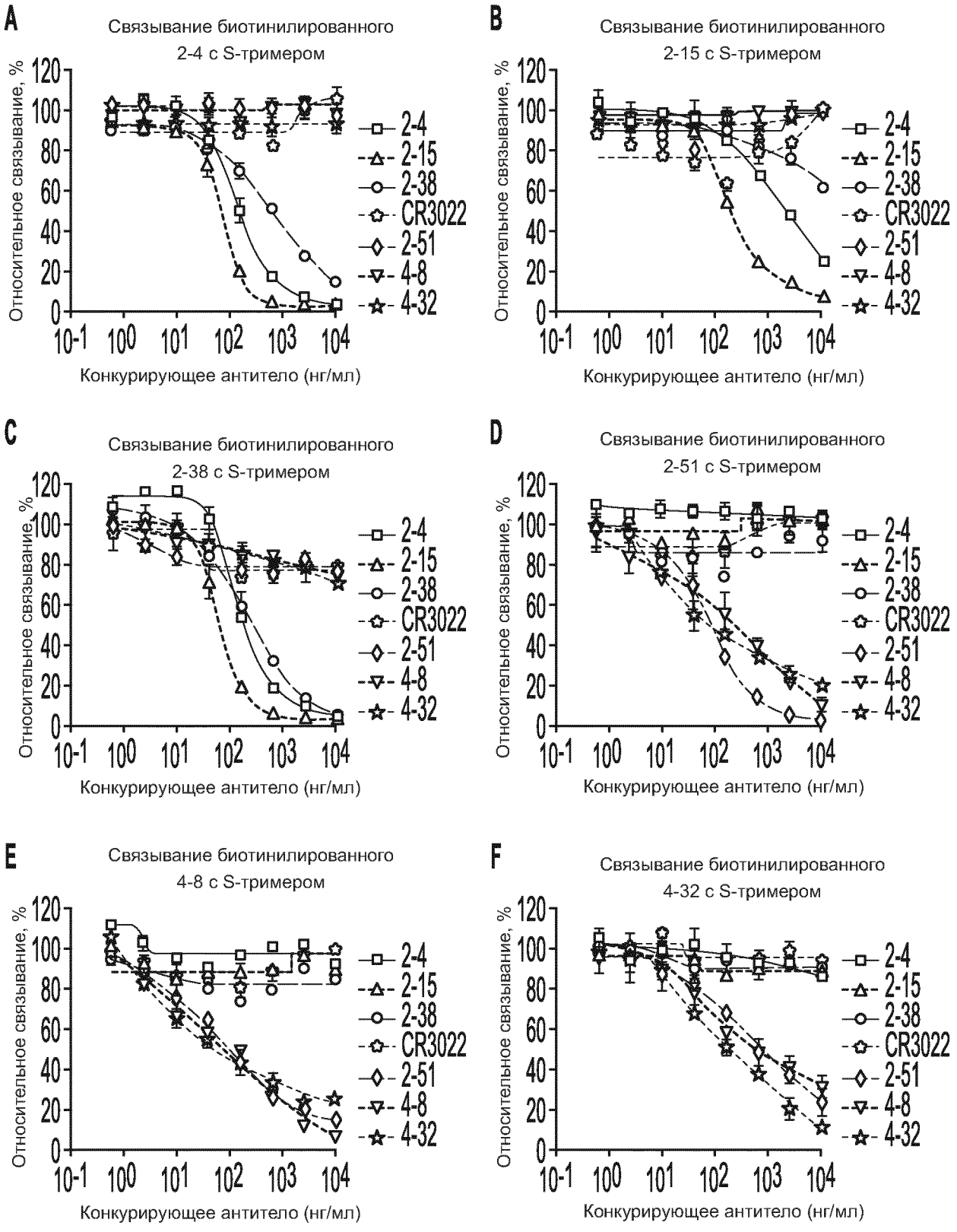
Фиг. 4c


A
S-тример SARS-CoV-2
Значение OD_{450}
2-15
Антитело (мкг/мл)
EC_{50} (мкг/мл)
2-4 0.018
2-15 0.006
2-38 0.305
2-51 0.017
4-8 0.068
4-32 0.264
CR3022 0.075
B
Рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV-2
Значение OD_{450}
2-15
Антитело (мкг/мл)
EC_{50} (мкг/мл)
2-4 0.021
2-15 0.008
2-38 0.289
2-51 -
4-8 -
4-32 -
CR3022 0.033

Фиг. 5a-b

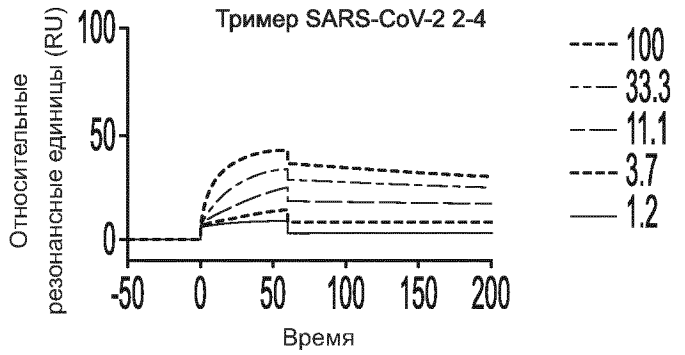

C
Псевдовирус SARS-CoV-2
2-15
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
Антитело (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
2-4 0.462
2-15 0.005
2-38 0.949
2-51 0.384
4-8 0.032
4-32 ~2
D
Живой вирус SARS-CoV-2
2-15
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Антитело (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
2-4 0.085
2-15 0.00?
2-38 0.103
2-51 0.025
4-8 0.009
4-32 3.133

Фиг. 5c-d


A
Связывание биотинилированного 2-4 с S-тримером
B
Связывание биотинилированного 2-15 с S-тримером
C
Связывание биотинилированного 2-38 с S-тримером
D
Связывание биотинилированного 2-51 с S-тримером
E
Связывание биотинилированного 4-8 с S-тримером
F
Связывание биотинилированного 4-32 с S-тримером
Относительное связывание, %
Конкурирующее антитело (нг/мл)
2-4
2-15
2-38
CR3022
2-51
4-8
4-32

Фиг. 6a-f

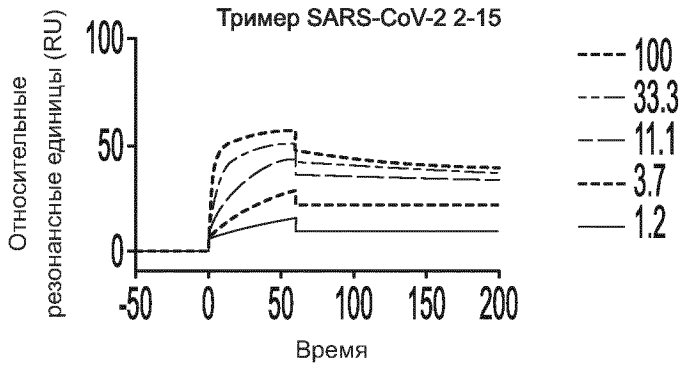
A



ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	ka2 (1/RUs)	kd2 (1/s)	Rmax (RU)	KD1
3.85E+05	0.003338	377.8	508.9	54.19	8.67E-09

KD1 = 8.7 nM

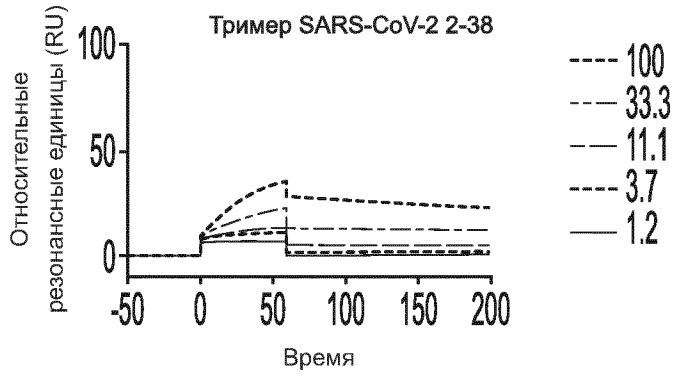
B



ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	ka2 (1/RUs)	kd2 (1/s)	Rmax (RU)	KD1
9.65E+05	0.005539	2566	798.7	77.79	5.74E-09

KD1 = 5.7 nM

C

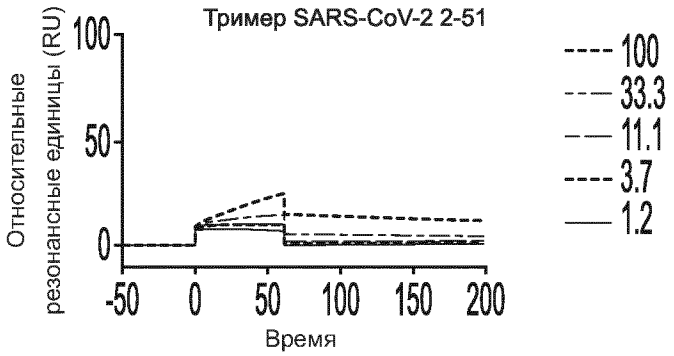


ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	ka2 (1/RUs)	kd2 (1/s)	Rmax (RU)	KD1
8.69E+04	0.004465	6.64E-04	0.001067	54.96	5.14E-08

KD1 = 51.4 nM

Фиг. 7a-c

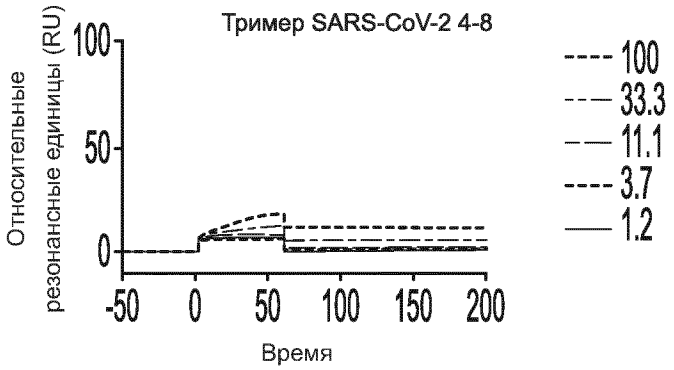
D



ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	ka2 (1/RUs)	kd2 (1/s)	Rmax (RU)	KD1
2.63E+04	0.00203	3.20E-08	0.001257	60.43	7.71E-08

KD1 = 77.1 nM

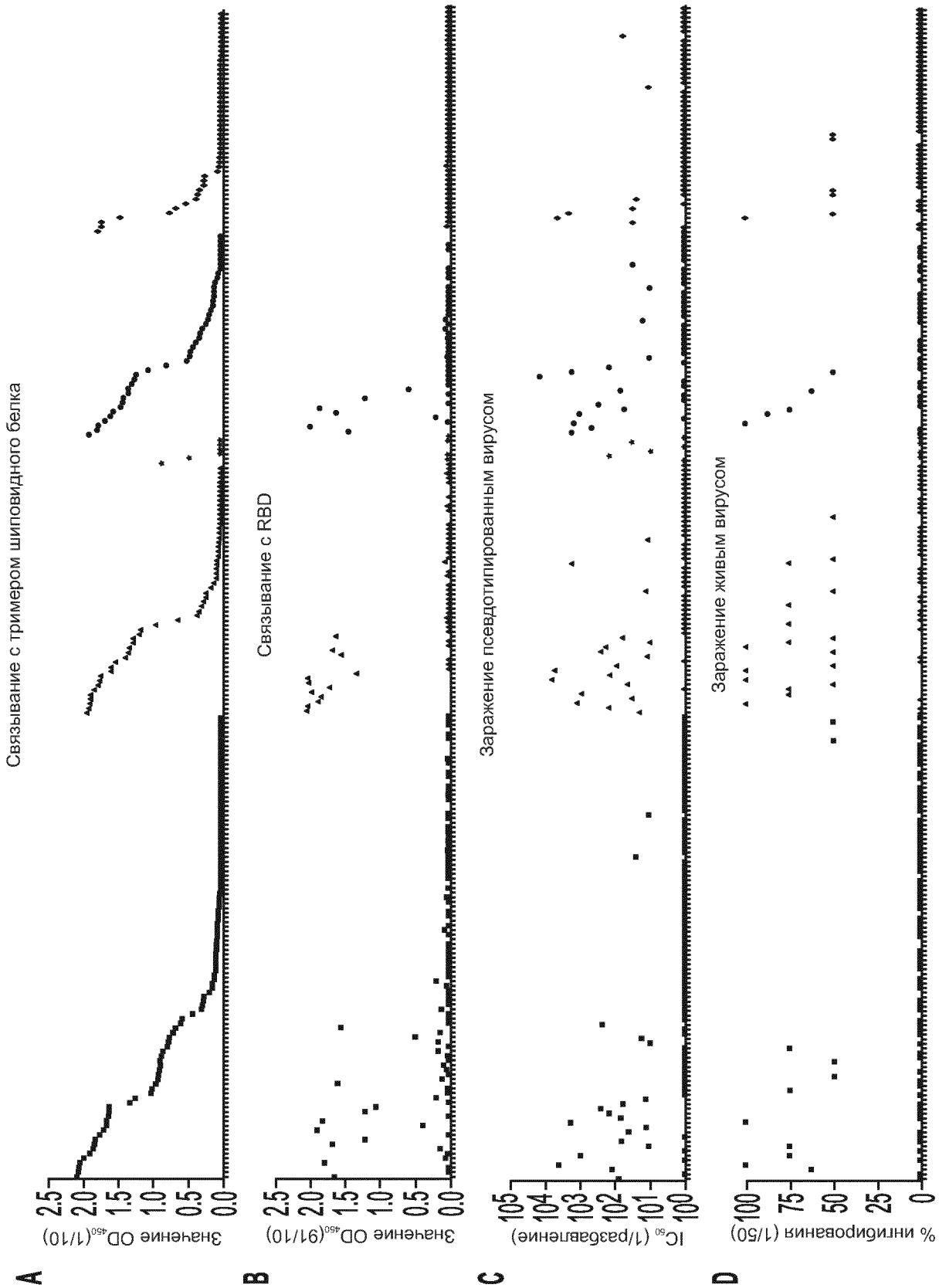
E



ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	ka2 (1/RUs)	kd2 (1/s)	Rmax (RU)	KD1
7.97E+04	7.20E-04	7.45E-04	5.93E-05	20.04	9.04E-09

KD1 = 9.0 nM

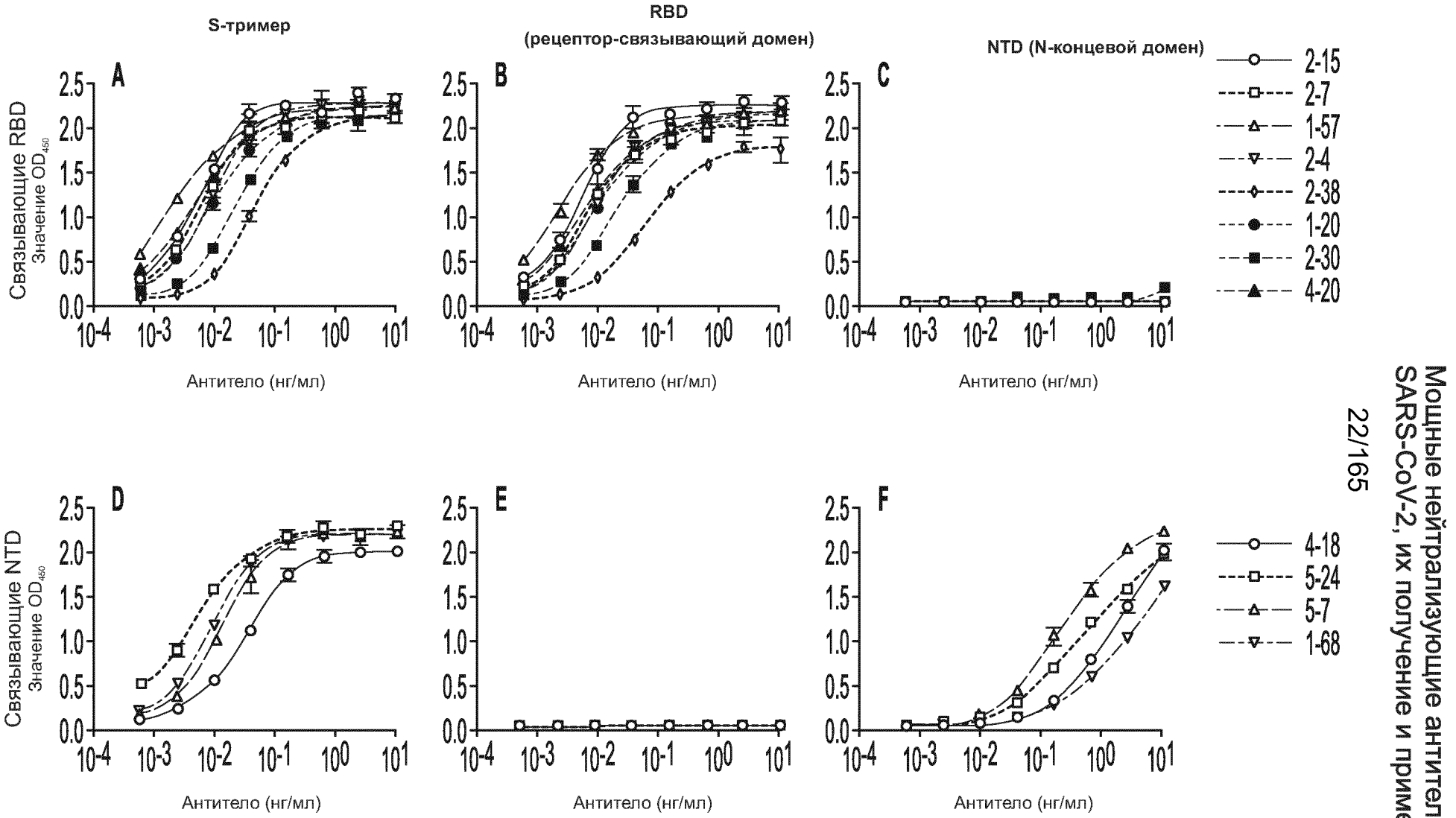
Фиг. 7d-e


A
Связывание с тримером шиповидного белка
Значение OD450(1/10)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
B
Связывание с RBD
Значение OD450(91/10)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
C
Заражение псевдотипированным вирусом
IC50 (1/разбавление)
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
D
Заражение живым вирусом
% ингибирования (1/50)
100
75
50
25
0

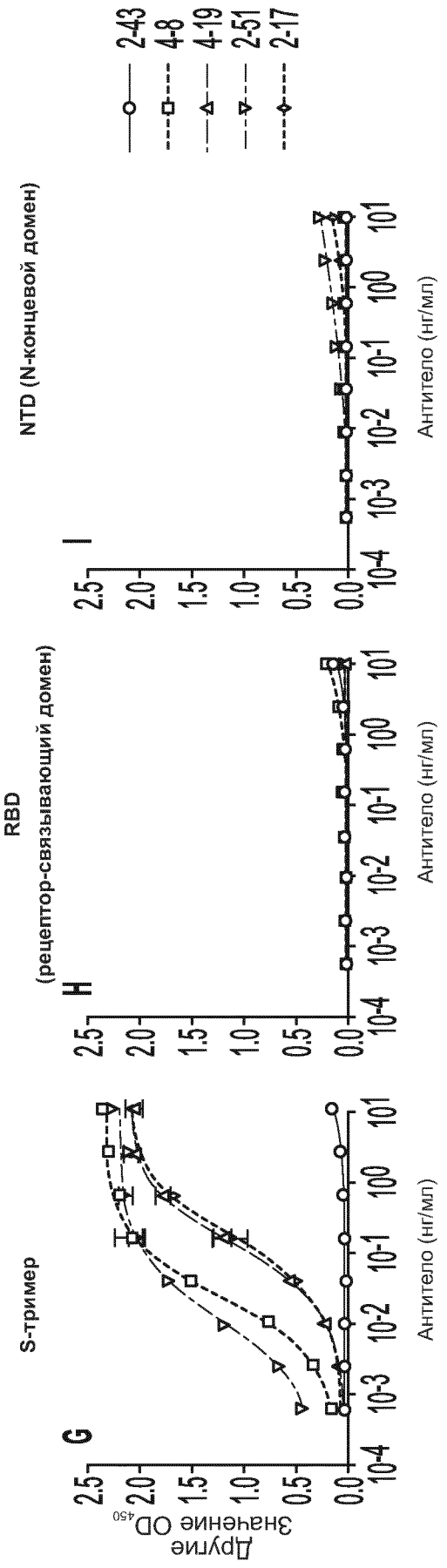
Фиг. 8a-d

Общее количество синтезированных Abs	Проанализировано Abs	Связывающие Abs			Нейтрализующие Abs (псевдовирус)			Нейтрализующие Abs (живой вирус, проанализировано 217)		
		S-тример	RBD	не связывающие RBD	S-тример	RBD	не связывающие RBD	S-тример	RBD	не связывающие RBD
254	254	121	38	83	52	28	24	32	13	19

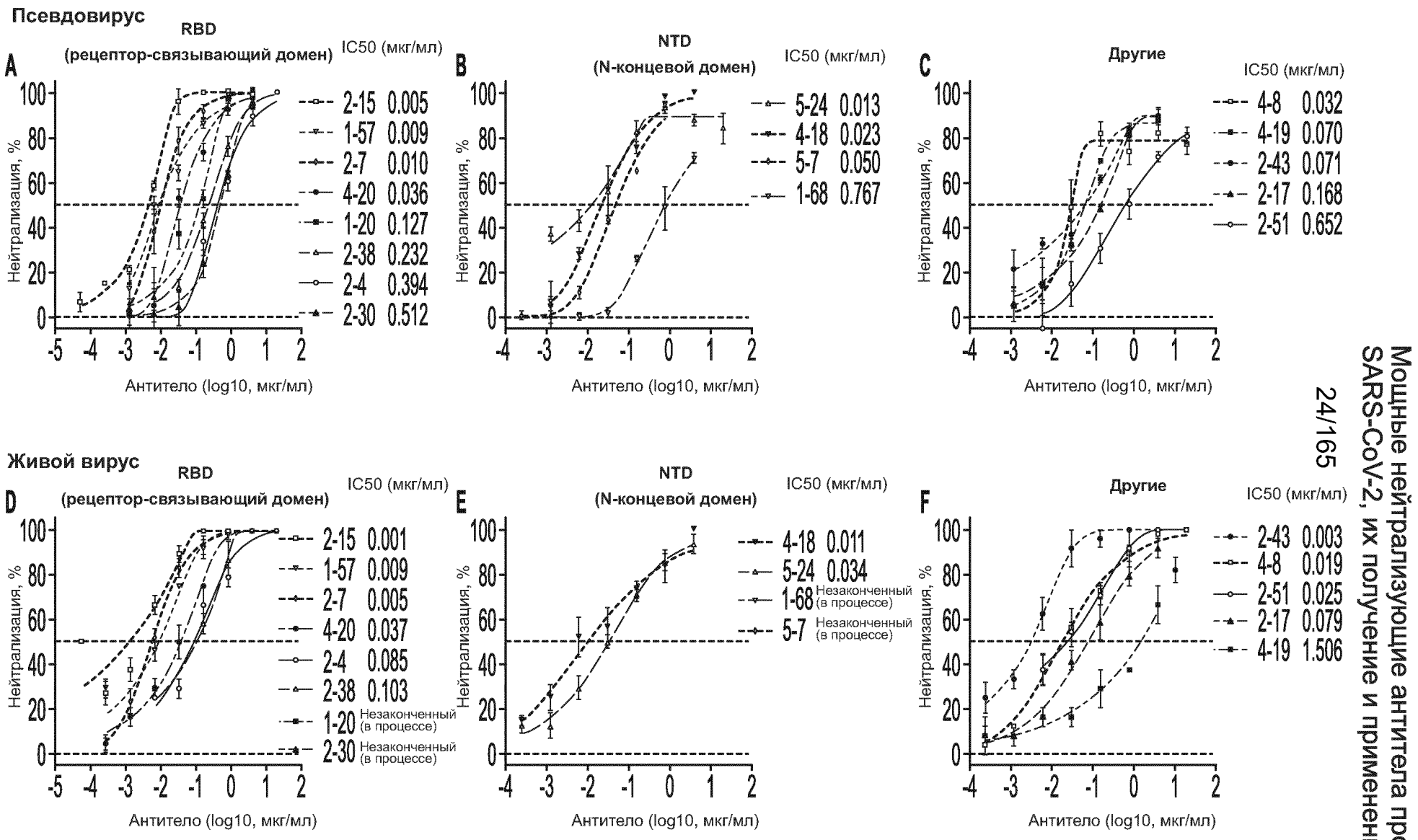
Фиг. 9


S-тример
RBD
(рецептор-связывающий домен)
NTD (N-концевой домен)
A
B
C
D
E
F
Связывающие RBD
Значение OD450
Связывающие NTD
Значение OD450
Антитело (нг/мл)
2-15
2-7
1-57
2-4
2-38
1-20
2-30
4-20
4-18
5-24
5-7
1-68

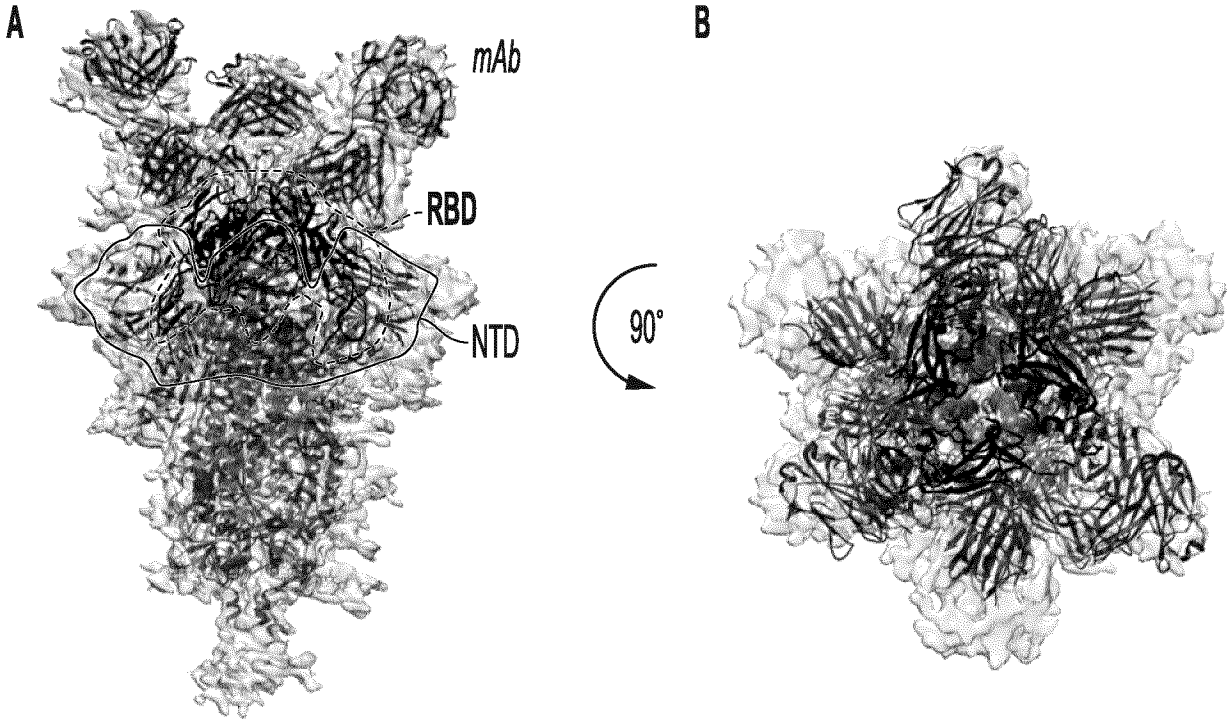
Фиг. 10a-f


G
S-тример
H
RBD
(рецептор-связывающий домен)
I
NTD (N-концевой домен)
Другие
Значение OD450
Антитело (нг/мл)
2-43
4-8
4-19
2-51
2-17

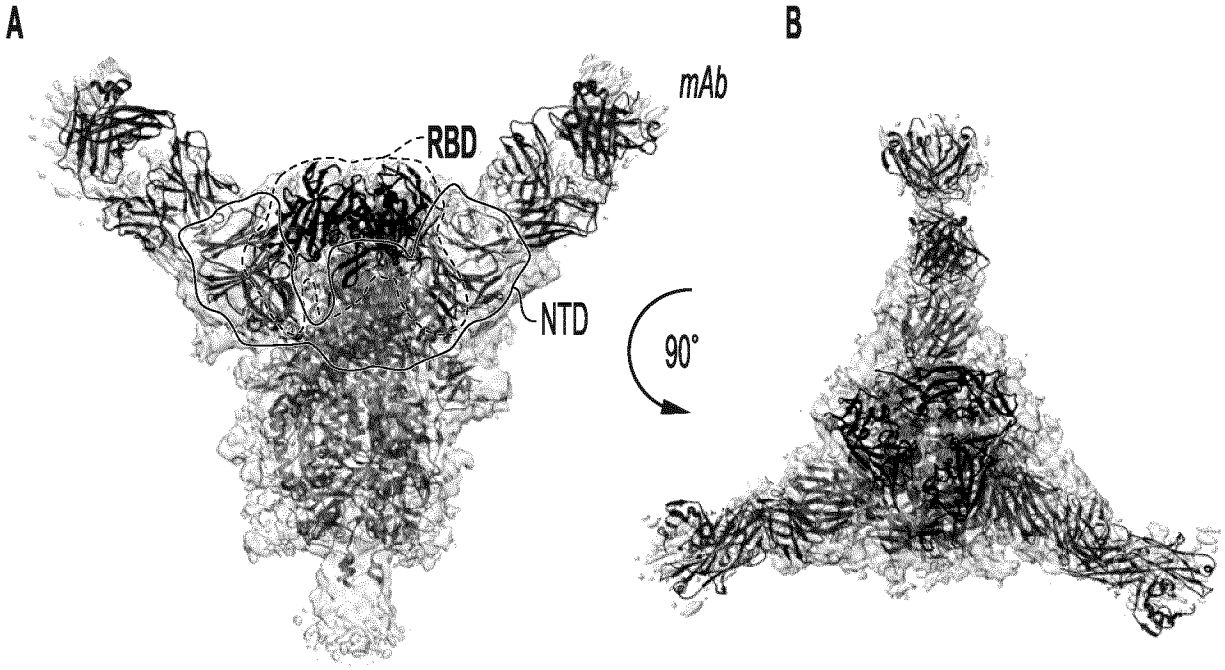
Фиг. 10g-i


Псевдовирус
RBD
(рецептор-связывающий домен)
IC50 (мкг/мл)
A
2-15 0.005
1-57 0.009
2-7 0.010
4-20 0.036
1-20 0.127
2-38 0.232
2-4 0.394
2-30 0.512
NTD
(N-концевой домен)
B
5-24 0.013
4-18 0.023
5-7 0.050
1-68 0.767
Другие
C
4-8 0.032
4-19 0.070
2-43 0.071
2-17 0.168
2-51 0.652
Живой вирус
D
2-15 0.001
1-57 0.009
2-7 0.005
4-20 0.037
2-4 0.085
2-38 0.103
1-20 Незаконченный (в процессе)
2-30 Незаконченный (в процессе)
E
4-18 0.011
5-24 0.034
1-68 Незаконченный (в процессе)
5-7 Незаконченный (в процессе)
F
2-43 0.003
4-8 0.019
2-51 0.025
2-17 0.079
4-19 1.506
Нейтрализация, %
Антитело (log10, мкг/мл)

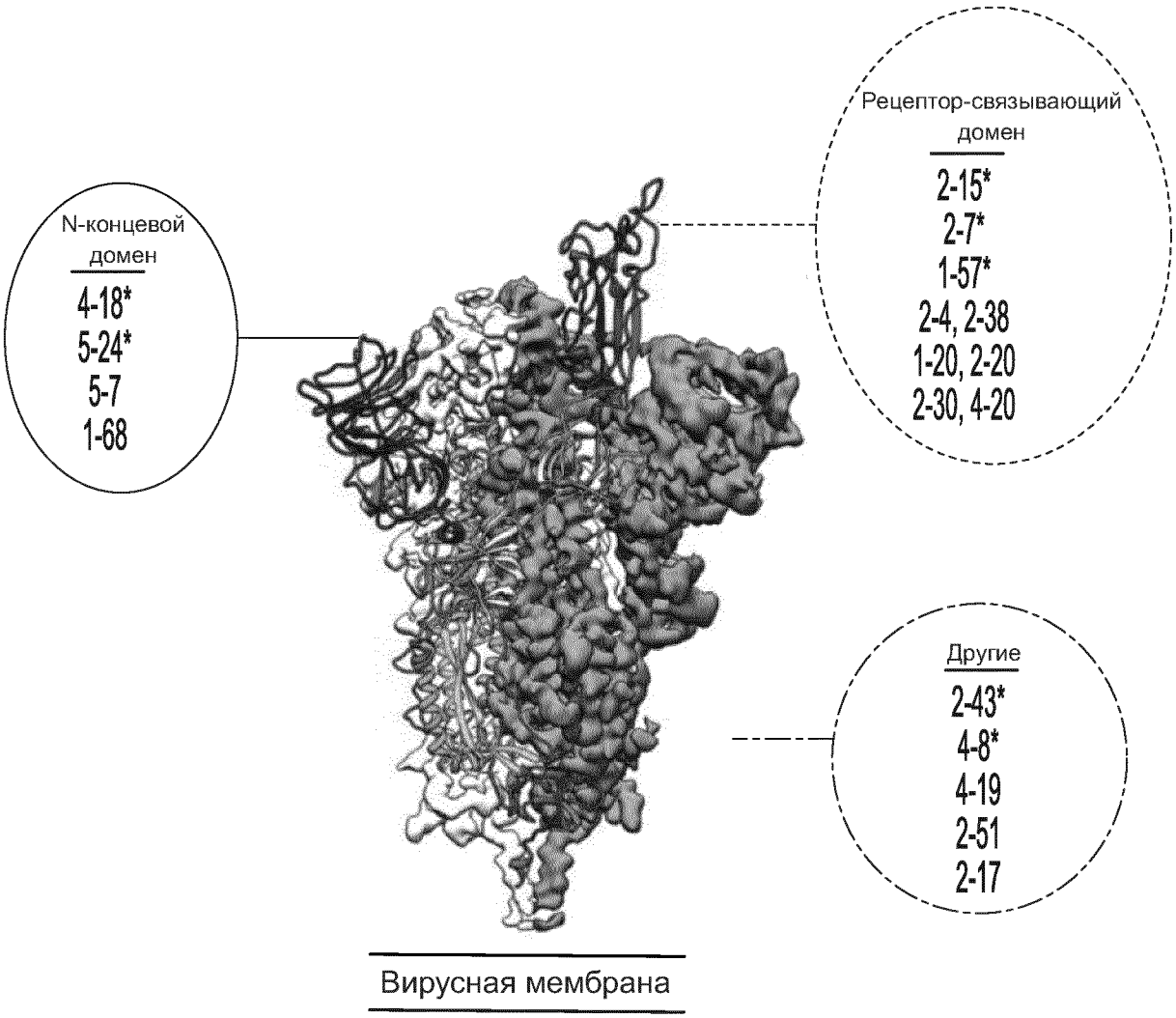
Фиг. 11a-f



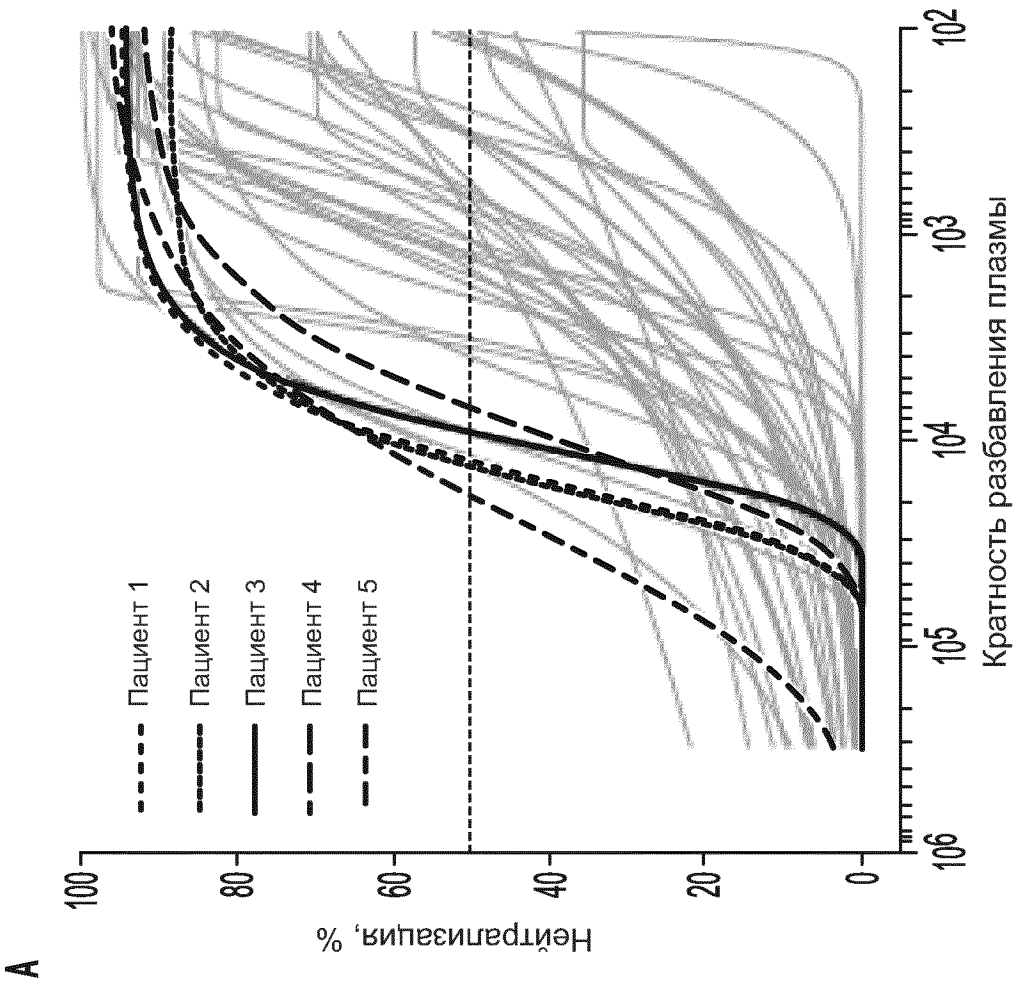
Фиг. 12a-b



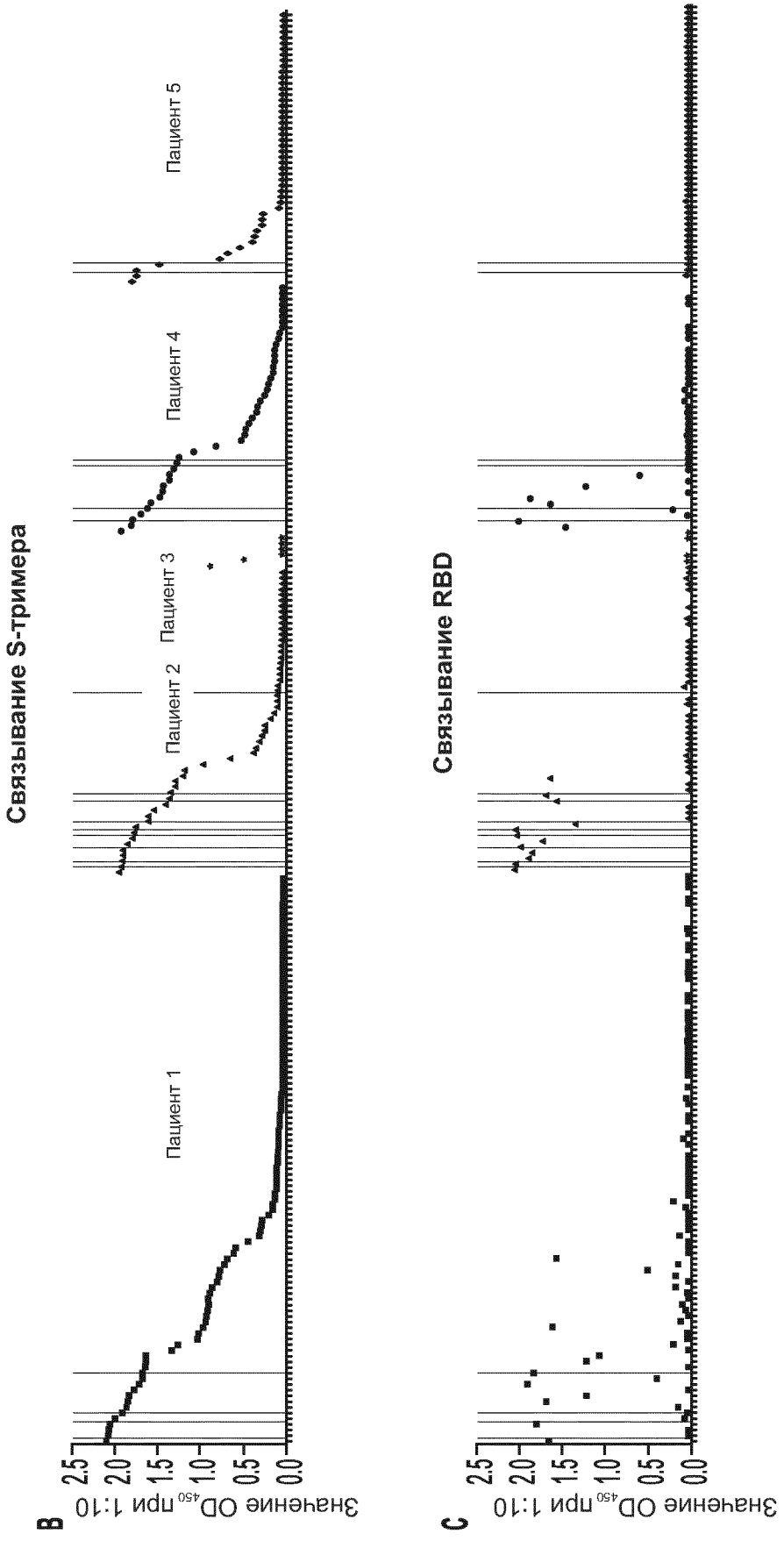
Фиг. 13a-b


N-концевой домен
4-18*
5-24*
5-7
1-68
Рецептор-связывающий домен
2-15*
2-7*
1-57*
2-4, 2-38
1-20, 2-20
2-30, 4-20
Другие
2-43*
4-8*
4-19
2-51
2-17
Вирусная мембрана

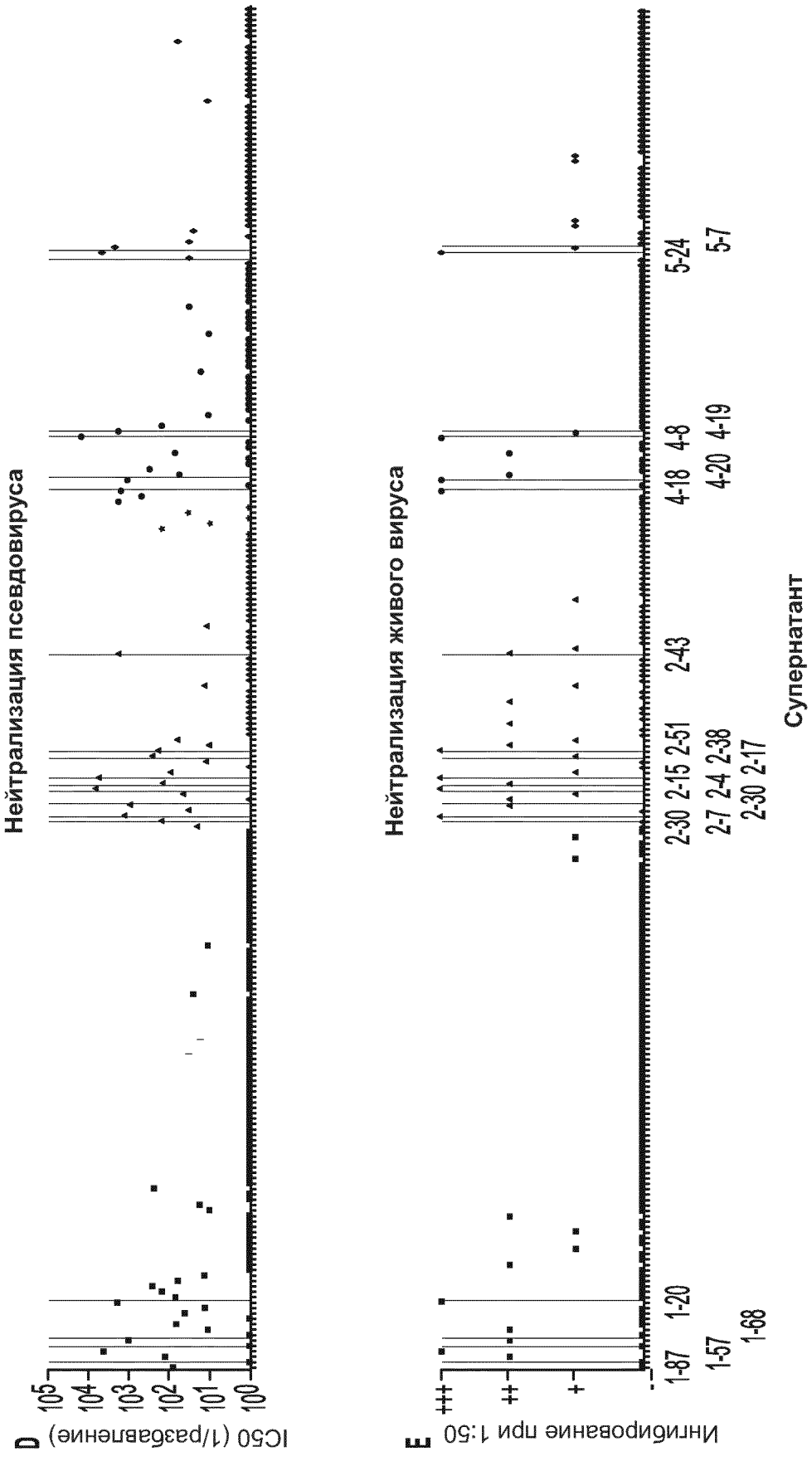
Фиг. 14


A
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
Пациент 4
Пациент 5
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Кратность разбавления плазмы

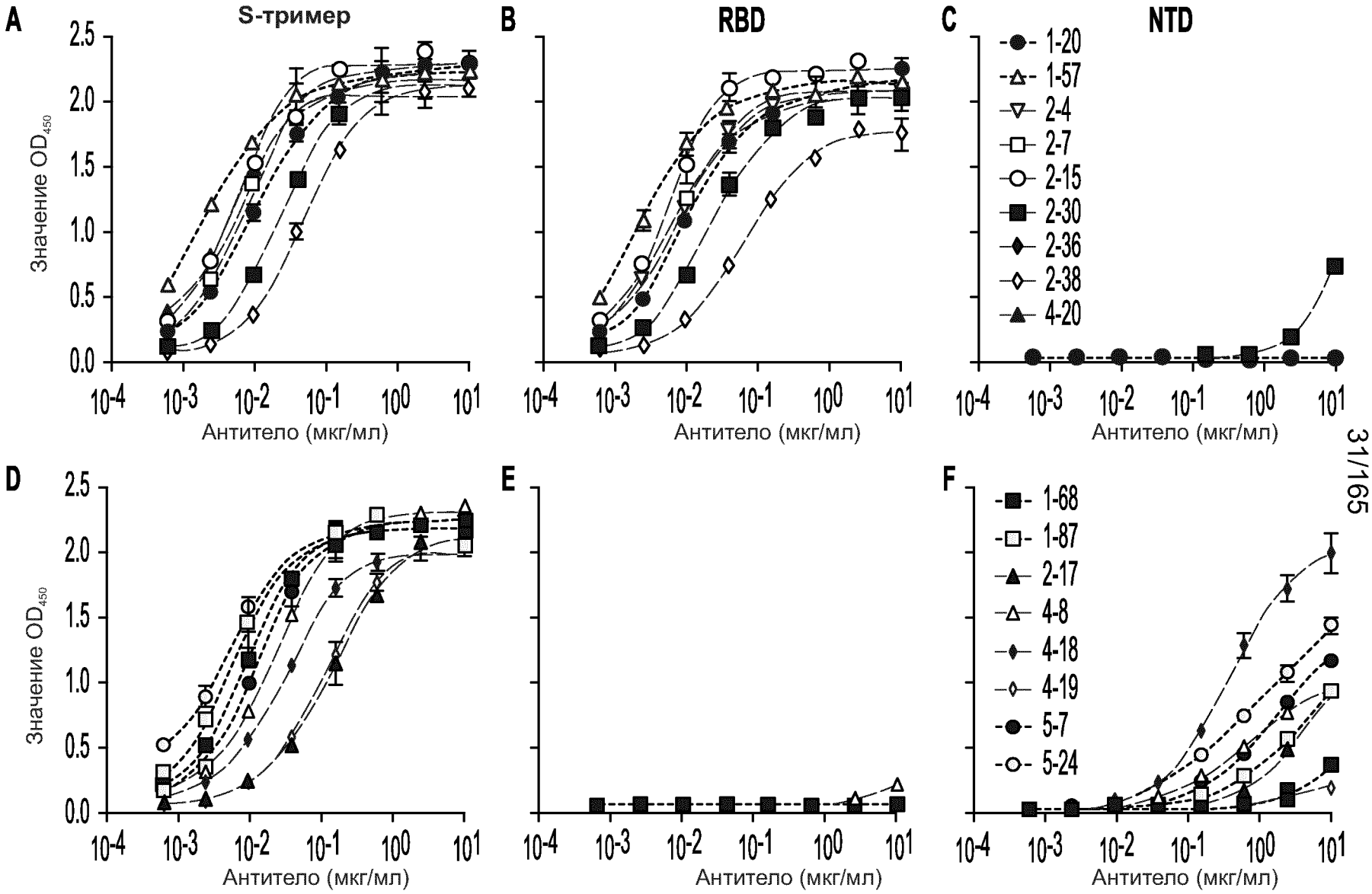
Фиг. 15a


B
Связывание S-тримера
Значение OD450 при 1:10
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
Пациент 4
Пациент 5
C
Связывание RBD
Значение OD450 при 1:10
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

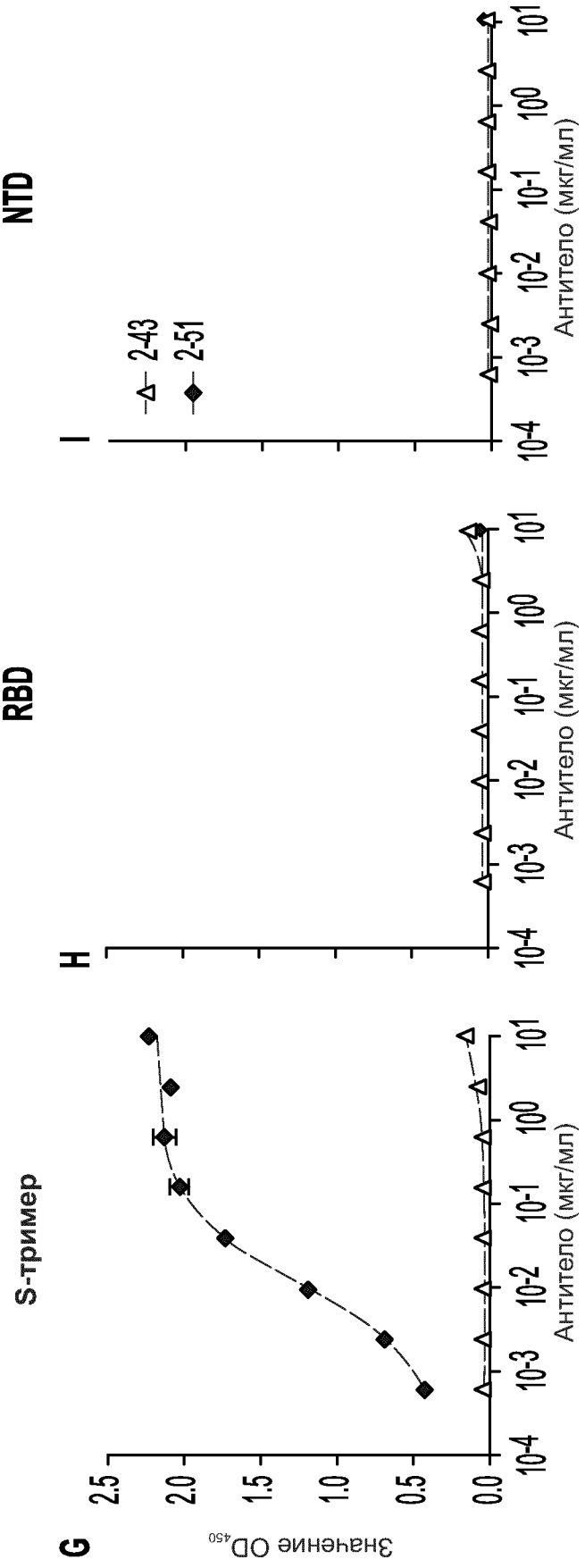
Фиг. 15b-c


D
Нейтрализация псевдовируса
IC50 (1/разбавление)
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
E
Нейтрализация живого вируса
Ингибирование при 1:50
+++
++
+
-
1-87
1-20
1-57
1-68
2-30
2-15
2-51
2-43
2-7
2-4
2-38
2-30
2-17
4-18
4-8
4-20
4-19
5-24
5-7
Супернатант

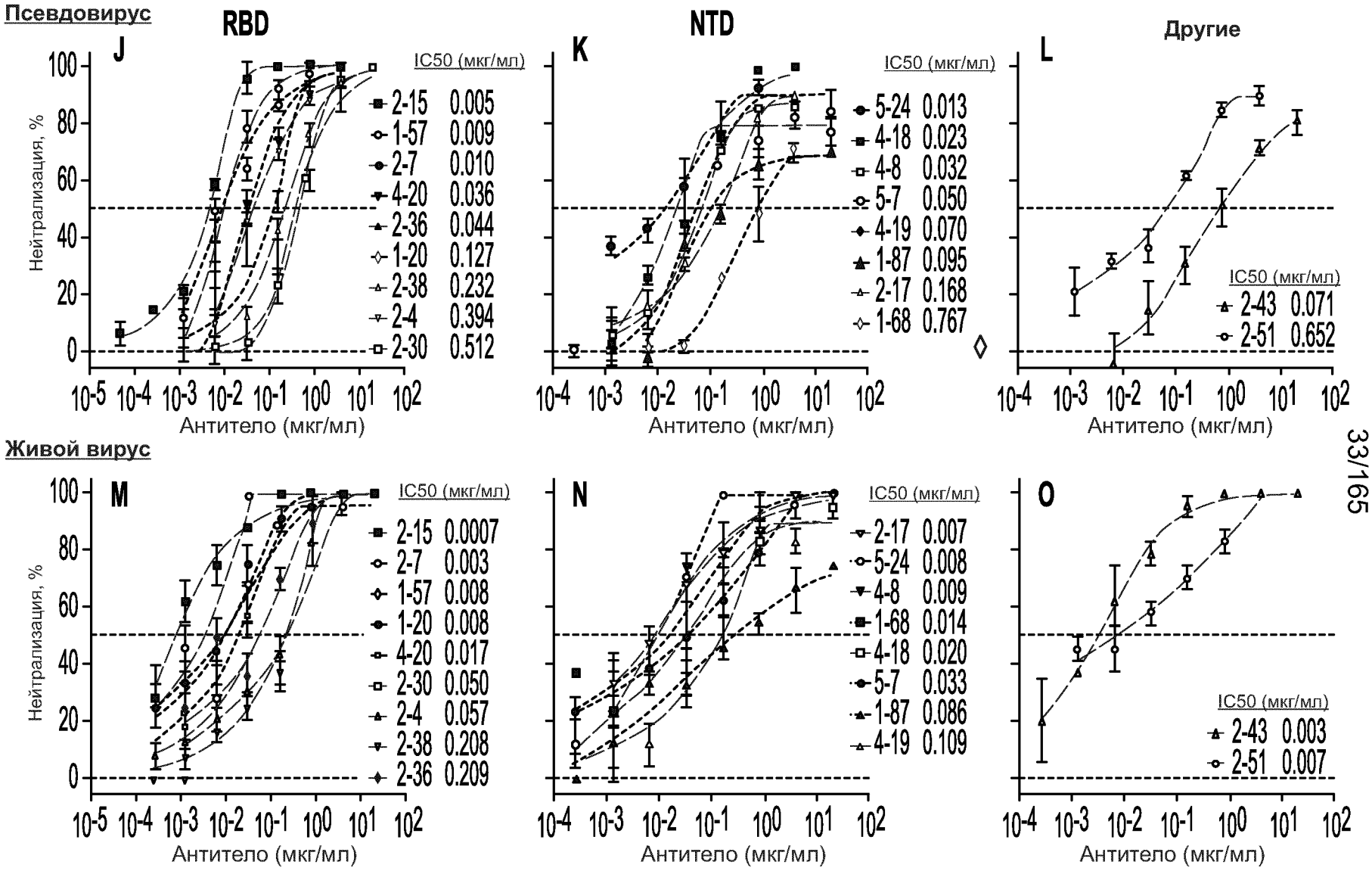
Фиг. 15d-e


A
S-тример
B
RBD
C
NTD
D
E
F
Значение OD_{450}
Антитело (мкг/мл)
1-20
1-57
2-4
2-7
2-15
2-30
2-36
2-38
4-20
1-68
1-87
2-17
4-8
4-18
4-19
5-7
5-24

Фиг. 16a-f


G
S-тример
Значение OD450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
Антитело (мкг/мл)
H
RBD
Антитело (мкг/мл)
I
NTD
2-43
2-51
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 16g-i


Псевдовирус
RBD
J
IC50 (мкг/мл)
2-15 0.005
1-57 0.009
2-7 0.010
4-20 0.036
2-36 0.044
1-20 0.127
2-38 0.232
2-4 0.394
2-30 0.512
NTD
K
IC50 (мкг/мл)
5-24 0.013
4-18 0.023
4-8 0.032
5-7 0.050
4-19 0.070
1-87 0.095
2-17 0.168
1-68 0.767
Другие
L
IC50 (мкг/мл)
2-43 0.071
2-51 0.652
Живой вирус
M
IC50 (мкг/мл)
2-15 0.0007
2-7 0.003
1-57 0.008
1-20 0.008
4-20 0.017
2-30 0.050
2-4 0.057
2-38 0.208
2-36 0.209
N
IC50 (мкг/мл)
2-17 0.007
5-24 0.008
4-8 0.009
1-68 0.014
4-18 0.020
5-7 0.033
1-87 0.086
4-19 0.109
O
IC50 (мкг/мл)
2-43 0.003
2-51 0.007
Нейтрализация, %
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 16j-o

A **Связывающиеся с не-RBD**

Площадь под кривой		Конкурирующие антитела															
		1-87	**5-24**	**1-68**	**4-8**	**2-51**	**2-17**	**4-18**	**4-19**	**5-7**	**4-32**	**4-33**	**2-29**	**5-45**	**4-41**	**4-15**	**1-21**
Биотинилированные антитела	**1-87**	382	244	387	500	402	762	590	829	417	630	589	1158	1063	1029	1084	1072
	5-24	350	179	491	448	506	654	503	869	522	750	692	1032	1003	866	1106	1041
	1-68	149	131	190	322	239	531	389	718	274	385	458	1304	994	1067	1138	985
	4-8	319	271	442	247	449	503	441	727	325	549	960	1573	1395	1346	1245	1015
	2-51	224	158	275	314	220	577	382	705	352	575	614	1288	1321	1367	1418	1156
	2-17	299	192	409	550	557	478	431	826	324	539	622	894	1069	871	1010	1086
	4-18	552	594	673	808	724	571	478	996	652	798	915	968	1001	1074	1013	957
	4-19	361	320	423	657	660	539	651	638	844	967	1076	813	1283	1155	973	961
	5-7	615	376	691	596	788	937	739	1196	379	1438	1391	799	691	1016	875	1053
	4-32	420	339	565	429	488	627	640	1069	1325	325	356	570	644	982	1062	1066
	4-33	400	281	491	483	516	701	542	1058	1320	245	293	385	675	793	1029	1000
	2-29	1268	1035	1105	1761	1404	1050	969	854	309	415	384	226	833	766	1633	991
	5-45	1018	1044	1004	1130	1097	1142	1054	1026	621	989	1039	1031	320	409	926	1006
	4-41	1009	1003	1073	969	1121	915	1020	967	739	1035	979	893	373	320	856	1006
	4-15	1082	1150	1113	1019	1119	1034	1040	1066	689	964	665	1367	590	514	498	1681
	1-21	1167	1078	1090	990	999	1056	983	1036	1026	1141	1036	1046	1046	997	1126	406
N-концевой домен																	

A
B
C
D

Фиг. 17a

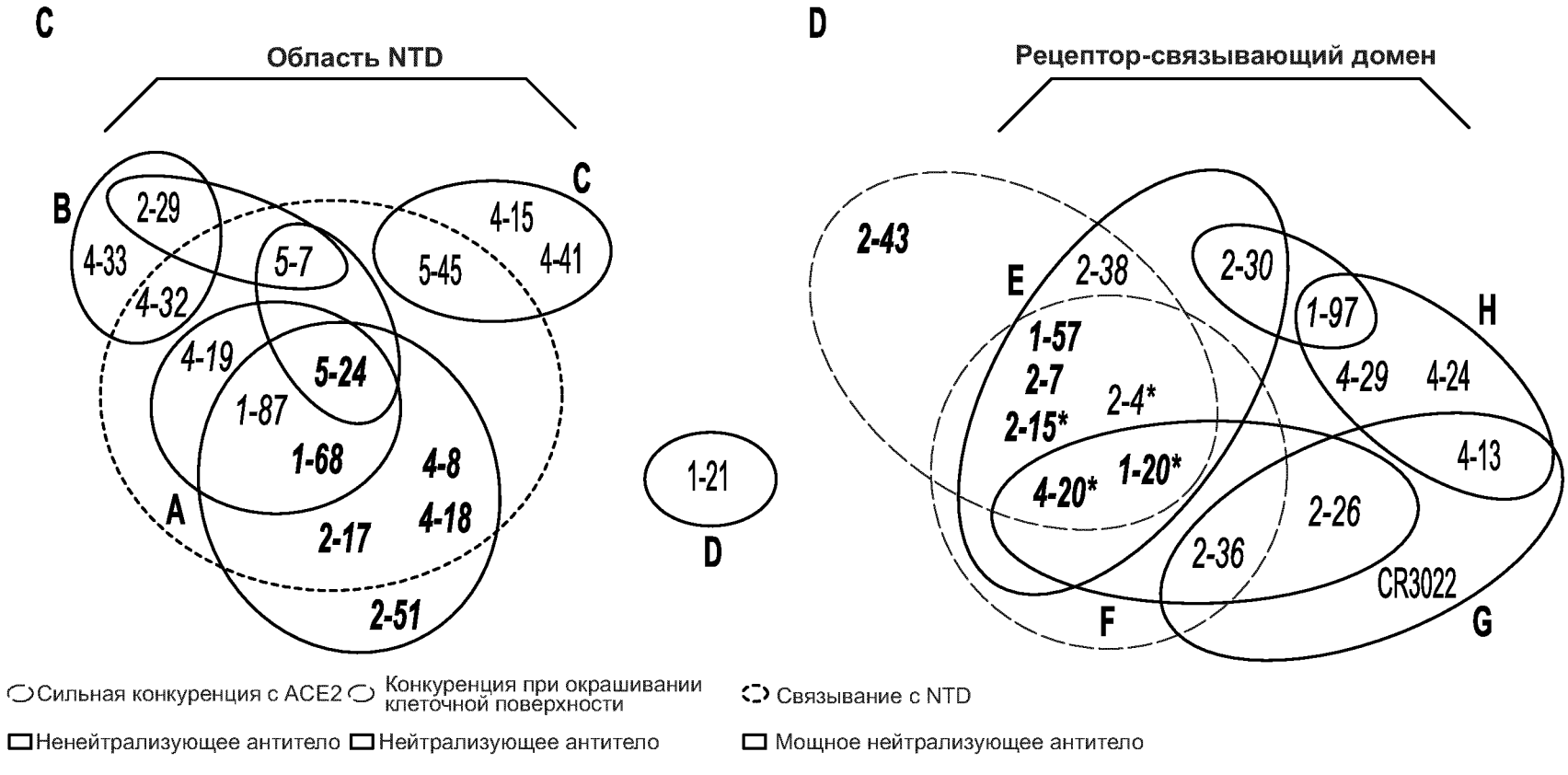
B **Связывающиеся с RBD**

Отсутствие конкуренции — Конкуренция (за связывание)

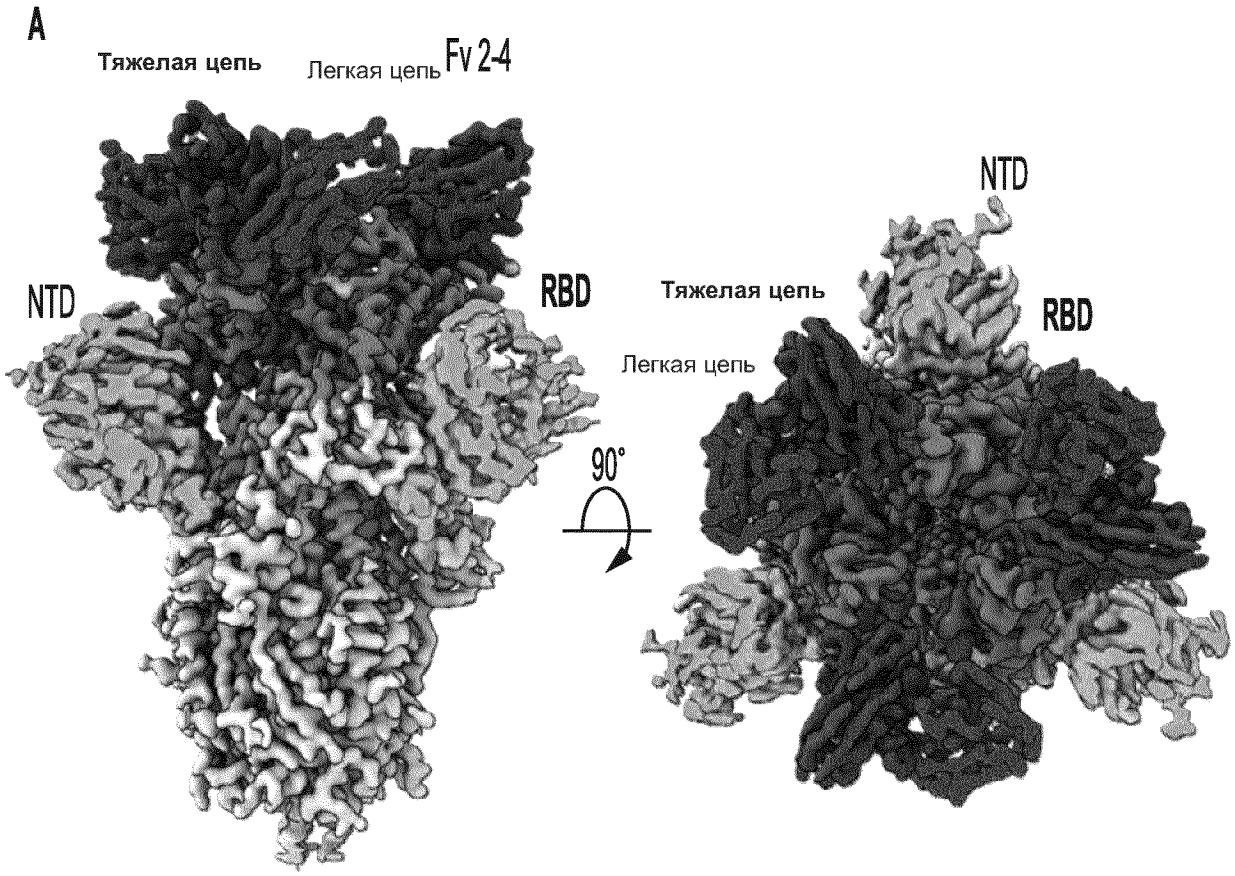
Площадь под кривой		Конкурирующие антитела														
		2-15	2-4	1-57	2-38	2-30	2-7	1-20	4-20	2-36	2-26	CR30 22	1-97	4-29	4-24	4-13
Биотинилированные антитела	2-15	104	256	142	613	671	408	190	248	1016	1078	1063	1046	897	1066	975
	2-4	54	86	76	337	458	568	79	151	1182	1124	1017	1179	971	1188	1099
	1-57	92	244	124	627	673	336	128	223	1123	963	961	906	968	950	957
	2-38	114	101	89	137	236	122	88	108	1326	754	753	619	1474	1839	1596
	2-30	116	170	111	399	190	1096	97	141	819	585	939	169	1079	1134	1144
	2-7	65	598	72	407	1002	87	76	1319	936	1256	966	1172	696	909	950
	1-20	215	321	242	846	541	816	178	318	320	598	1220	983	932	938	914
	4-20	127	208	151	468	272	834	134	191	157	519	1327	951	811	958	796
	2-36	855	773	857	776	965	962	179	244	221	576	529	906	794	942	902
	2-26	1687	1543	1080	905	805	961	236	320	271	308	325	742	441	675	396
	CR30 22	986	945	1140	718	988	912	1198	847	147	332	206	552	444	657	173
	1-97	976	1039	974	975	873	1072	960	965	1006	656	803	169	359	289	162
	4-29	870	995	1024	1051	873	906	665	880	724	518	651	179	213	236	102
	4-24	983	1149	942	941	1001	847	742	767	892	551	723	108	191	150	95
	4-13	978	1043	996	978	907	960	972	969	961	903	856	465	584	532	296
Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2/АПФ2)		161	325	219	840	584	145	101	101	136	518	983	843	906	871	1076
Калибратор RBD		-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+

E — F — G — H

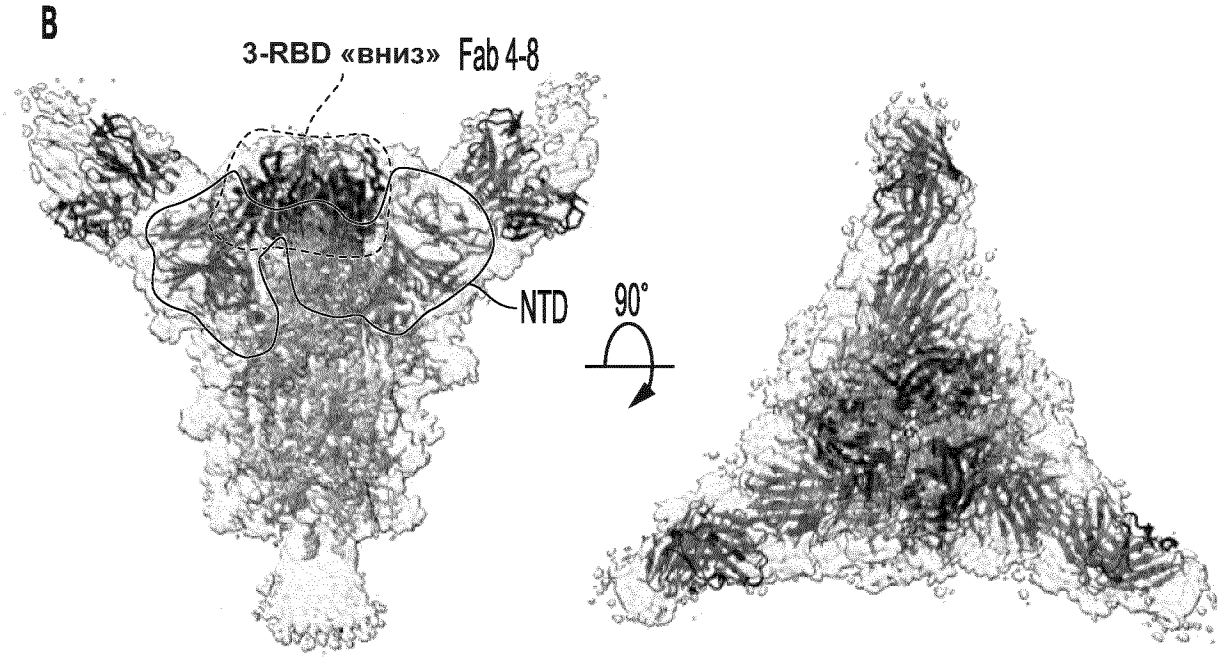
Фиг. 17b


C
Область NTD
B
C
A
2-29
4-33
4-32
5-7
4-15
5-45
4-41
4-19
5-24
1-87
1-68
4-8
4-18
2-17
2-51
1-21
D
D
Рецептор-связывающий домен
2-43
E
2-38
2-30
1-97
H
1-57
2-7
2-15*
2-4*
4-29
4-24
4-20*
1-20*
4-13
2-26
2-36
CR3022
F
G
Сильная конкуренция с ACE2
Конкуренция при окрашивании клеточной поверхности
Связывание с NTD
Ненейтрализующее антитело
Нейтрализующее антитело
Мощное нейтрализующее антитело
* Связывание, нокаутированное L455R, A475R и G502R

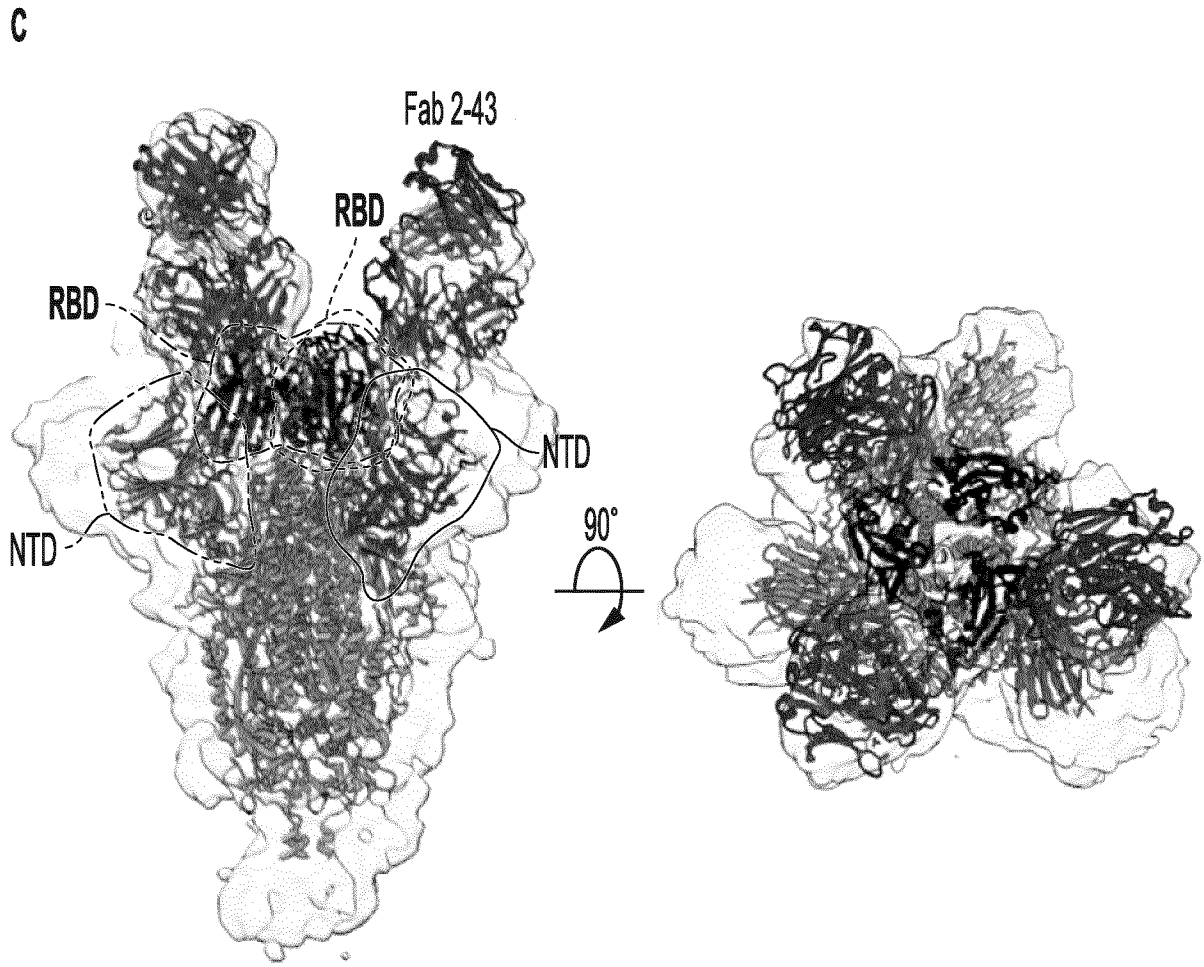
Фиг. 17c-d


A
Тяжелая цепь
Легкая цепь
Fv 2-4
NTD
RBD
90°
NTD
Тяжелая цепь
RBD
Легкая цепь

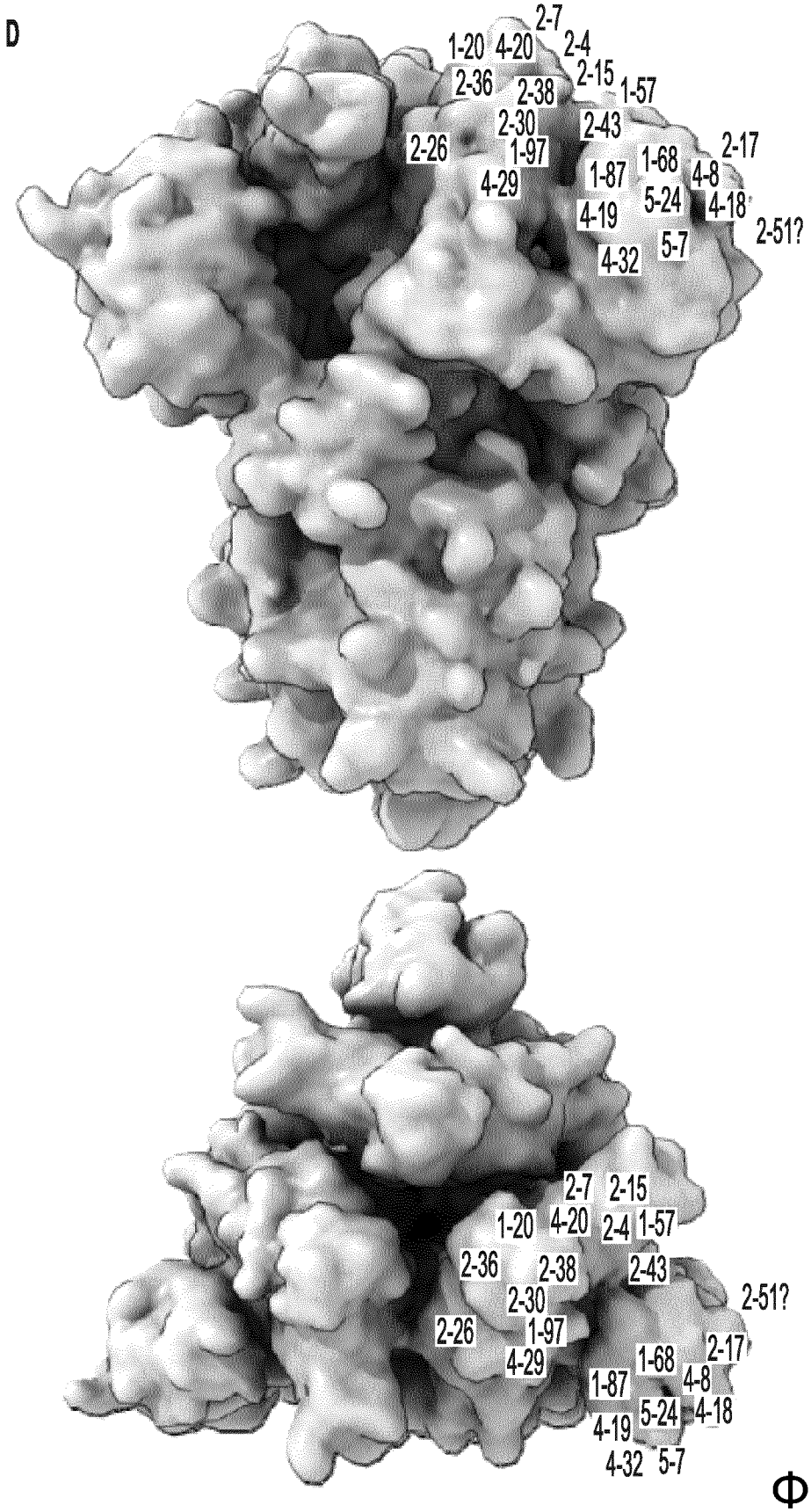
Фиг. 18a



Фиг. 18b



Фиг. 18c


D
2-7
1-20
4-20
2-4
2-15
2-36
2-38
1-57
2-30
2-43
2-26
1-97
2-17
1-68
1-87
4-8
4-29
5-24
4-18
4-19
2-51?
5-7
4-32
2-7
2-15
1-20
4-20
2-4
1-57
2-36
2-38
2-43
2-51?
2-30
2-26
1-97
2-17
4-29
1-68
4-8
1-87
5-24
4-18
4-19
4-32
5-7

Фиг. 18d

Информация о пациентах

Пациент	Возраст	Пол и раса	Дней от появления симптомов до:	Биомаркер	Осложнения	Результат
1	57	Женский, испано говорящий	Госпитализации: 7 МВ: 12 Выделение Ab: 18	вчСРБ = 208 мг/л СОЭ = 58 мм/час ИЛ-6 = 23 пг/мл Ферритин = 766 нг/мл D-димер = 3,4 мкг/мл ФЭЕ	ОРДС	Выписана на 30 день
2	71	Женский, испано говорящий	Госпитализации: 20 МВ: 20 Выделение Ab: 29	вчСРБ = 33 мг/л СОЭ > 130 мм/час ИЛ-6 = 13 пг/мл Ферритин = 425 нг/мл D-димер = 5,7мкг/мл ФЭЕ	ОРДС ИВЛ-ассоциированная пневмония	Выписана на 45 день
3	61	Мужской, белый	Госпитализации: 10 МВ: 10 Выделение Ab: 21	вчСРБ = 51 мг/л СОЭ = 57 мм/час ИЛ-6 > 315 пг/мл Ферритин = 3238 нг/мл D-димер = 7,4мкг/мл ФЭЕ	ОРДС Острая почечная недостаточность (ОПН) (гемодиализ) Сепсис	Смерть на 28 день
4	51	Мужской, чернокожий	Госпитализации: 7 МВ: 10 Выделение Ab: 25		ОРДС Острая почечная недостаточность (ОПН) (без гемодиализа) ИВЛ-ассоциированная пневмония	Выписан на 51 день
5	50	Мужской, белый	Госпитализации: 5 МВ: 7 Выделение Ab: 32		ОРДС Нейропатия	Выписан на 27 день

Аббревиатура: Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
Механическая вентиляция (МВ)
Высокочувствительный С-реактивный белок, (вчСРБ) ULN>10 mg/L;
Верхняя граница нормы (ВГН), ULN>10 мг/л
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ULN=20 мм/ч
Интерлейкин-6, ULN=5 пг/мл;
Ферритин, ULN=150 нг/мл;
D-димер, (определенный) количественно ULN=0,8мкг/мл
Фибриноген-эквивалентная единица, FEU/mL, ФЭЕ/мл

Фиг. 19

Сводная таблица скрининга mAb

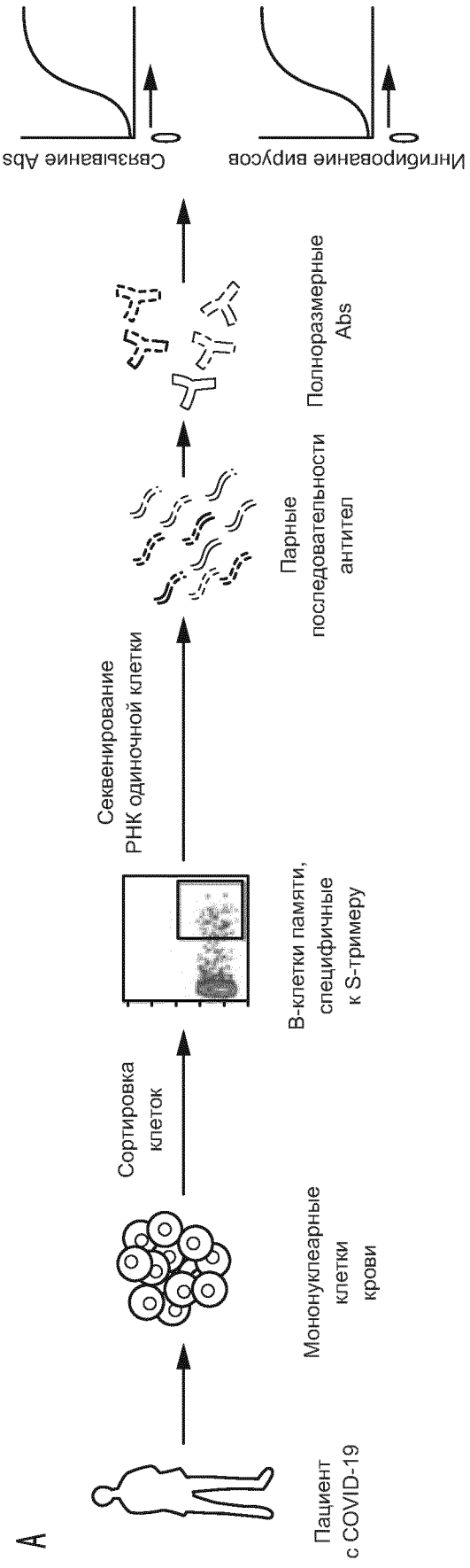
	Антитела	Связывающие антитела			Нейтрализующие антитела	
		S-тример	RBD	не-RBD	Псевдовирус	Живой вирус
Всего	252	121	38	83	61	41
Пациент 1	100	45	19	26	19	11
Пациент 2	54	29	12	17	18	18
Пациент 3	6	2	0	2	3	0
Пациент 4	44	32	7	25	14	6
Пациент 5	48	13	0	13	7	6

Фиг. 20

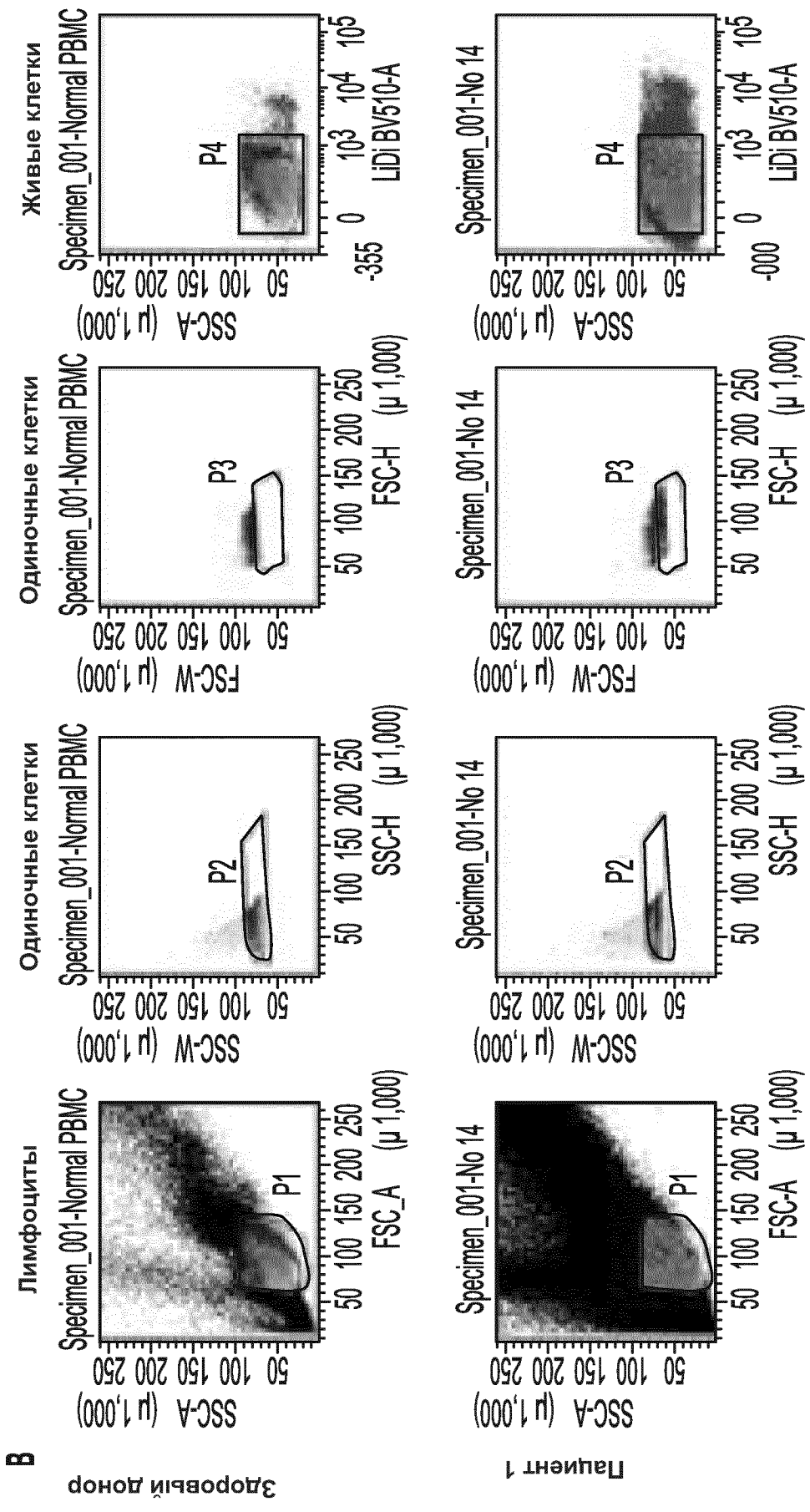
Совокупность данных крио-ЭМ, уточнение и валидация статистических данных.

	Белок шипа SARS-CoV-2 с Fab 2-4 (EMDB-22156) (PDB 6XEY)	Белок шипа SARS-CoV-2 RBD в положении «вверх» с Fab 4-8 EMDB-22158	Белок шипа SARS-CoV-2 RBD в положении «вверх» с Fab 4-8 EMDB-22159	Белок шипа SARS-CoV-2 с Fab 2-43 EMDB-22157
Сбор и обработка данных				
Увеличение	81,000	81,000	81,000	81,000
Напряжение (кВ)	300	300	300	300
Электронное экспонирование (e–/Å2)	51.30	51.30	51.30	53.43
Диапазон дефокусировки (мкм)	-0.4 to -3.5	-0.4 to -3.5	-0.4 to -3.5	-0.4 to -3.5
Размер пикселя (Å)	1.058	1.058	1.058	1.058
Наложенная симметрия	C3	C1	C3	C1
Исходные изображения частиц (кол-во)	556,983	256,848	256,848	709,052
Конечные изображения частиц (Кол-во)	83,927	105,278	47,555	18,885
Разрешение карты (Å)	3.25	4.0	3.9	7.8
Порог FSC	0.143	0.143	0.143	0.143
Диапазон разрешения карты (Å)	406.3-3.25	406.3-4.0	406.3-3.9	406.3-7.8
Настройка				
Используемая исходная модель (код PDB)	6VSB			
Разрешение модели (Å)	3.7			
Порог FSC	0.5			
Диапазон разрешения модели (Å)	406.3-3.25			
Повышающий резкость карты B-фактор (Å2)	-97.5			
Состав модели				
Неводородные атомы	28,672			
Белковые остатки	3785			
Лиганды	63			
B-факторы (Å2)				
Белок	60.89			
Лиганд	50.00			
Среднеквадратичное отклонение				
Длины связей (Å)	0.012			
Углы связей (°)	1.879			
Проверка				
Оценка MolProbity	1.05			
Индекс перекрывания	0.16			
«Плохие» ротамеры (%)	0.25			
карта Рамачандрана				
В предпочитаемой области (%)	92.09			
Разрешенные (%)	7.77			
Запрещенные (%)	0.13			

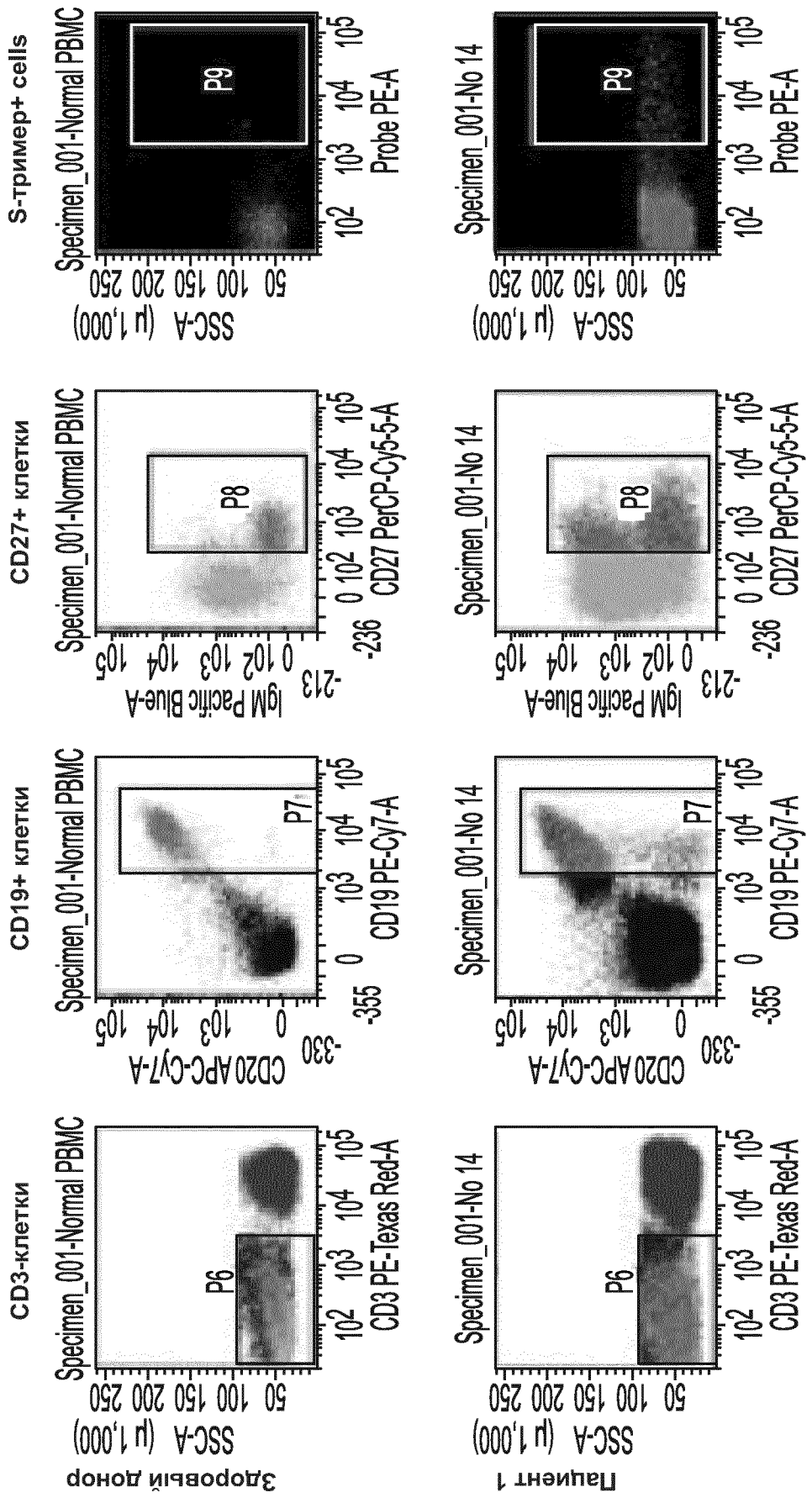
Фиг. 21


A
Пациент с COVID-19
Мононуклеарные клетки крови
Сортировка клеток
В-клетки памяти, специфичные к S-тримеру
Секвенирование РНК одиночной клетки
Парные последовательности антител
Полноразмерные Abs
Нейтрализация вирусов
Связывание Abs
0
0

Фиг. 22a

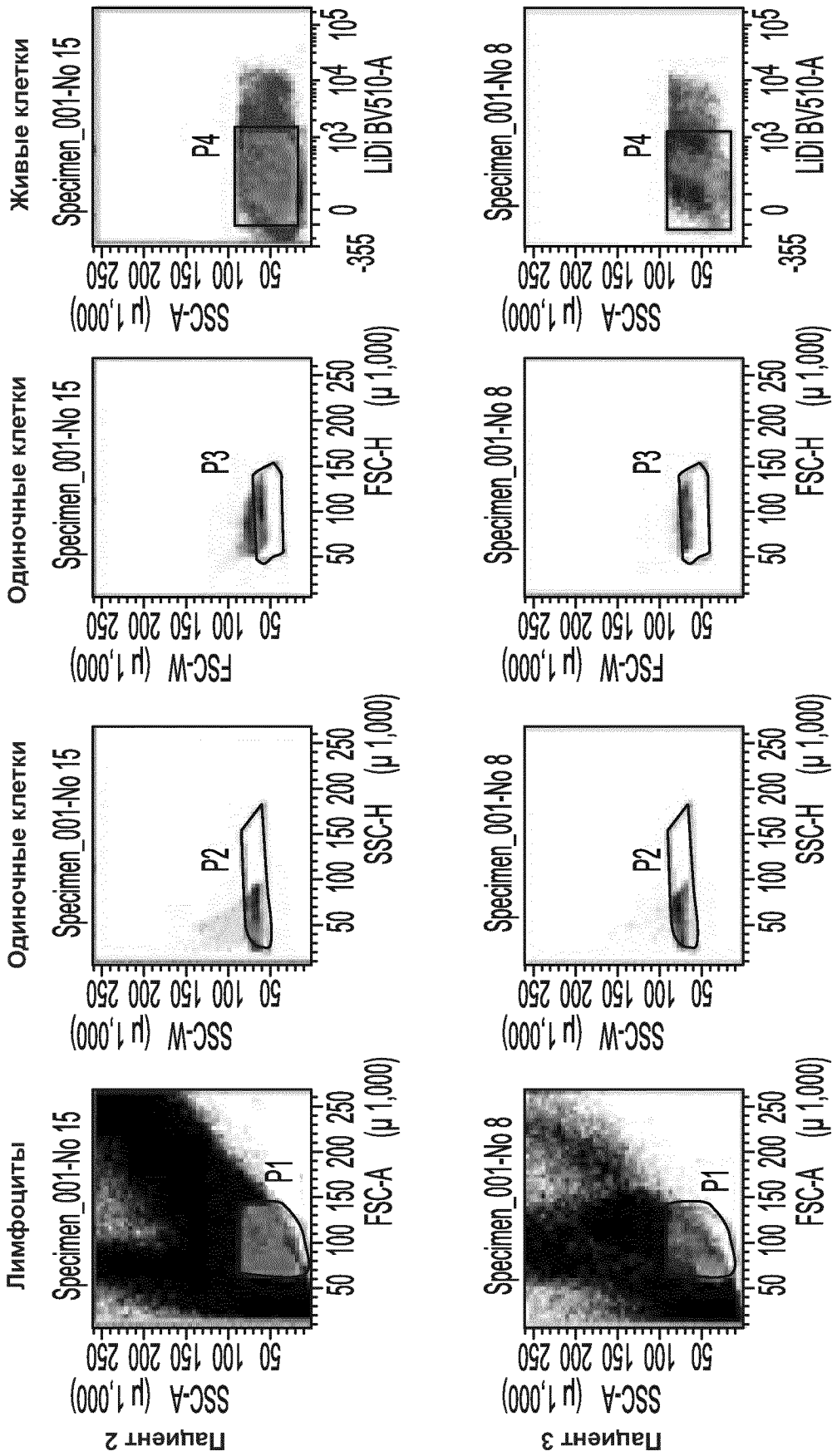

B
Здоровый донор
Пациент 1
Лимфоциты
Одиночные клетки
Одиночные клетки
Живые клетки
Specimen_001-Normal PBMC
Specimen_001-No 14
P1
P2
P3
P4
SSC-A (μ 1,000)
FSC_A (μ 1,000)
SSC-W (μ 1,000)
SSC-H (μ 1,000)
FSC-W (μ 1,000)
FSC-H (μ 1,000)
LiDi BV510-A
50 100 150 200 250
0 10^3 10^4 10^5
-355
-000

Фиг. 22b



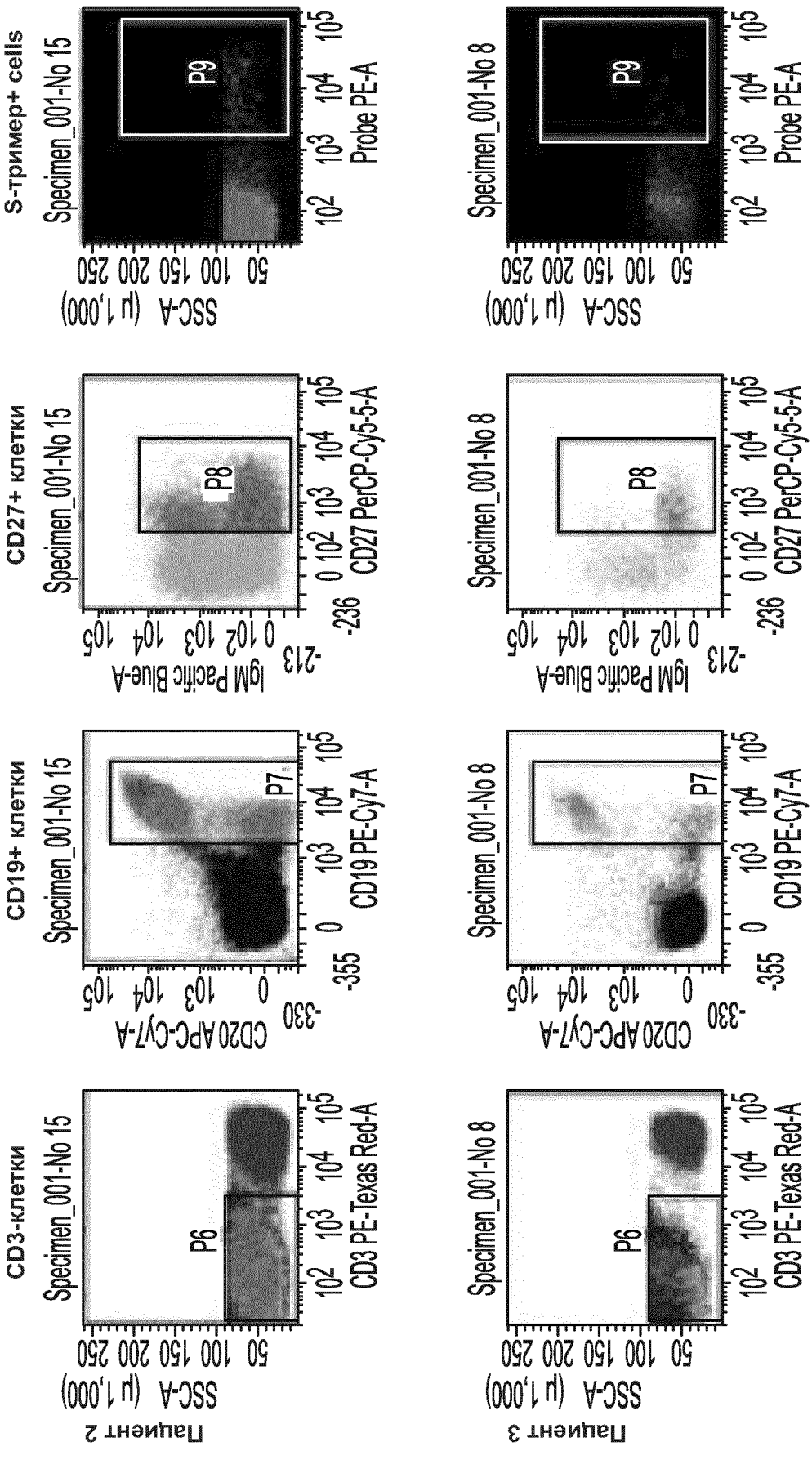
Фиг. 22b

продолжение



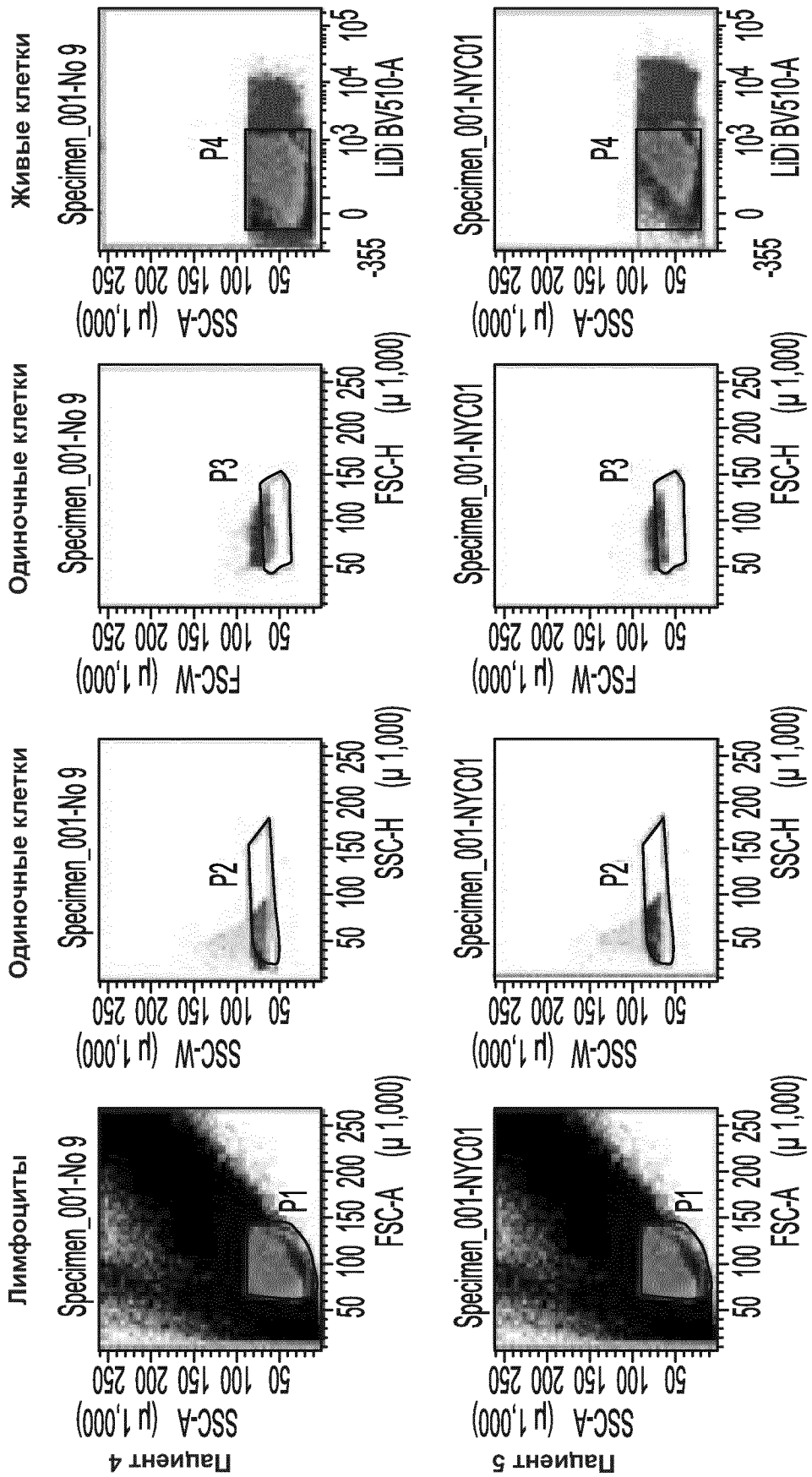
Фиг. 22b

продолжение



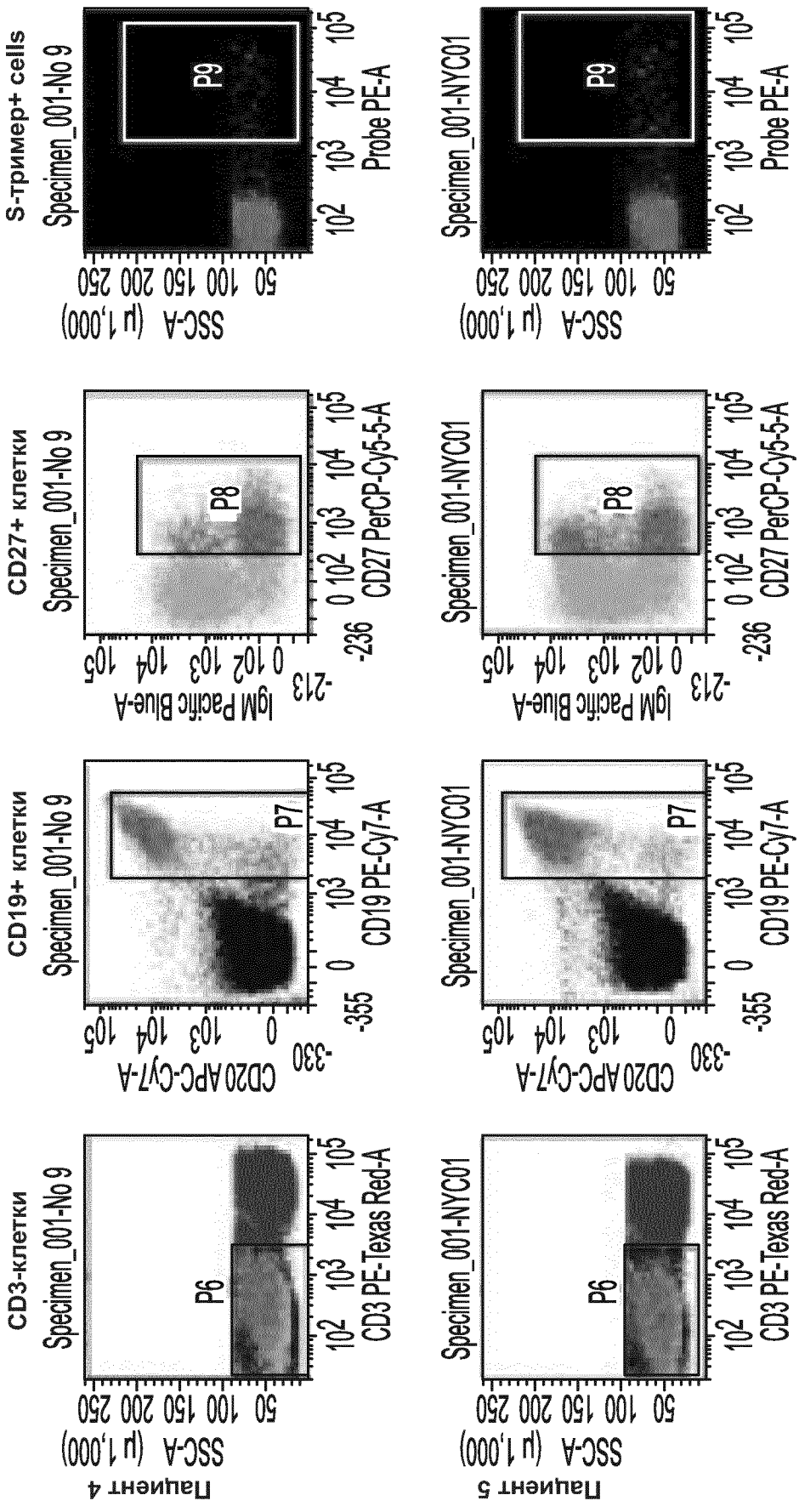
Фиг. 22b

продолжение



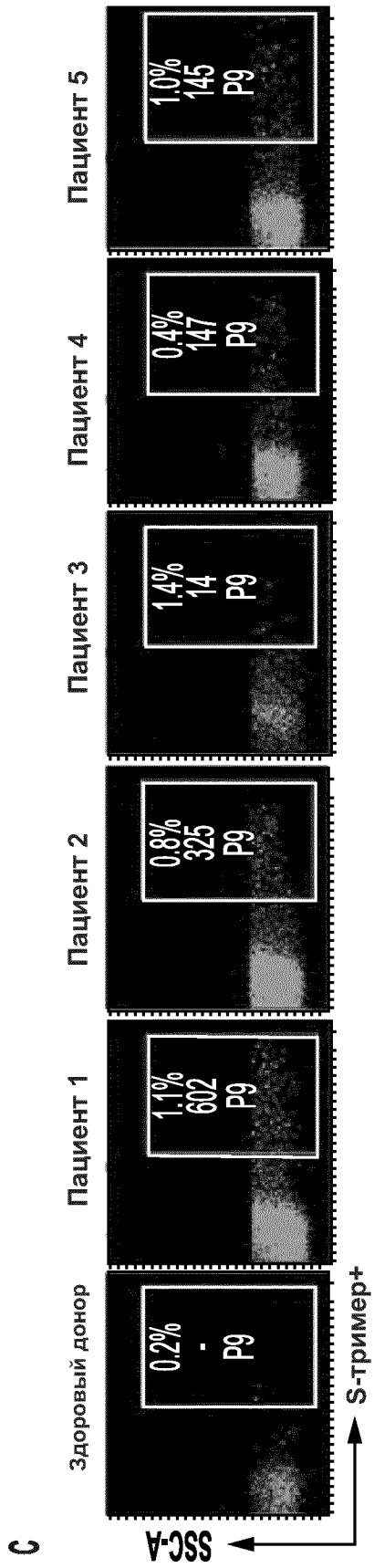
Фиг. 22b

продолжение

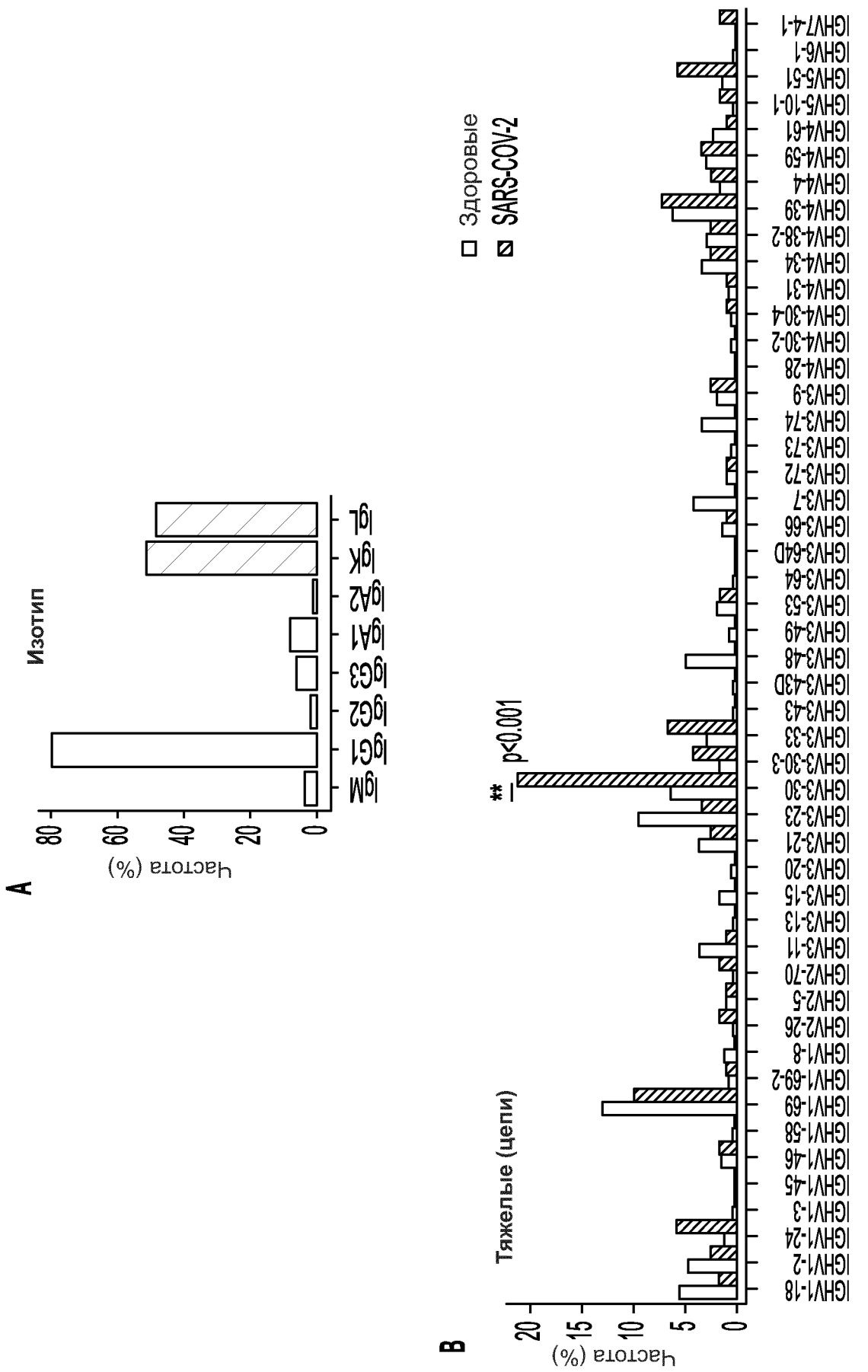


Фиг. 22b

продолжение


C
SSC-A
S-тример+
Здоровый донор
0.2%
-
P9
Пациент 1
1.1%
602
P9
Пациент 2
0.8%
325
P9
Пациент 3
1.4%
14
P9
Пациент 4
0.4%
147
P9
Пациент 5
1.0%
145
P9

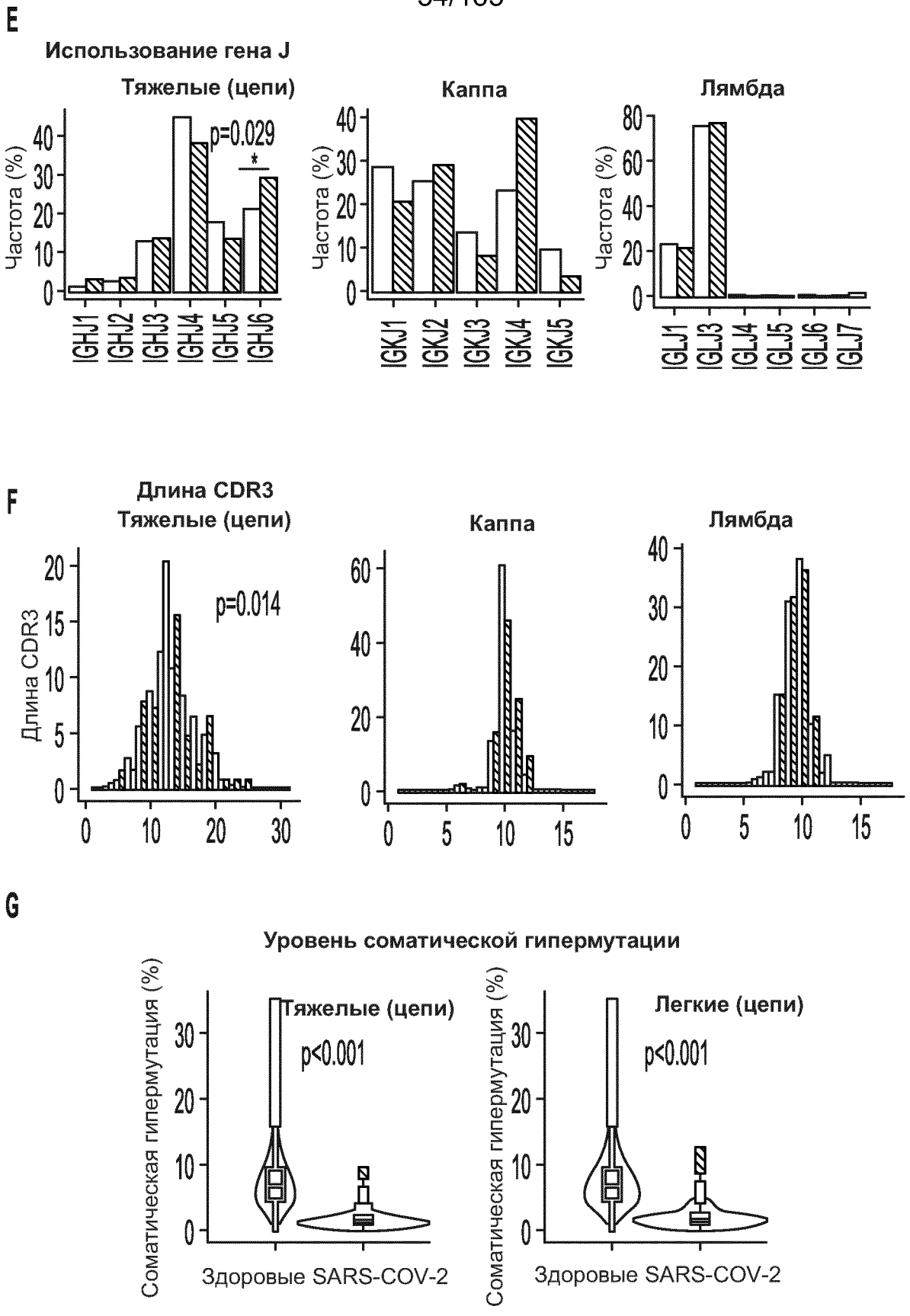
Фиг. 22c


A
Изотип
Частота (%)
0
20
40
60
80
IgM
IgG1
IgG2
IgG3
IgA1
IgA2
IgK
IgL
B
Тяжелые (цепи)
Частота (%)
0
5
10
15
20
Здоровые
SARS-COV-2
** p<0.001
IGHV1-18
IGHV1-2
IGHV1-24
IGHV1-3
IGHV1-45
IGHV1-46
IGHV1-58
IGHV1-69
IGHV1-69-2
IGHV1-8
IGHV2-26
IGHV2-5
IGHV2-70
IGHV3-11
IGHV3-13
IGHV3-15
IGHV3-20
IGHV3-21
IGHV3-23
IGHV3-30
IGHV3-30-3
IGHV3-33
IGHV3-43
IGHV3-43D
IGHV3-48
IGHV3-49
IGHV3-53
IGHV3-64
IGHV3-64D
IGHV3-66
IGHV3-7
IGHV3-72
IGHV3-73
IGHV3-74
IGHV3-9
IGHV4-28
IGHV4-30-2
IGHV4-30-4
IGHV4-31
IGHV4-34
IGHV4-38-2
IGHV4-39
IGHV4-4
IGHV4-59
IGHV4-61
IGHV5-10-1
IGHV5-51
IGHV6-1
IGHV7-4-1

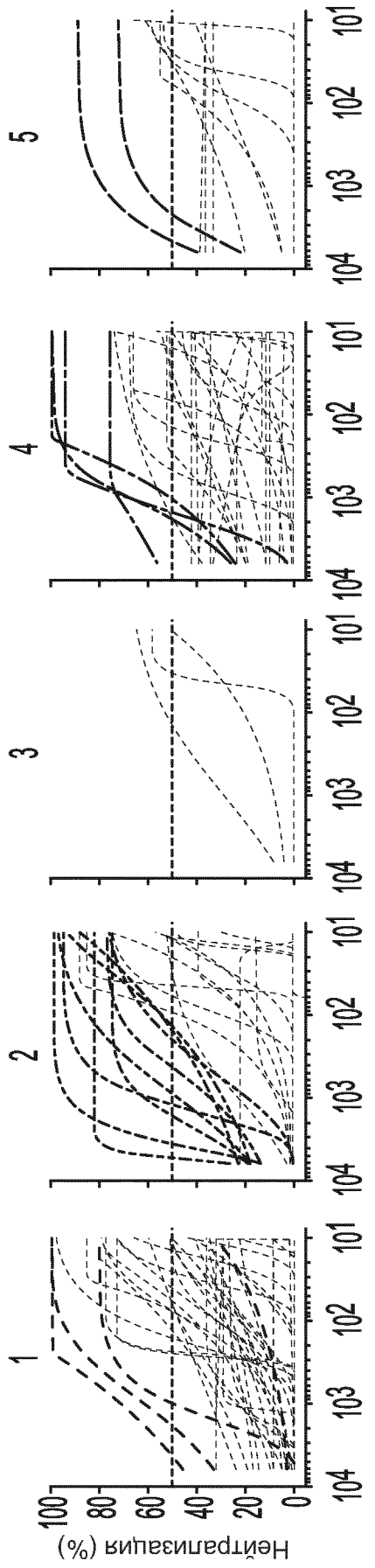
Фиг. 23a-b

C
Каппа
Частота (%)
0
5
10
15
20
*
p=0.038
Здоровые
SARS-COV-2
IGKV1-12
IGKV1-13
IGKV1-16
IGKV1-17
IGKV1-27
IGKV1-33
IGKV1-39
IGKV1-5
IGKV1-6
IGKV1-8
IGKV1-9
IGKV1D-12
IGKV1D-13
IGKV1D-16
IGKV1D-43
IGKV1D-8
IGKV2-24
IGKV2-28
IGKV2-29
IGKV2-30
IGKV2-40
IGKV2D-26
IGKV2D-29
IGKV2D-30
IGKV3-11
IGKV3-15
IGKV3-20
IGKV3D-11
IGKV3D-15
IGKV3D-20
IGKV3D-7
IGKV4-1
IGKV5-2
IGKV6-21
IGKV6D-21
D
Лямбда
Частота (%)
0
5
10
15
Здоровые
SARS-COV-2
IGLV1-36
IGLV1-40
IGLV1-44
IGLV1-47
IGLV1-51
IGLV10-54
IGLV2-11
IGLV2-14
IGLV2-18
IGLV2-23
IGLV2-8
IGLV3-1
IGLV3-10
IGLV3-12
IGLV3-16
IGLV3-19
IGLV3-21
IGLV3-22
IGLV3-25
IGLV3-27
IGLV3-9
IGLV4-3
IGLV4-60
IGLV4-69
IGLV5-37
IGLV5-39
IGLV5-45
IGLV5-52
IGLV6-57
IGLV7-43
IGLV7-46
IGLV8-61
IGLV9-49

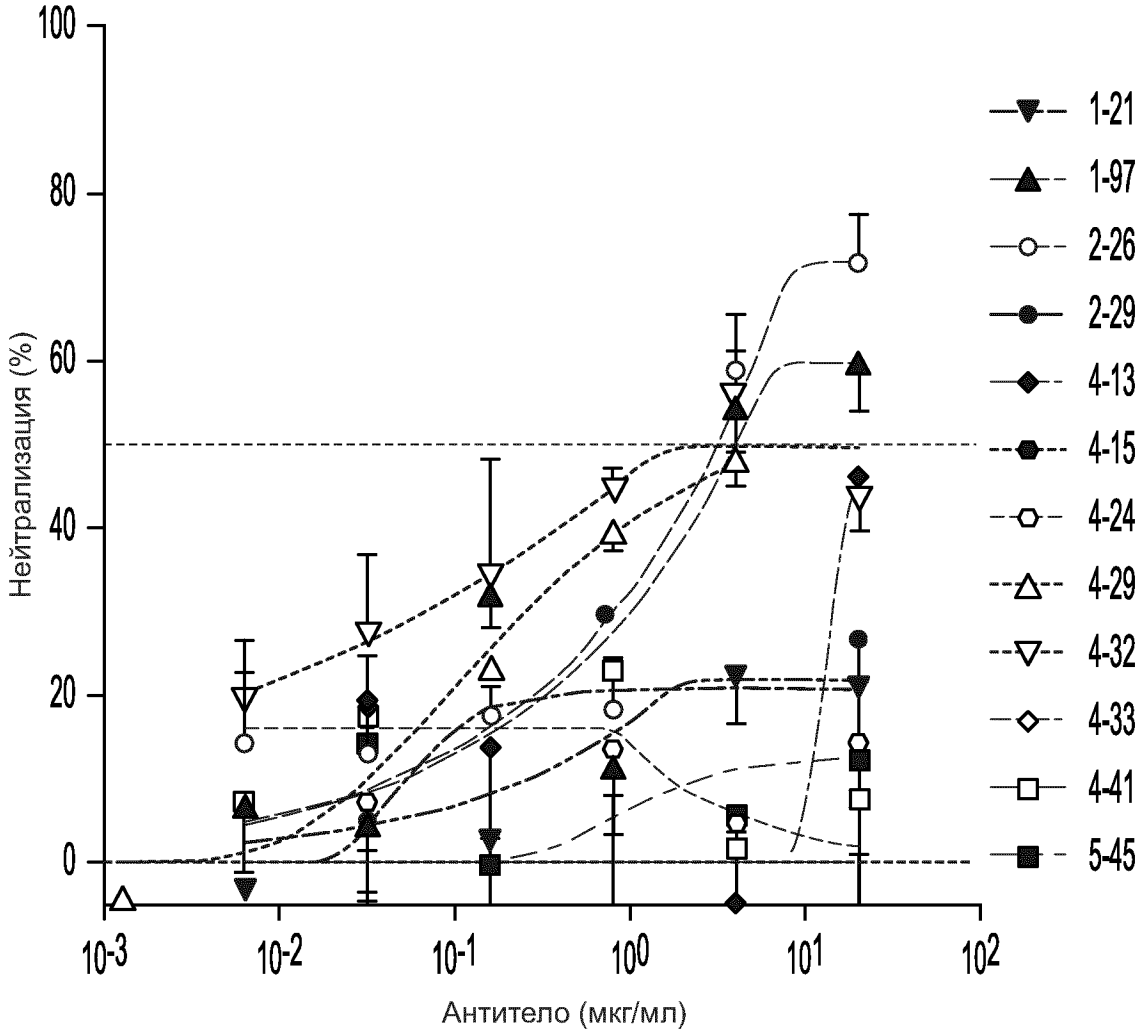
Фиг. 23c-d


E
Использование гена J
Тяжелые (цепи)
Каппа
Лямбда
Частота (%)
p=0.029
*
IGHJ1
IGHJ2
IGHJ3
IGHJ4
IGHJ5
IGHJ6
IGKJ1
IGKJ2
IGKJ3
IGKJ4
IGKJ5
IGLJ1
IGLJ3
IGLJ4
IGLJ5
IGLJ6
IGLJ7
F
Длина CDR3
Тяжелые (цепи)
Каппа
Лямбда
Длина CDR3
p=0.014
G
Уровень соматической гипермутации
Соматическая гипермутация (%)
Тяжелые (цепи)
p<0.001
Легкие (цепи)
p<0.001
Здоровые
SARS-COV-2

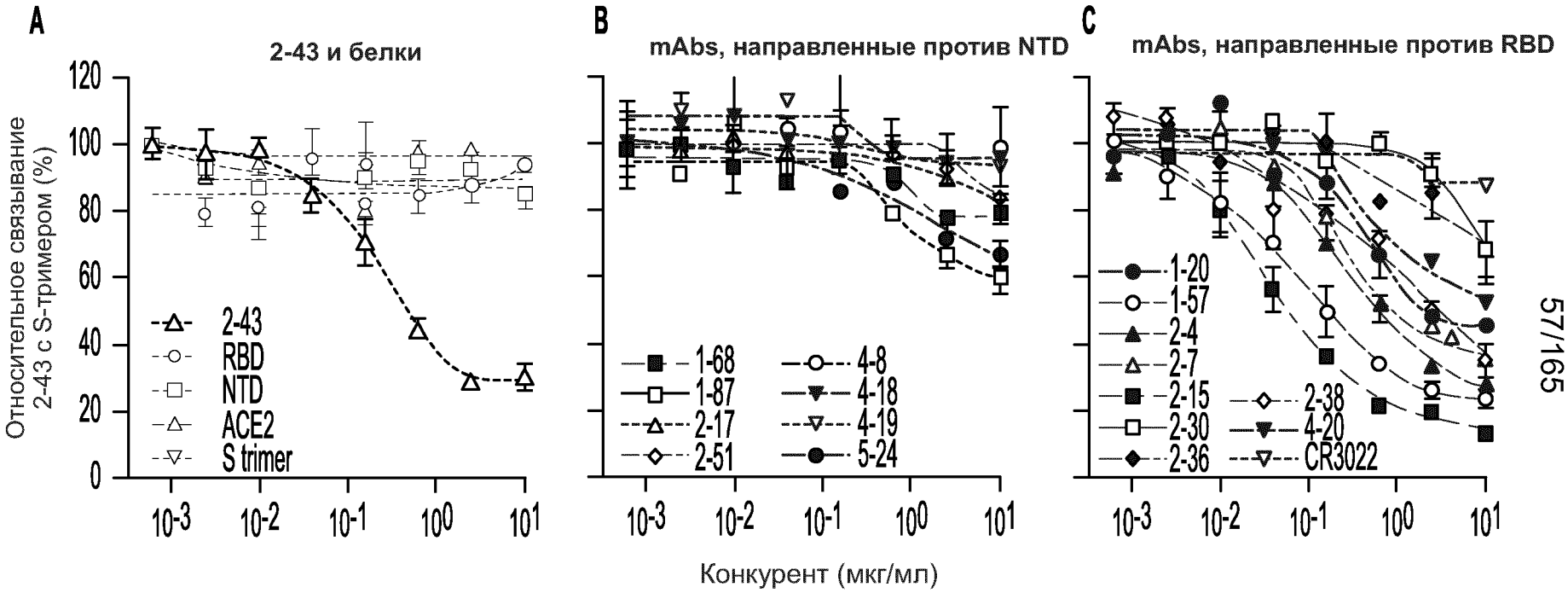
Фиг. 23e-g


Нейтрализация (%)
100
80
60
40
20
0
1
2
3
4
5
10^1
10^2
10^3
10^4
Кратность разбавления супернатанта

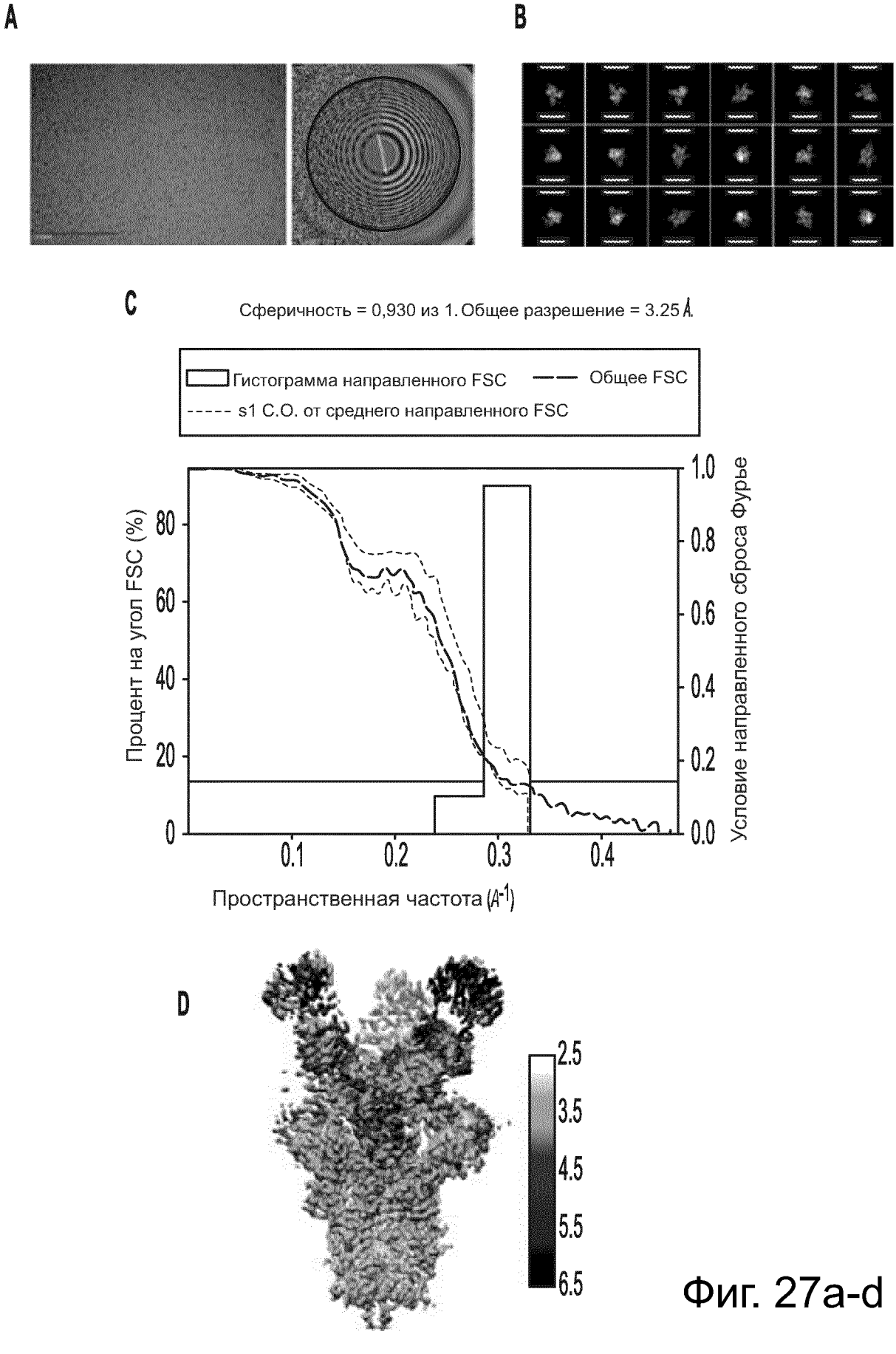
Фиг. 24


100
80
60
40
20
0
Нейтрализация (%)
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Антитело (мкг/мл)
1-21
1-97
2-26
2-29
4-13
4-15
4-24
4-29
4-32
4-33
4-41
5-45

Фиг. 25

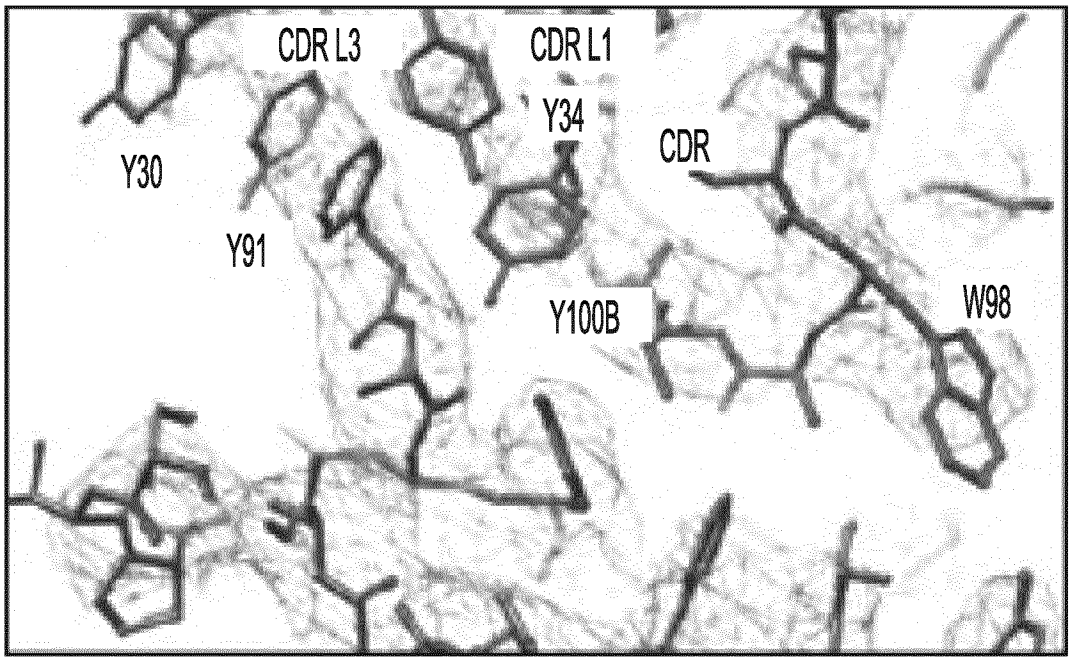

A
2-43 и белки
Относительное связывание 2-43 с S-тримером (%)
120
100
80
60
40
20
0
2-43
RBD
NTD
ACE2
S trimer
10-3
10-2
10-1
100
101
B
mAbs, направленные против NTD
1-68
1-87
2-17
2-51
4-8
4-18
4-19
5-24
Конкурент (мкг/мл)
C
mAbs, направленные против RBD
1-20
1-57
2-4
2-7
2-15
2-30
2-36
2-38
4-20
CR3022

Фиг. 26a-c

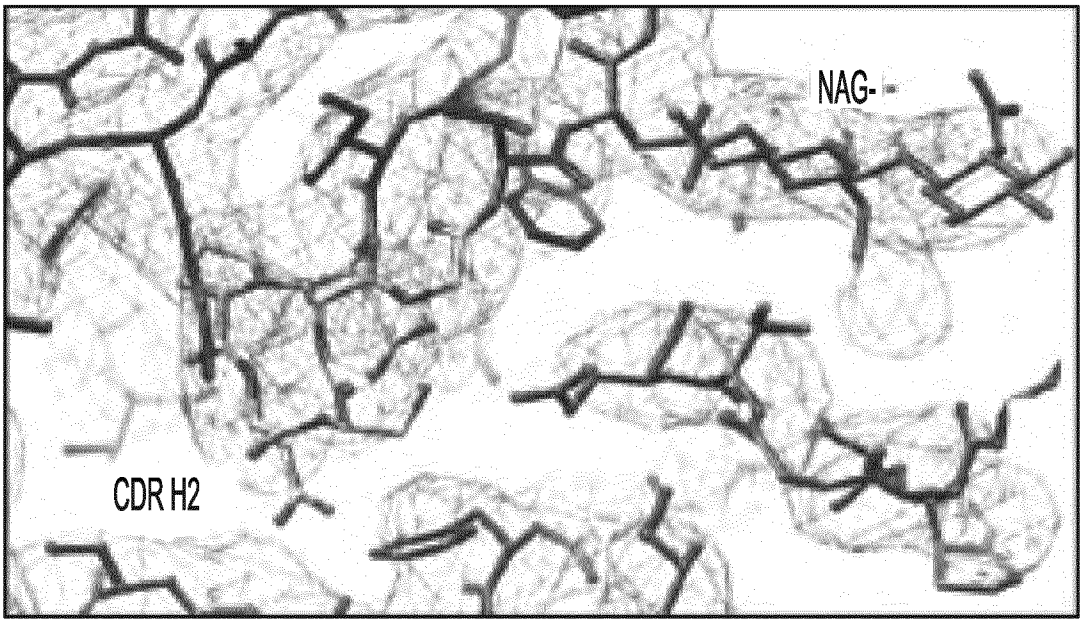

A
B
C
Сферичность = 0,930 из 1. Общее разрешение = 3.25 Å.
Гистограмма направленного FSC
Общее FSC
s1 C.O. от среднего направленного FSC
Процент на угол FSC (%)
Условие направленного сброса Фурье
Пространственная частота (Å-1)
D
2.5
3.5
4.5
5.5
6.5

Фиг. 27a-d

E

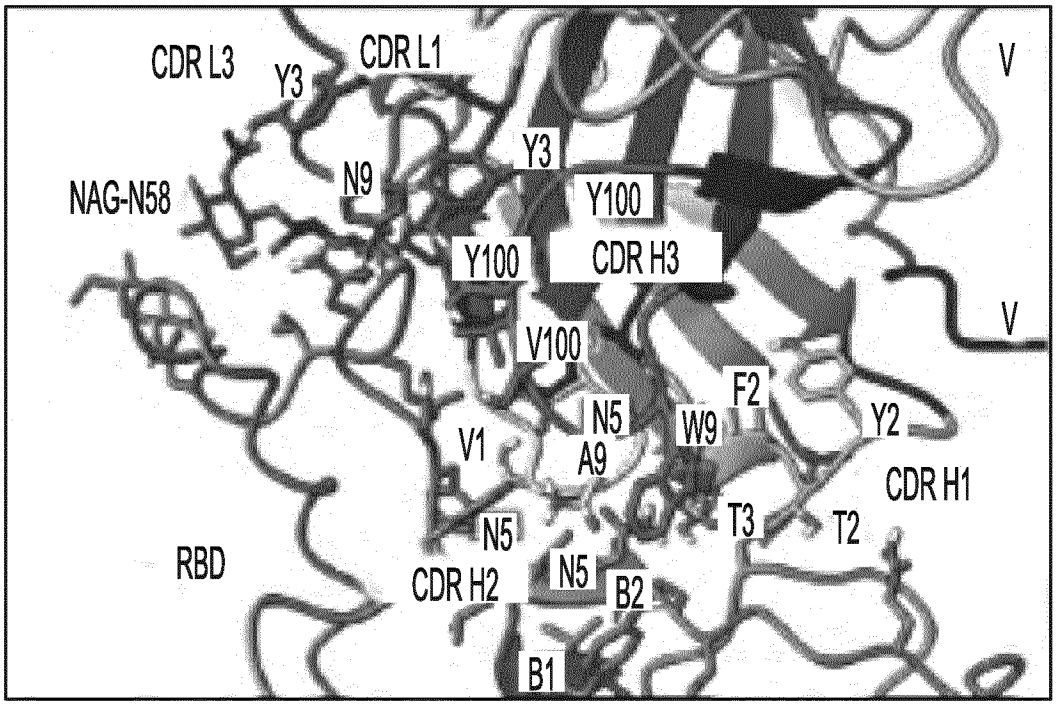


F

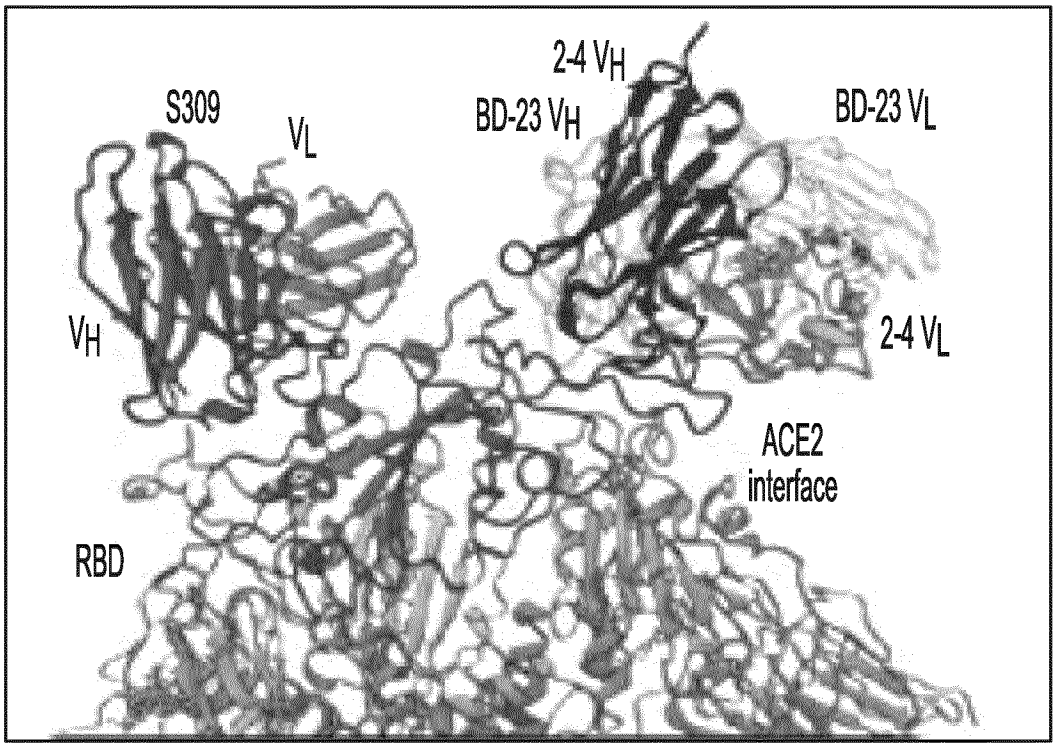


Фиг. 27e-f

A

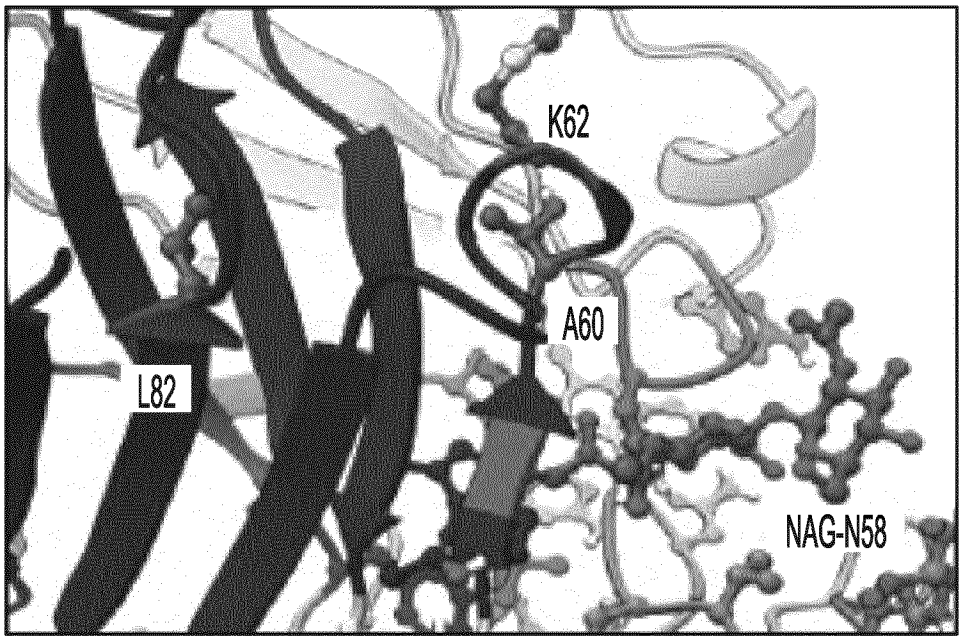

CDR L3
Y3
CDR L1
V
Y3
N9
NAG-N58
Y100
Y100
CDR H3
V
V100
F2
N5
W9
Y2
V1
A9
CDR H1
T3
T2
N5
RBD
N5
CDR H2
B2
B1

B

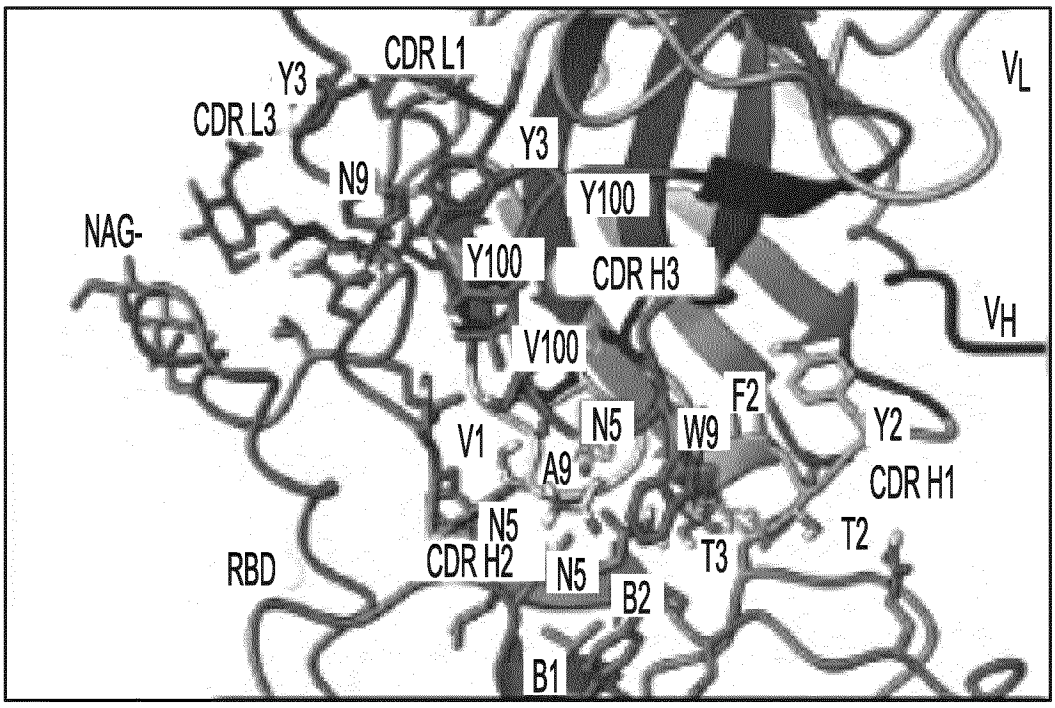

2-4 VH
S309
BD-23 VH
BD-23 VL
VL
VH
2-4 VL
ACE2
interface
RBD

Фиг. 28a-b

C


K62
A60
L82
NAG-N58

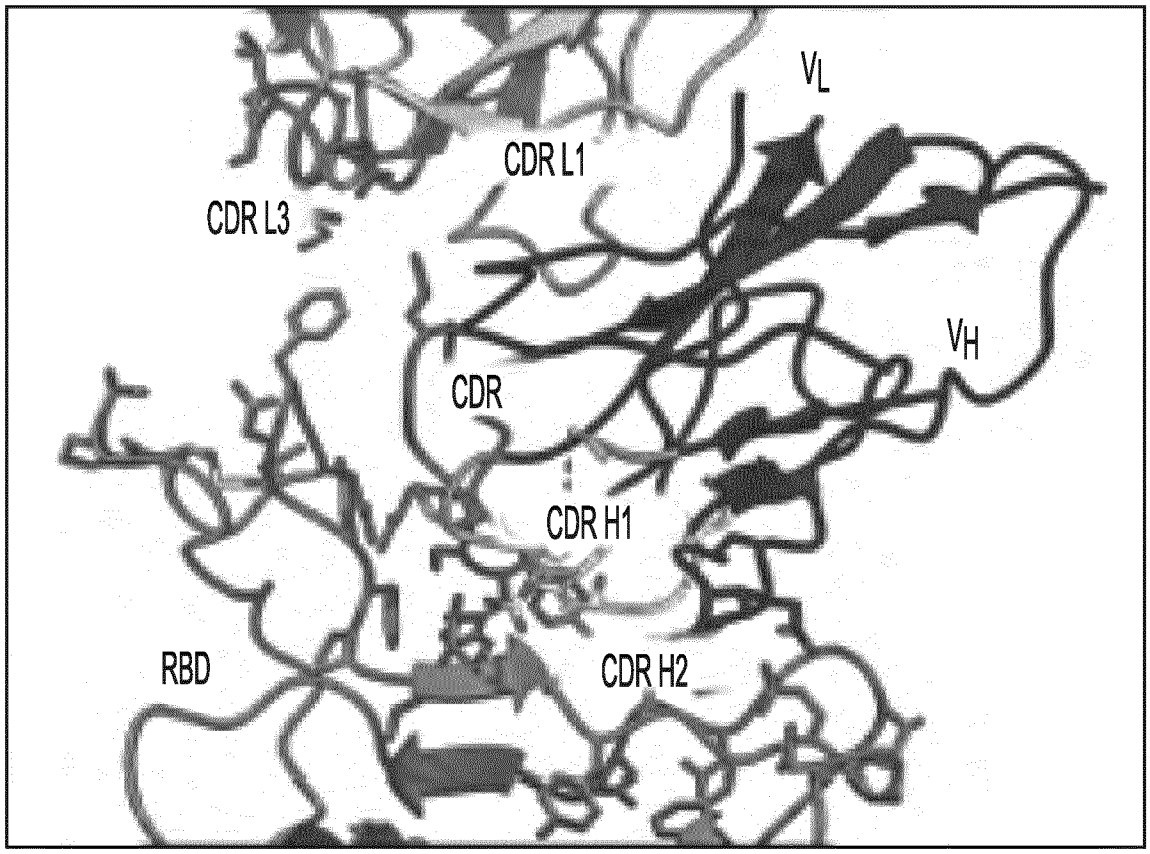
D


Антитело 2-4
CDR L1
Y3
VL
CDR L3
Y3
N9
Y100
NAG-
Y100
CDR H3
VH
V100
F2
N5
W9
Y2
V1
A9
CDR H1
N5
T2
RBD
CDR H2
N5
T3
B2
B1

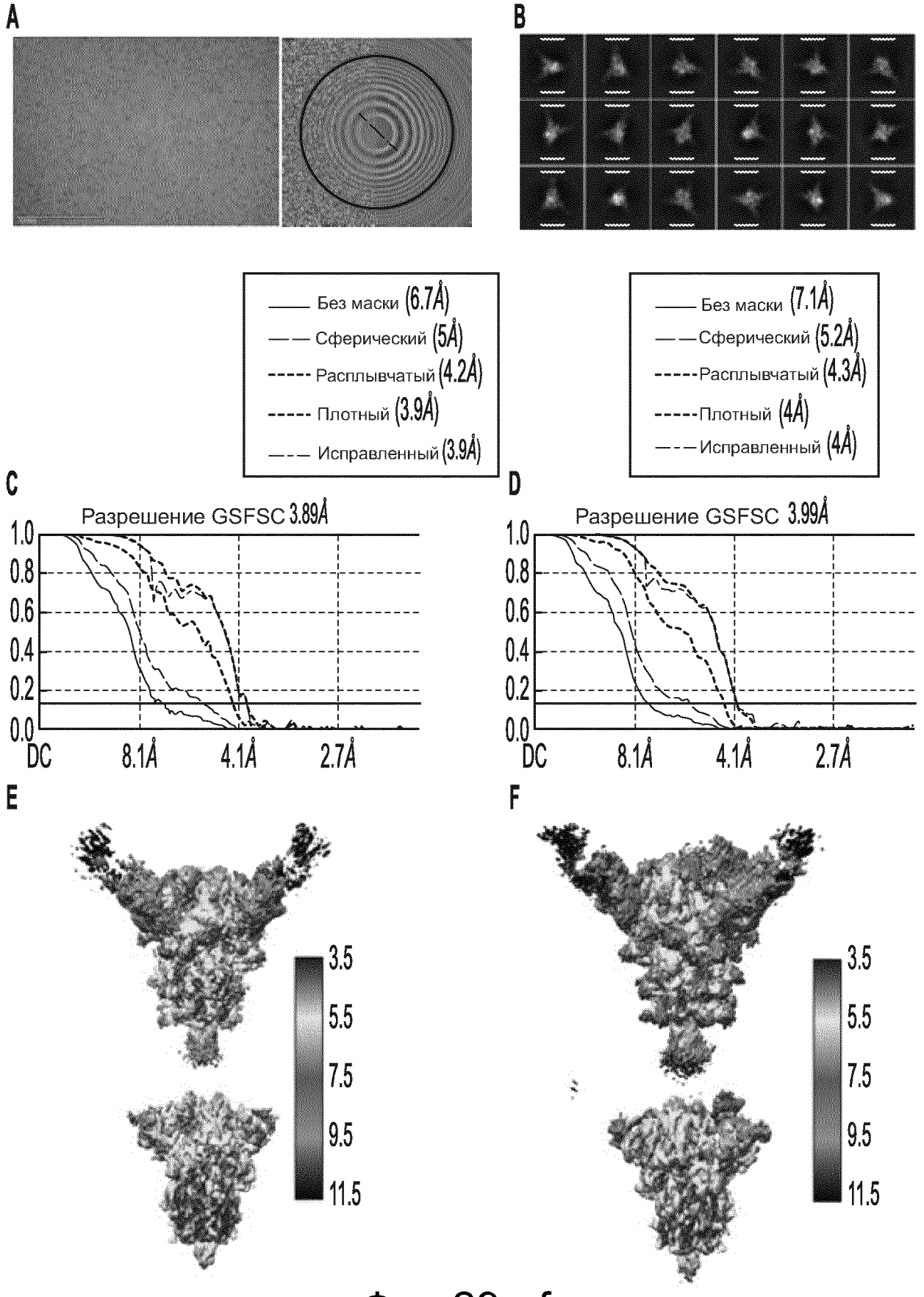
Фиг. 28c-d

E

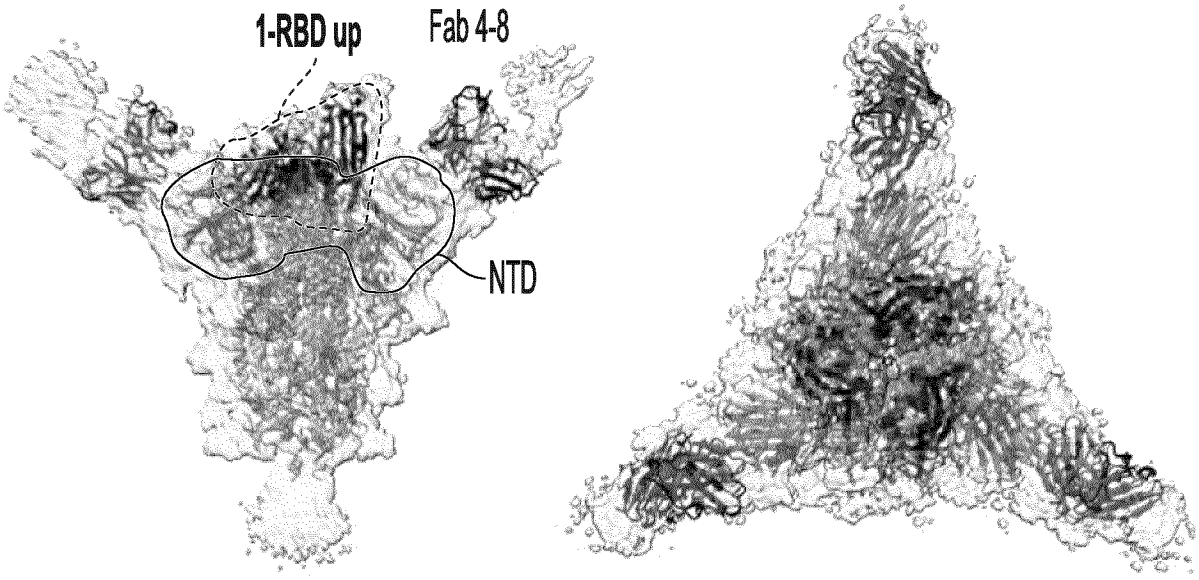
Антитело BD-23



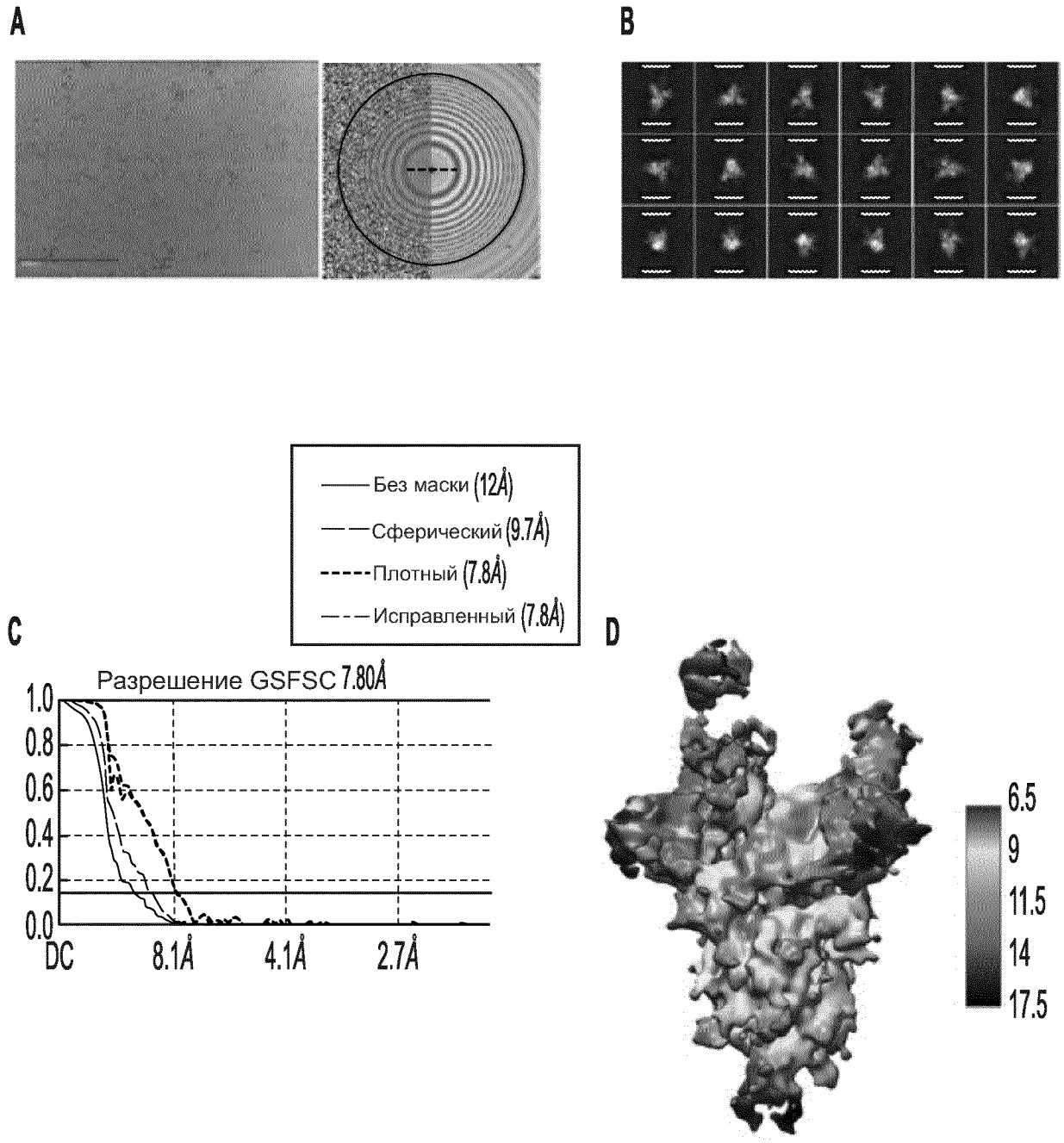
Фиг. 28e


A
B
Без маски (6.7Å)
Сферический (5Å)
Расплывчатый (4.2Å)
Плотный (3.9Å)
Исправленный (3.9Å)
Без маски (7.1Å)
Сферический (5.2Å)
Расплывчатый (4.3Å)
Плотный (4Å)
Исправленный (4Å)
C
Разрешение GSFSC 3.89Å
D
Разрешение GSFSC 3.99Å
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
DC
8.1Å
4.1Å
2.7Å
E
F
3.5
5.5
7.5
9.5
11.5

Фиг. 29a-f

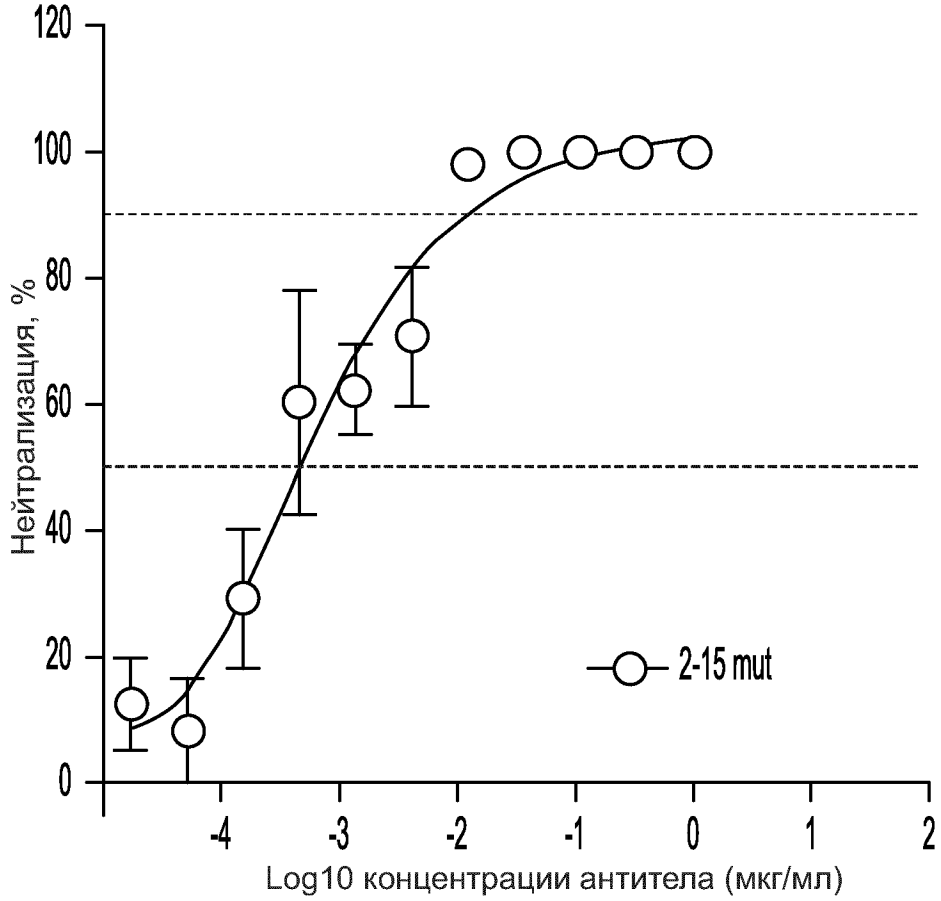


Фиг. 30


A
B
Без маски (12Å)
Сферический (9.7Å)
Плотный (7.8Å)
Исправленный (7.8Å)
C
Разрешение GSFSC 7.80Å
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
DC
8.1Å
4.1Å
2.7Å
D
6.5
9
11.5
14
17.5

Фиг. 31a-d

A

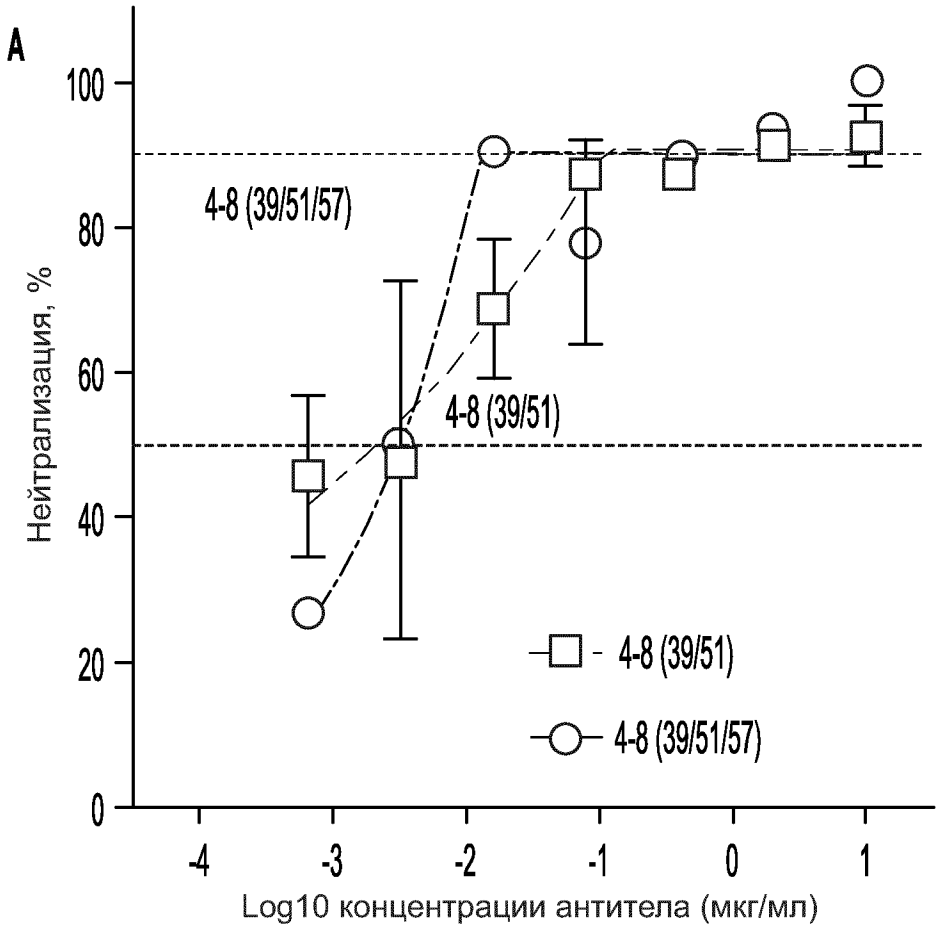


B

	Активность (мкг/мл)	
mAb	IC_{50}	IC_{90}
2-15mut	<0.00064	0.011

Фиг. 32a-b

A



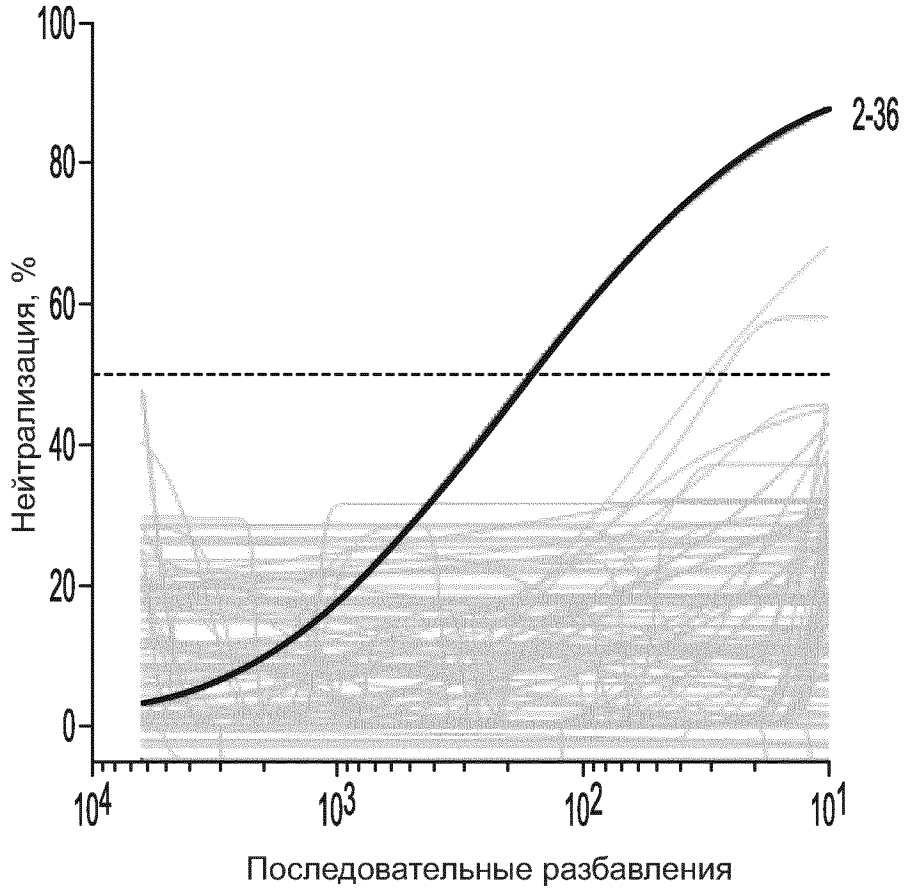
B

	Активность (мкг/мл)	
mAb	IC_{50}	IC_{90}
4-8 (39/51)	0.002	0.108
4-8 (39/51/57)	0.003	0.014

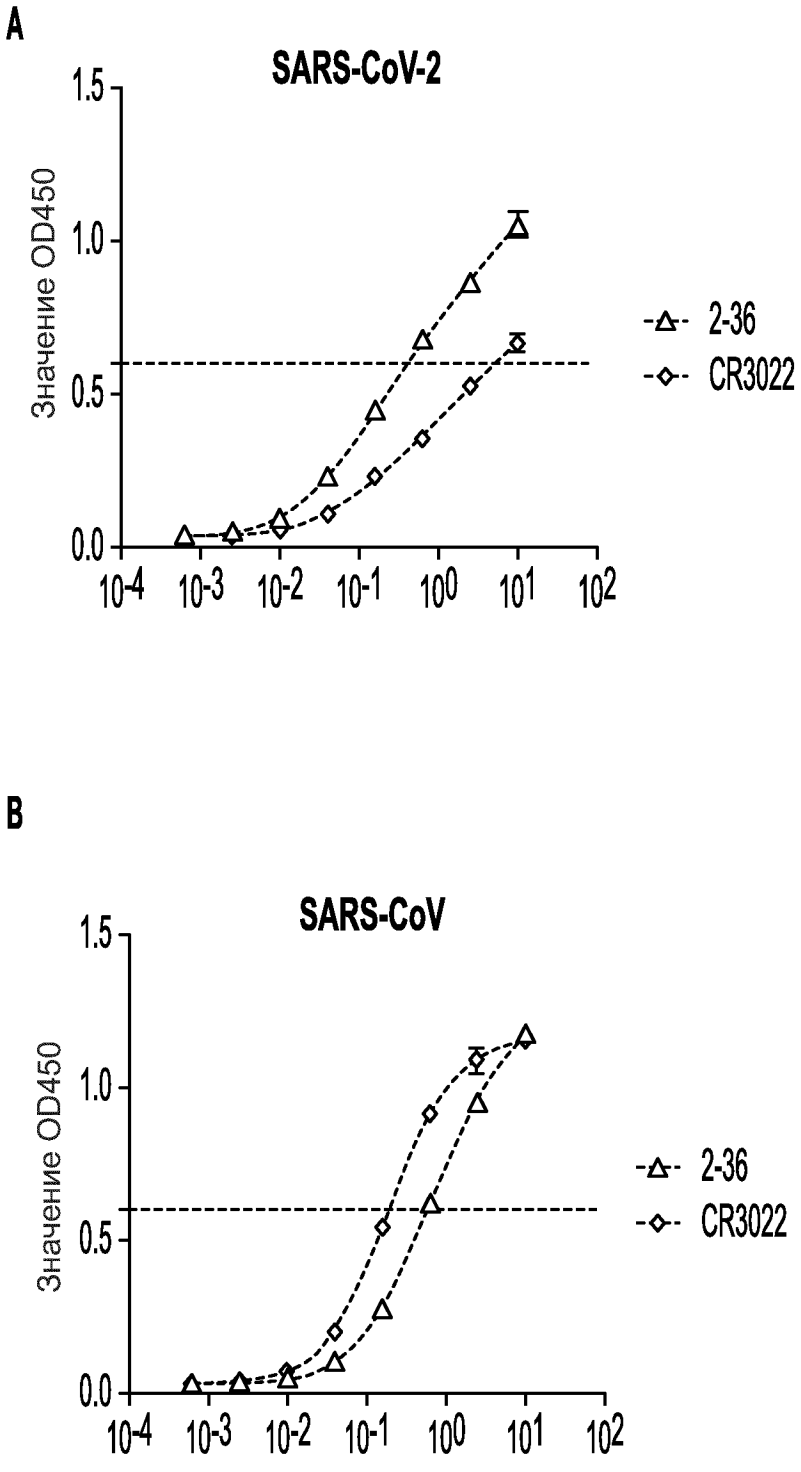
Фиг. 33a-b

	Активность (мкг/мл)	
mAb	**IC_{50}**	**IC_{90}**
2-15mut	<0.00064	0.011
4-8 (39/51)	0.002	0.108
4-8 (39/51/57)	0.003	0.014

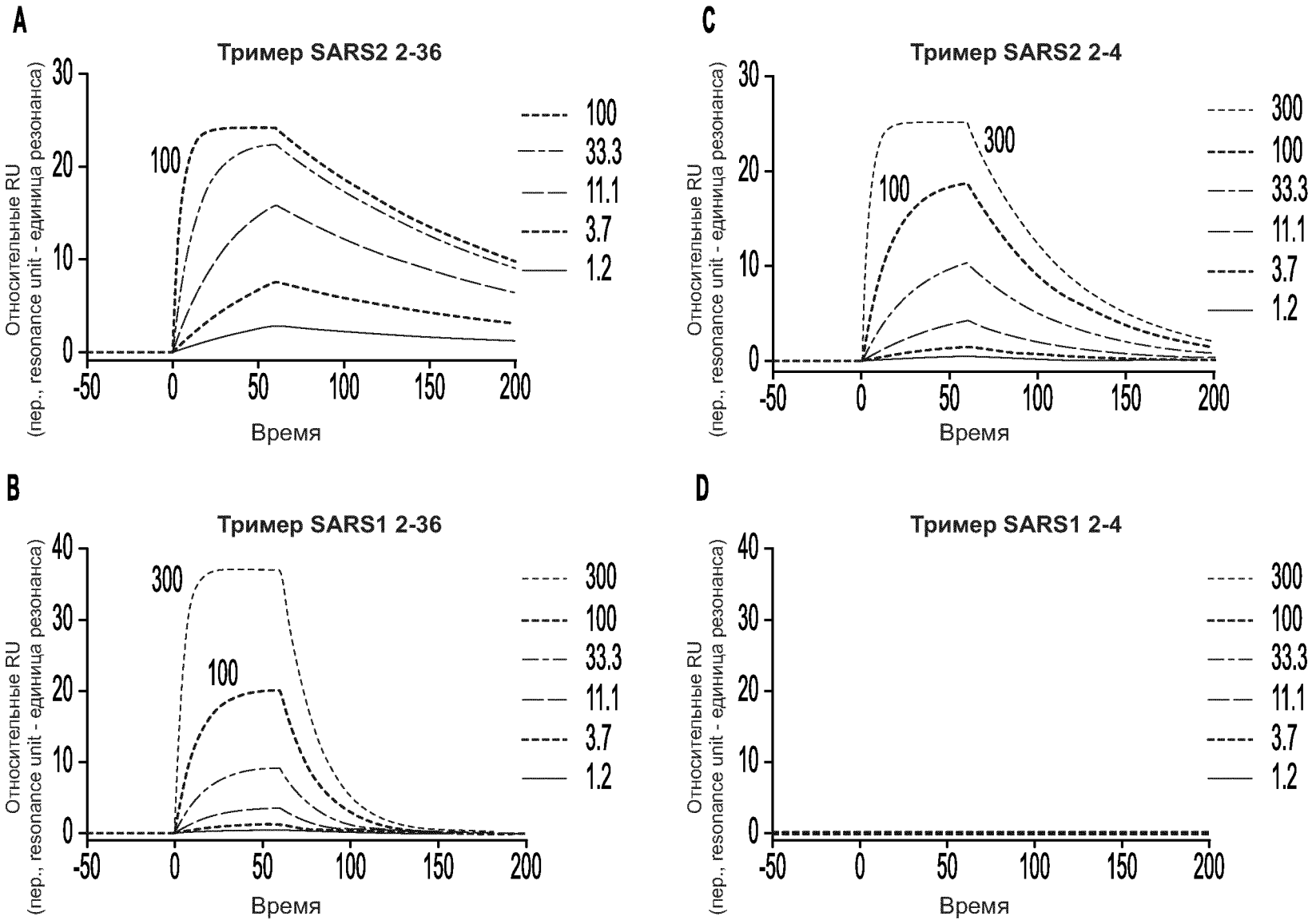
Фиг. 34


100
80
60
40
20
0
Нейтрализация, %
2-36
10^4
10^3
10^2
10^1
Последовательные разбавления

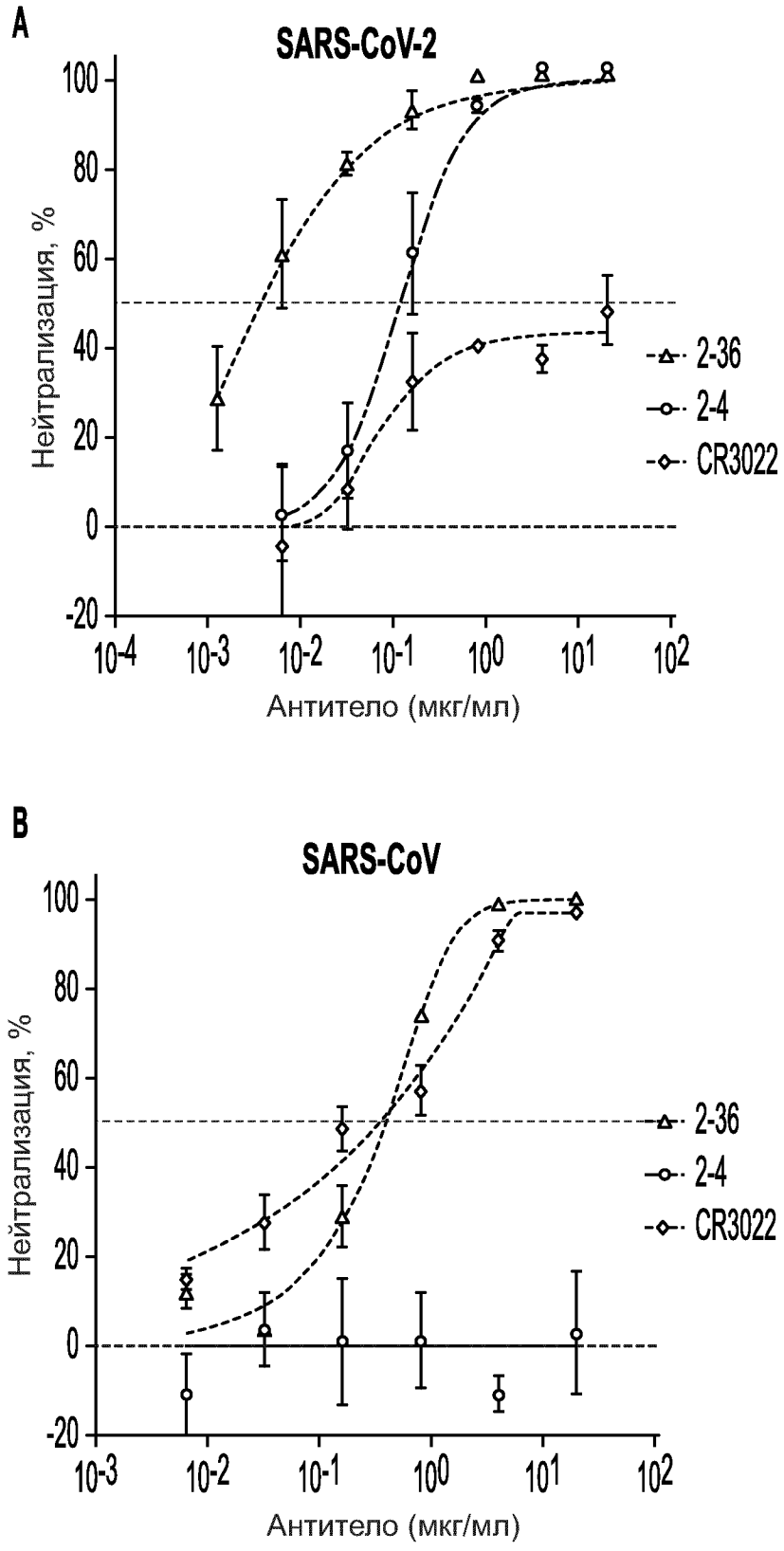
Фиг. 35


A
SARS-CoV-2
Значение OD450
1.5
1.0
0.5
0.0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
2-36
CR3022
B
SARS-CoV
Значение OD450
1.5
1.0
0.5
0.0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
2-36
CR3022

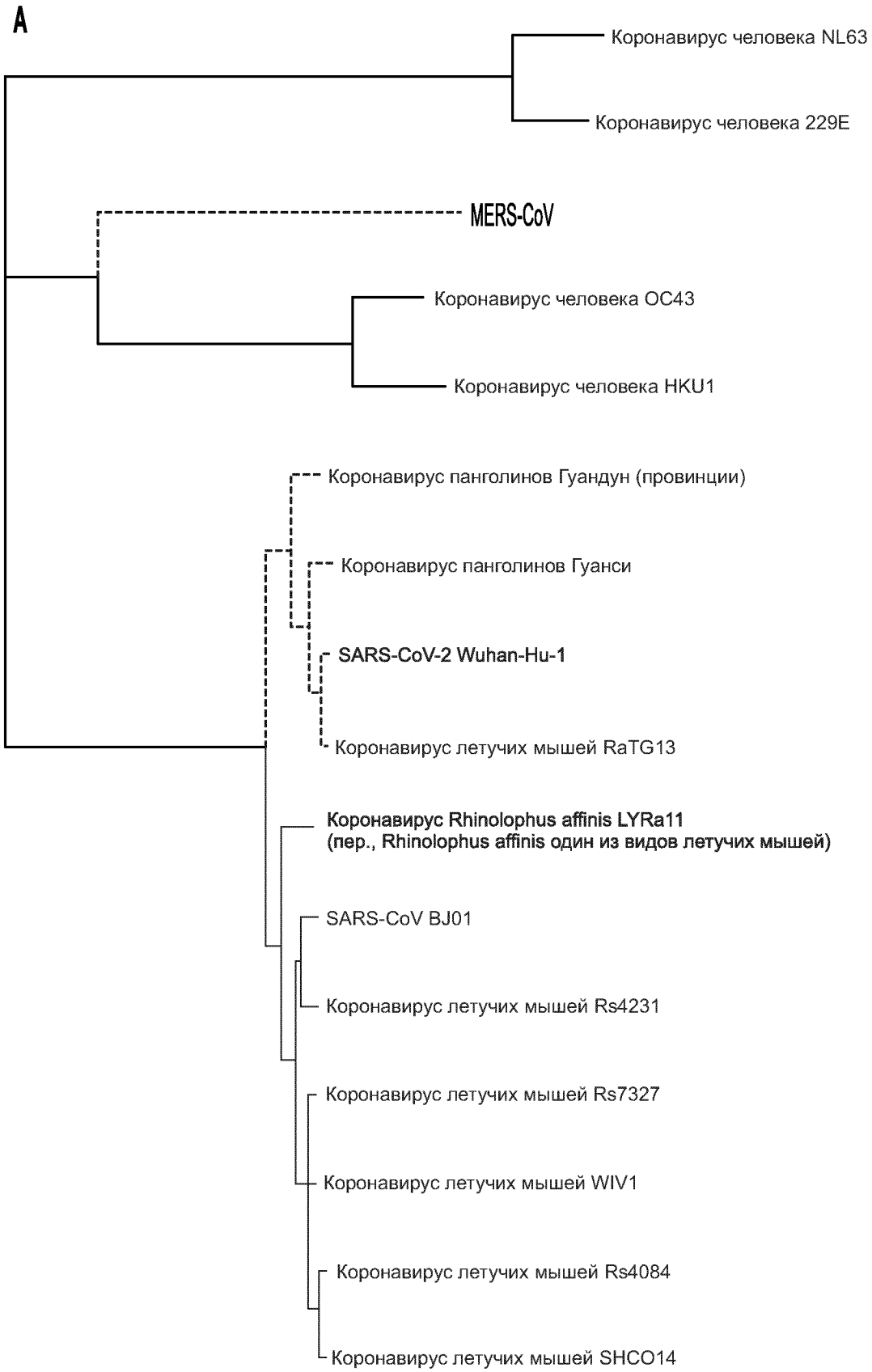
Фиг. 36a-b


A
Тример SARS2 2-36
Относительные RU
(пер., resonance unit - единица резонанса)
Время
100
33.3
11.1
3.7
1.2
B
Тример SARS1 2-36
300
100
C
Тример SARS2 2-4
D
Тример SARS1 2-4

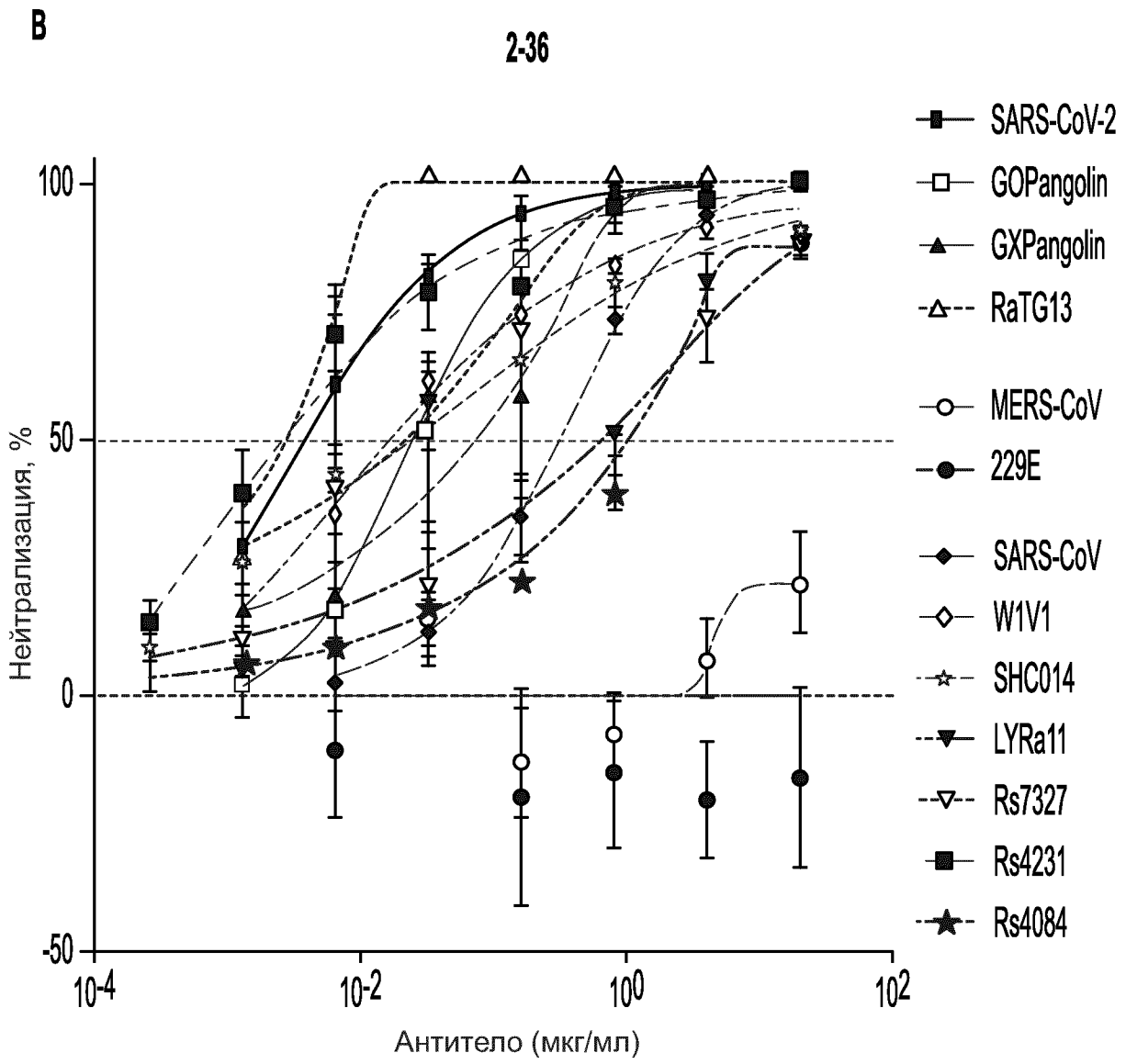
Фиг. 37a-d


A
SARS-CoV-2
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-20
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Антитело (мкг/мл)
2-36
2-4
CR3022
B
SARS-CoV
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-20
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Антитело (мкг/мл)
2-36
2-4
CR3022

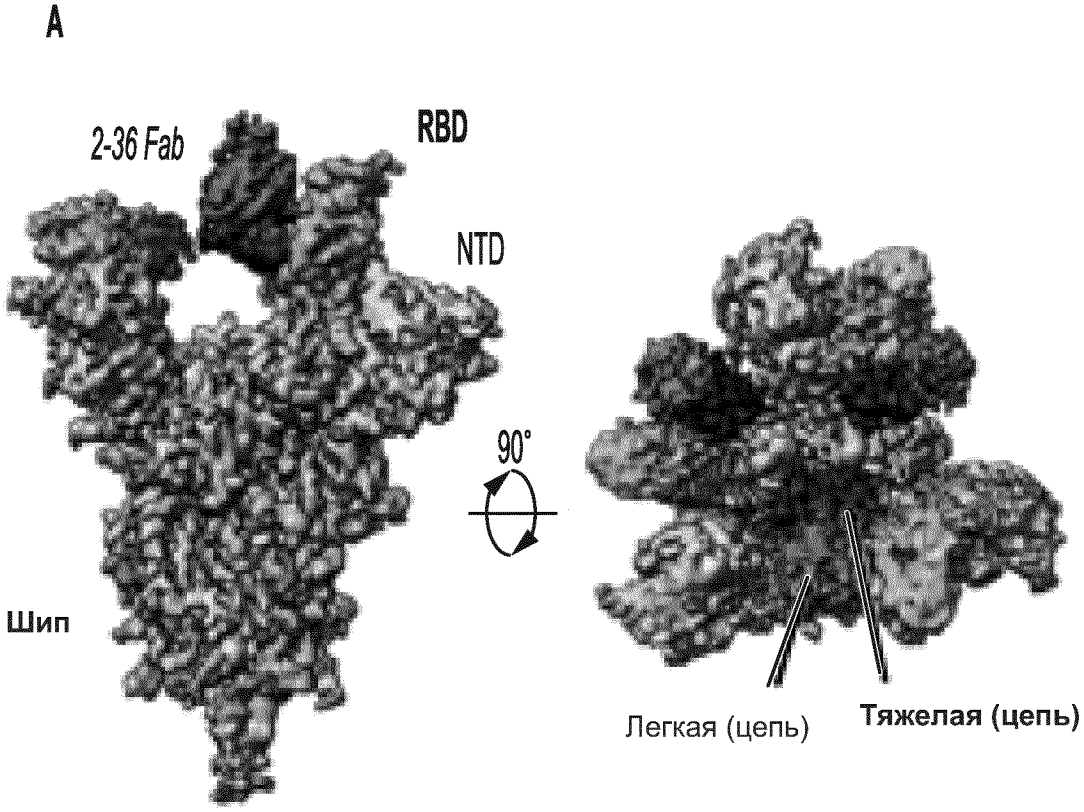
Фиг. 38a-b


A
Коронавирус человека NL63
Коронавирус человека 229E
MERS-CoV
Коронавирус человека OC43
Коронавирус человека HKU1
Коронавирус панголинов Гуандун (провинции)
Коронавирус панголинов Гуанси
SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1
Коронавирус летучих мышей RaTG13
Коронавирус Rhinolophus affinis LYRa11
(пер., Rhinolophus affinis один из видов летучих мышей)
SARS-CoV BJ01
Коронавирус летучих мышей Rs4231
Коронавирус летучих мышей Rs7327
Коронавирус летучих мышей WIV1
Коронавирус летучих мышей Rs4084
Коронавирус летучих мышей SHCO14

Фиг. 39a

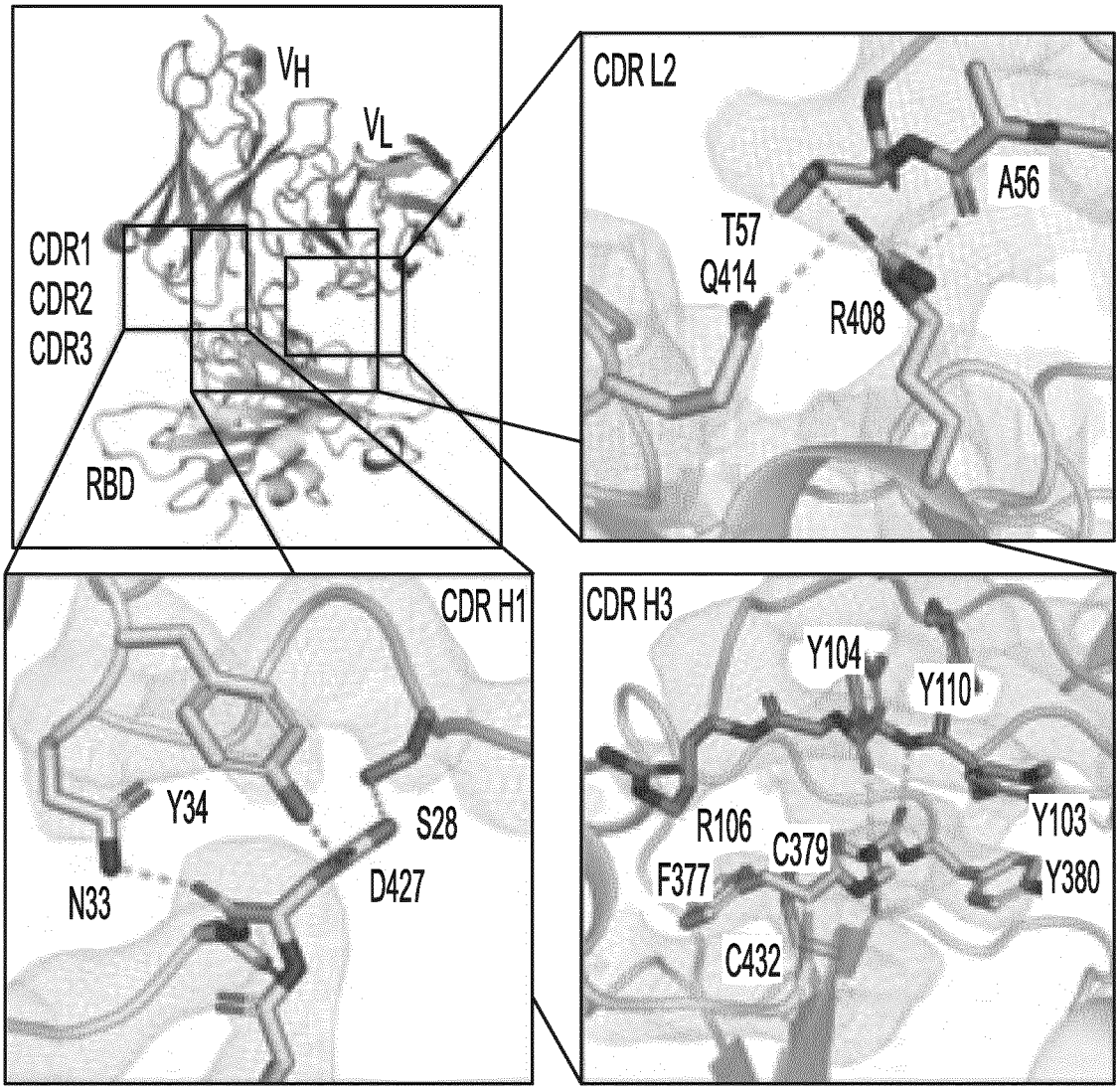

B
2-36
SARS-CoV-2
GOPangolin
GXPangolin
RaTG13
MERS-CoV
229E
SARS-CoV
W1V1
SHC014
LYRa11
Rs7327
Rs4231
Rs4084
100
50
0
-50
Нейтрализация, %
10-4
10-2
100
102
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 39b

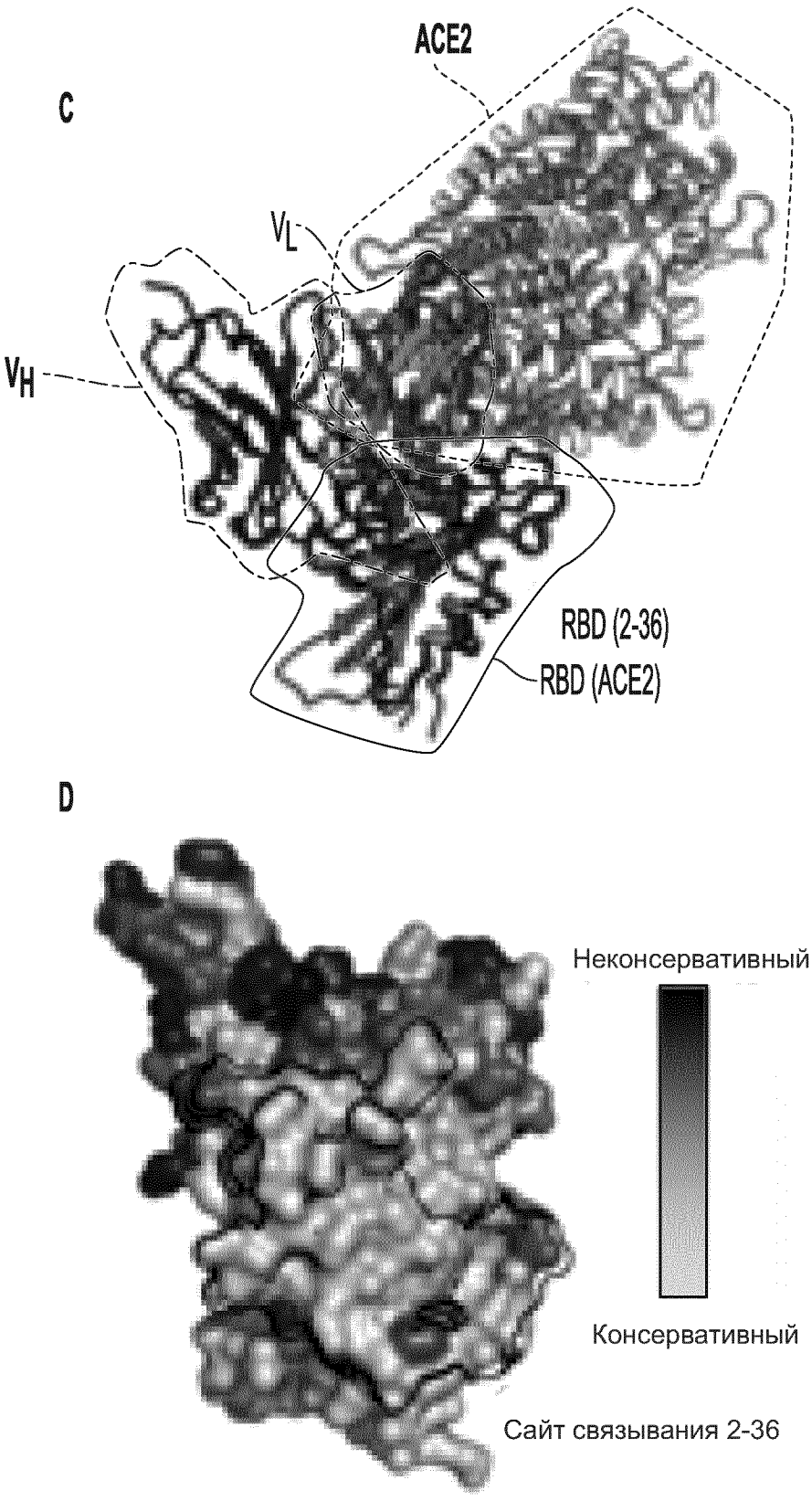


Фиг. 40a

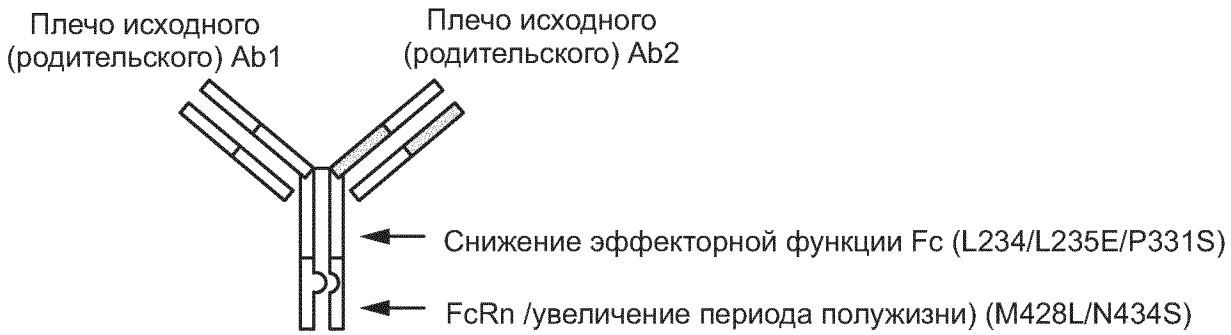
B


VH
VL
CDR1
CDR2
CDR3
RBD
CDR L2
A56
T57
Q414
R408
CDR H1
Y34
S28
N33
D427
CDR H3
Y104
Y110
R106
C379
Y103
F377
Y380
C432

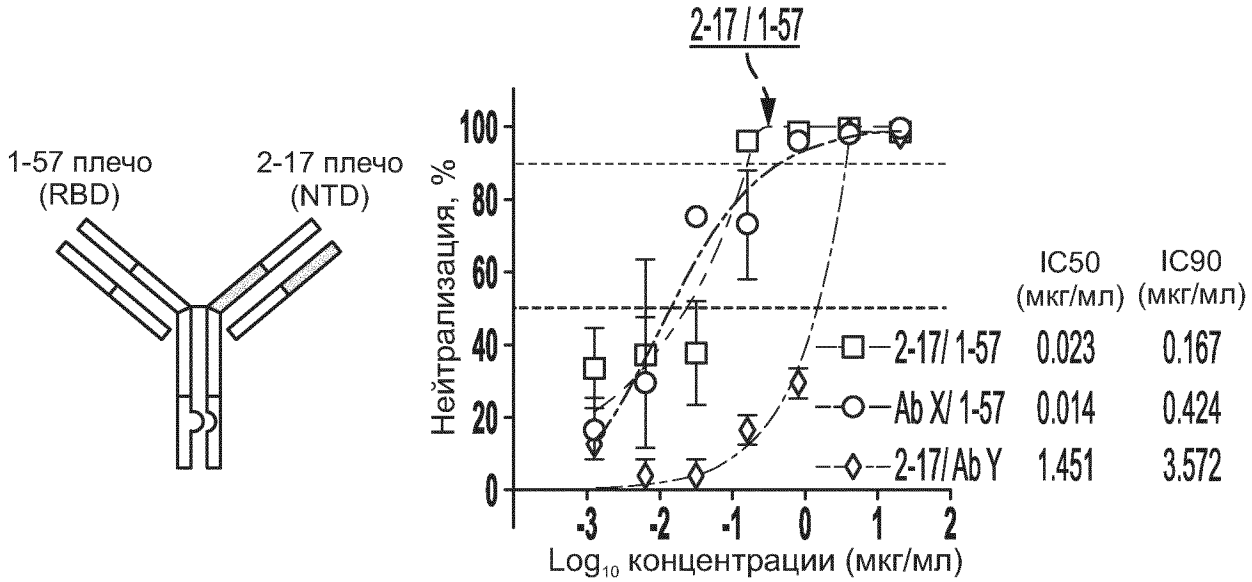
Фиг. 40b


C
ACE2
VL
VH
RBD (2-36)
RBD (ACE2)
D
Неконсервативный
Консервативный
Сайт связывания 2-36

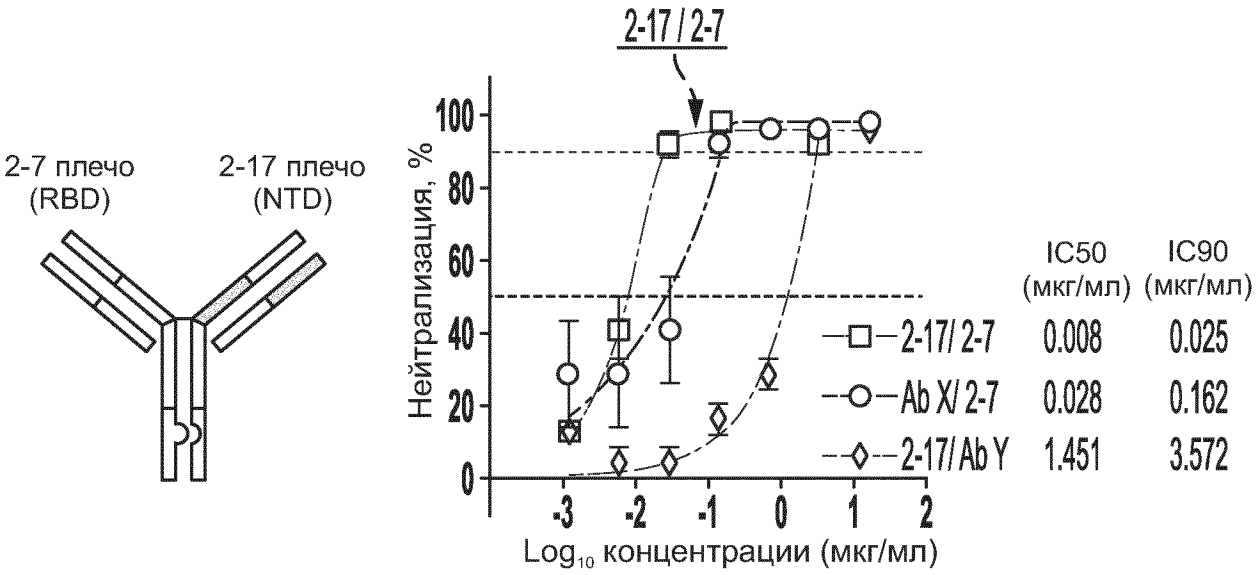
Фиг. 40c-d


Плечо исходного (родительского) Ab1
Плечо исходного (родительского) Ab2
Снижение эффекторной функции Fc (L234/L235E/P331S)
FcRn /увеличение периода полужизни) (M428L/N434S)

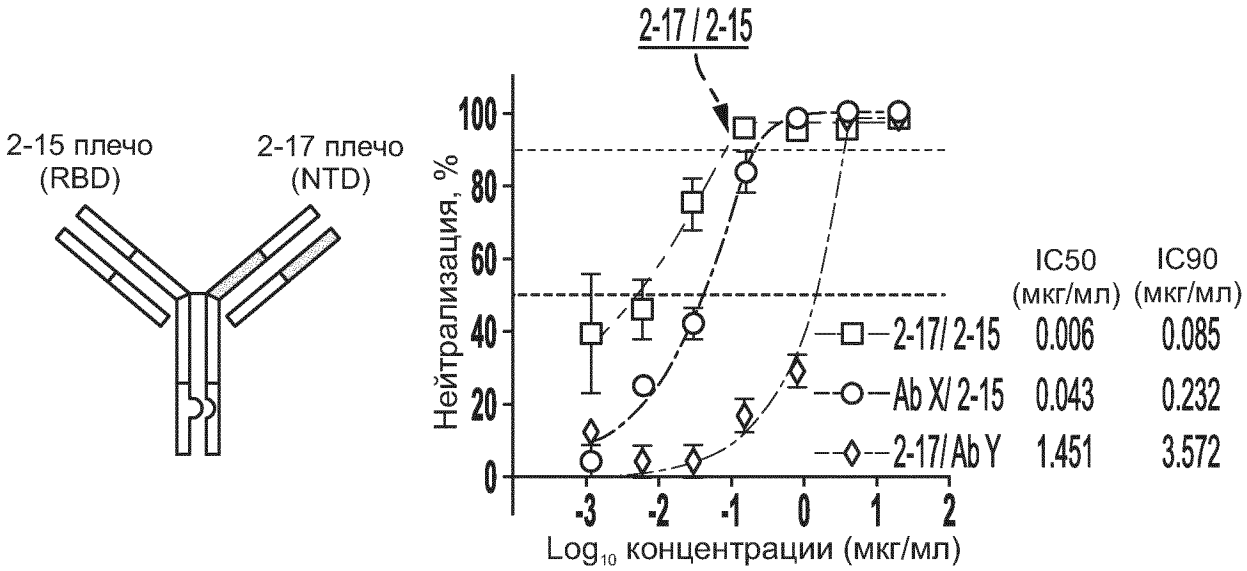
Фиг. 41


1-57 плечо
(RBD)
2-17 плечо
(NTD)
2-17 / 1-57
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/ 1-57 0.023 0.167
Ab X/ 1-57 0.014 0.424
2-17/ Ab Y 1.451 3.572

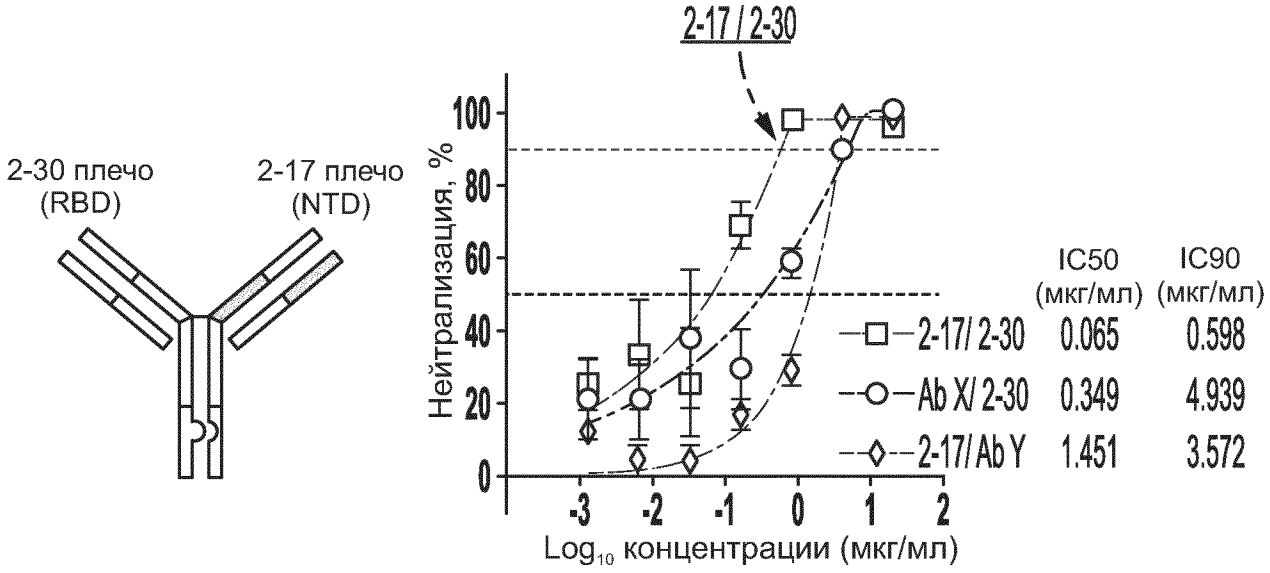
Фиг. 42


2-7 плечо
(RBD)
2-17 плечо
(NTD)
2-17 / 2-7
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/ 2-7 0.008 0.025
Ab X/ 2-7 0.028 0.162
2-17/ Ab Y 1.451 3.572

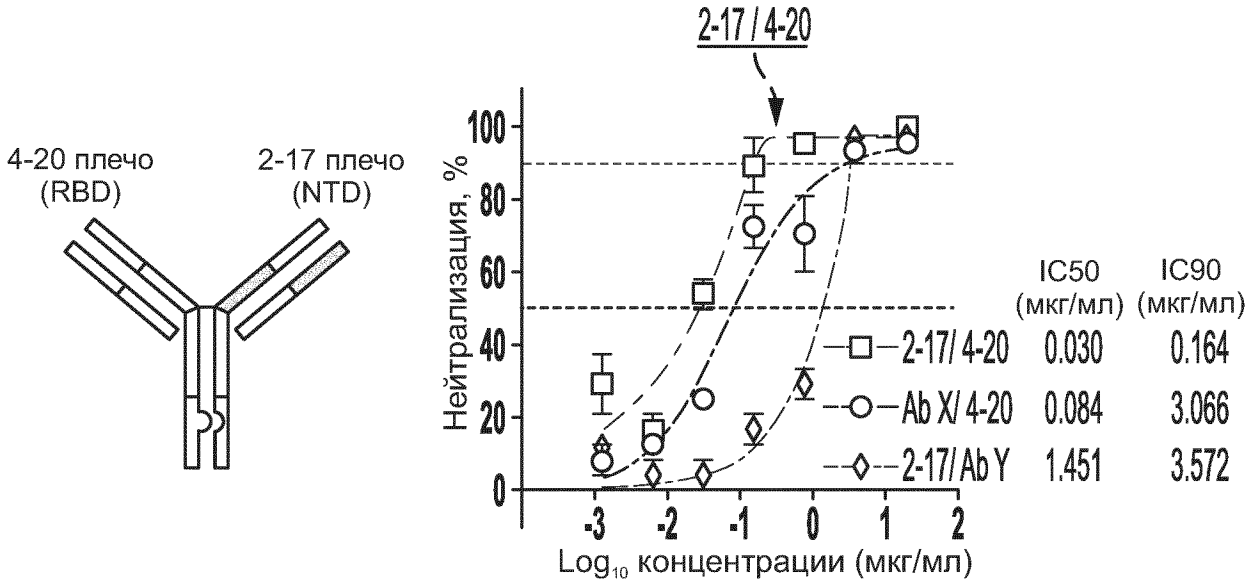
Фиг. 43


2-15 плечо
(RBD)
2-17 плечо
(NTD)
2-17 / 2-15
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/ 2-15 0.006 0.085
Ab X/ 2-15 0.043 0.232
2-17/ Ab Y 1.451 3.572

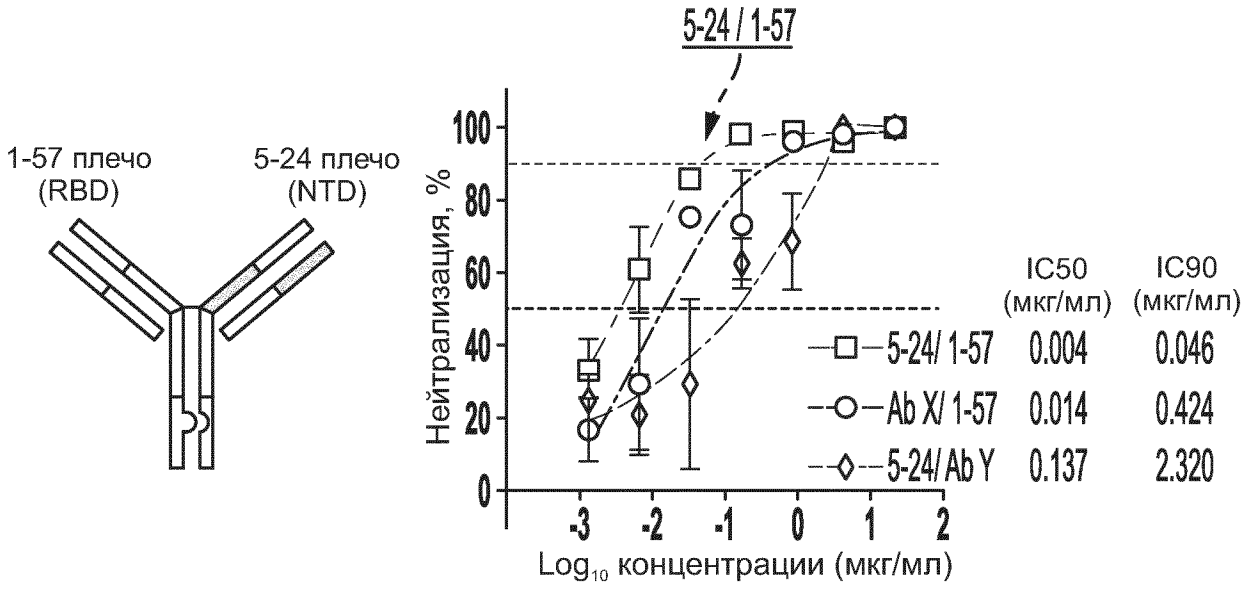
Фиг. 44


2-30 плечо
(RBD)
2-17 плечо
(NTD)
2-17 / 2-30
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/ 2-30 0.065 0.598
Ab X/ 2-30 0.349 4.939
2-17/ Ab Y 1.451 3.572

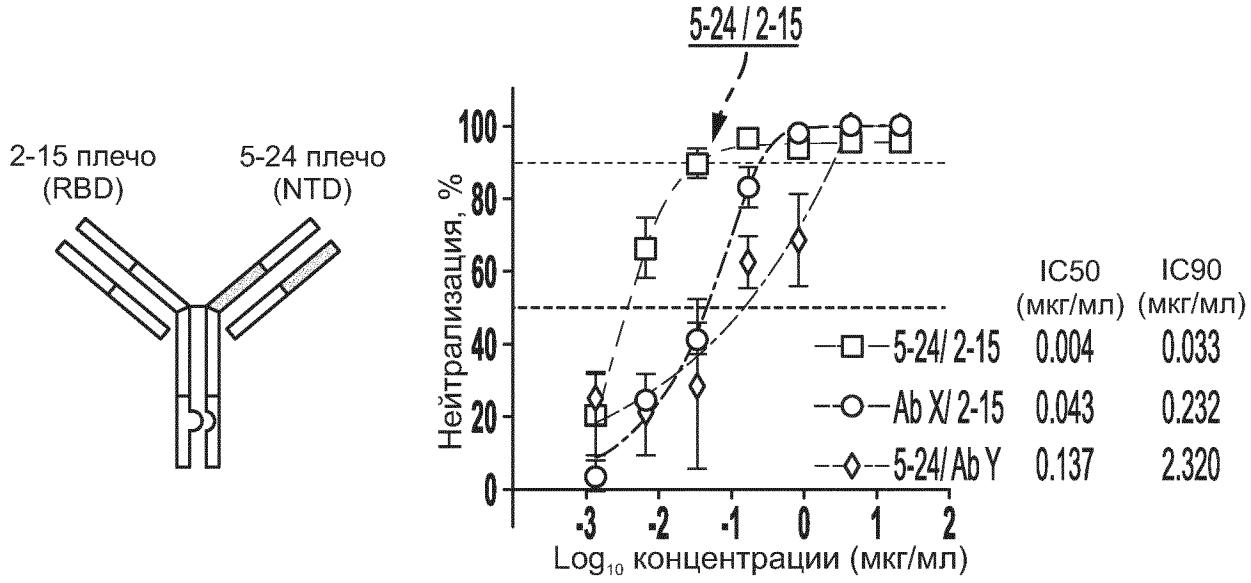
Фиг. 45


4-20 плечо
(RBD)
2-17 плечо
(NTD)
2-17 / 4-20
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/ 4-20 0.030 0.164
Ab X/ 4-20 0.084 3.066
2-17/ Ab Y 1.451 3.572

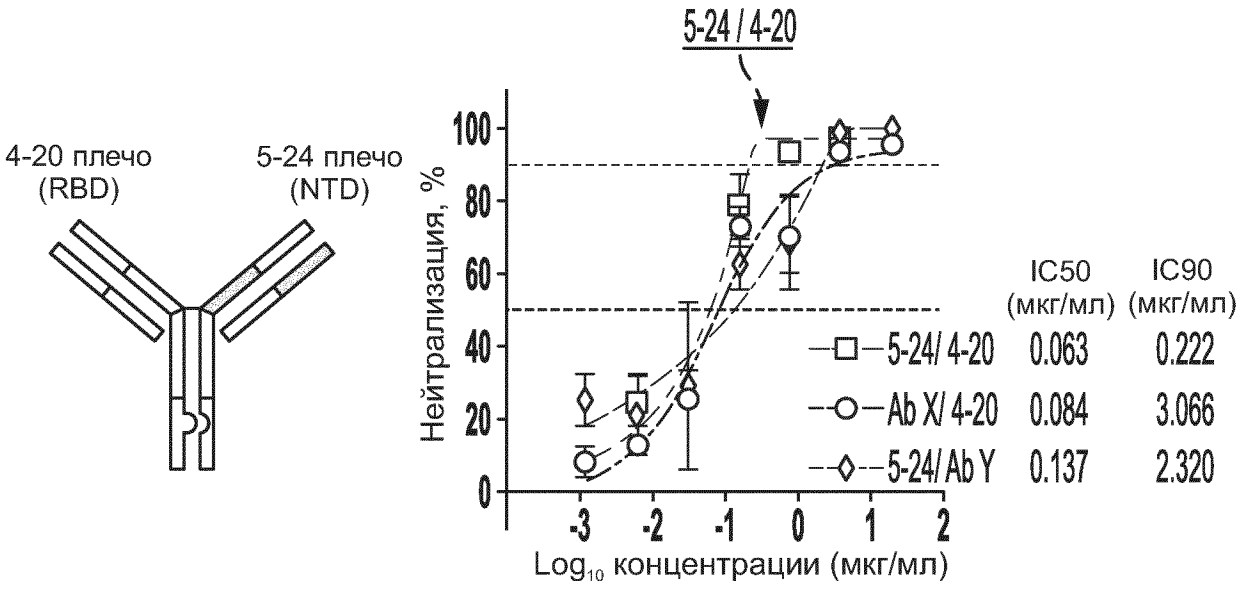
Фиг. 46


1-57 плечо
(RBD)
5-24 плечо
(NTD)
5-24 / 1-57
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
5-24/ 1-57 0.004 0.046
Ab X/ 1-57 0.014 0.424
5-24/ Ab Y 0.137 2.320

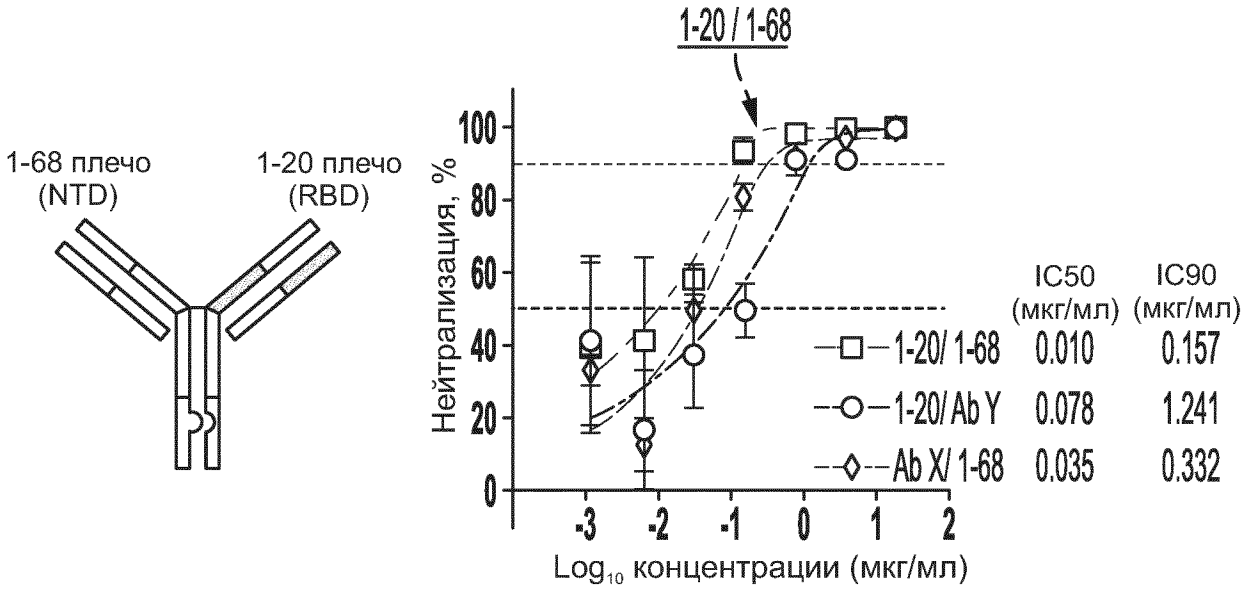
Фиг. 47


2-15 плечо
(RBD)
5-24 плечо
(NTD)
5-24 / 2-15
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
5-24/ 2-15 0.004 0.033
Ab X/ 2-15 0.043 0.232
5-24/ Ab Y 0.137 2.320

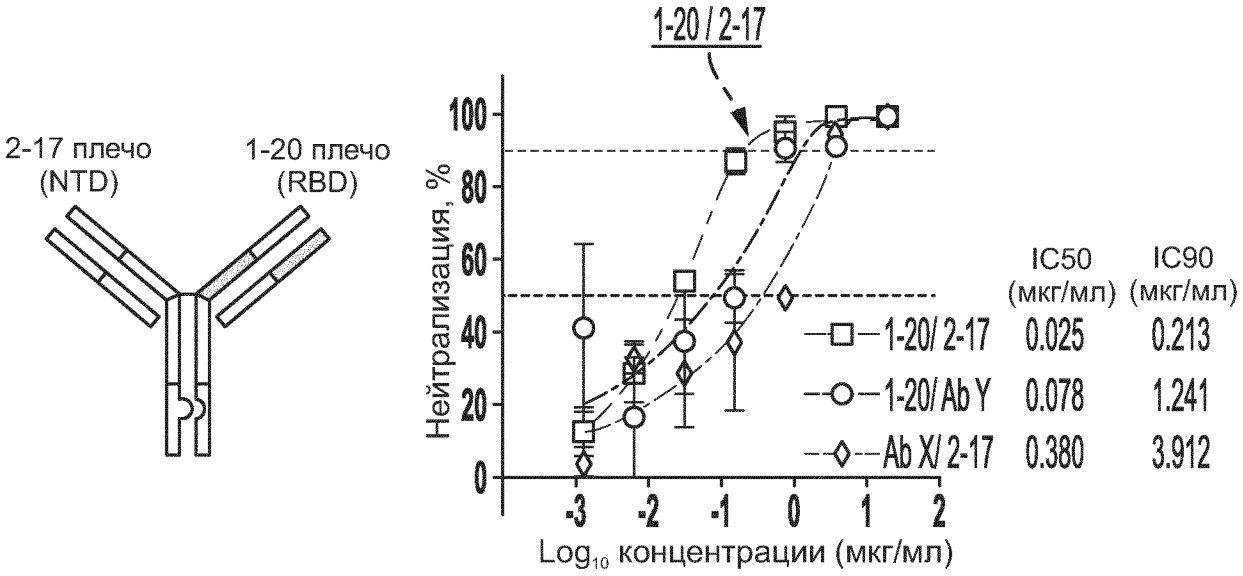
Фиг. 48


4-20 плечо
(RBD)
5-24 плечо
(NTD)
5-24 / 4-20
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
5-24/ 4-20 0.063 0.222
Ab X/ 4-20 0.084 3.066
5-24/ Ab Y 0.137 2.320

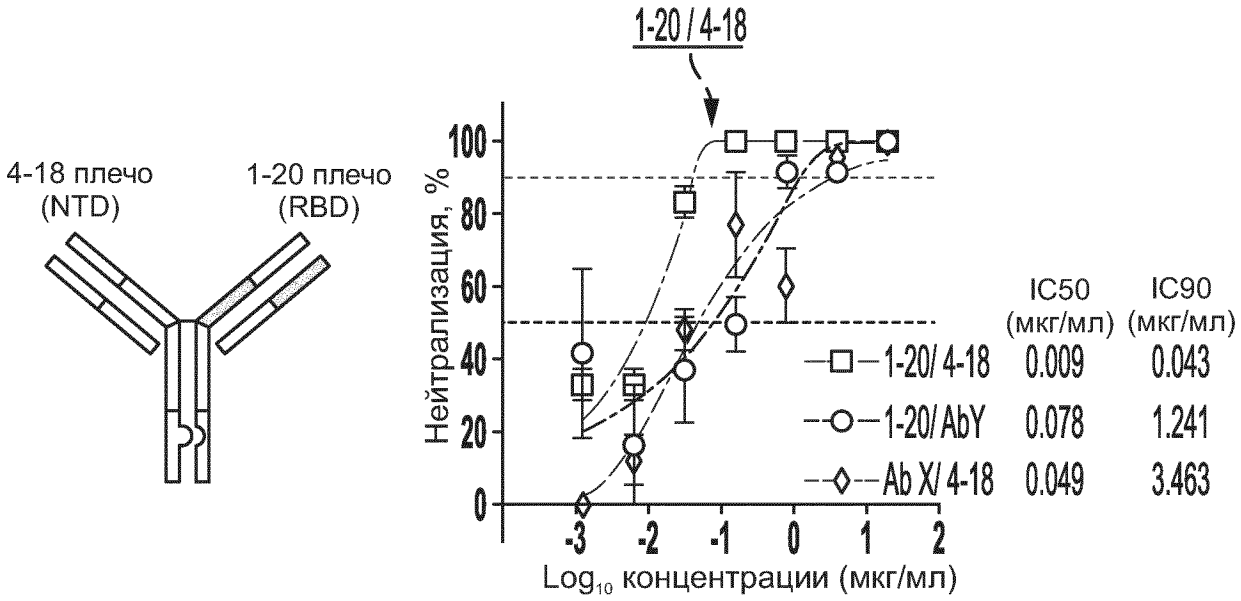
Фиг. 49


1-68 плечо
(NTD)
1-20 плечо
(RBD)
1-20 / 1-68
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
1-20/ 1-68 0.010 0.157
1-20/ Ab Y 0.078 1.241
Ab X/ 1-68 0.035 0.332

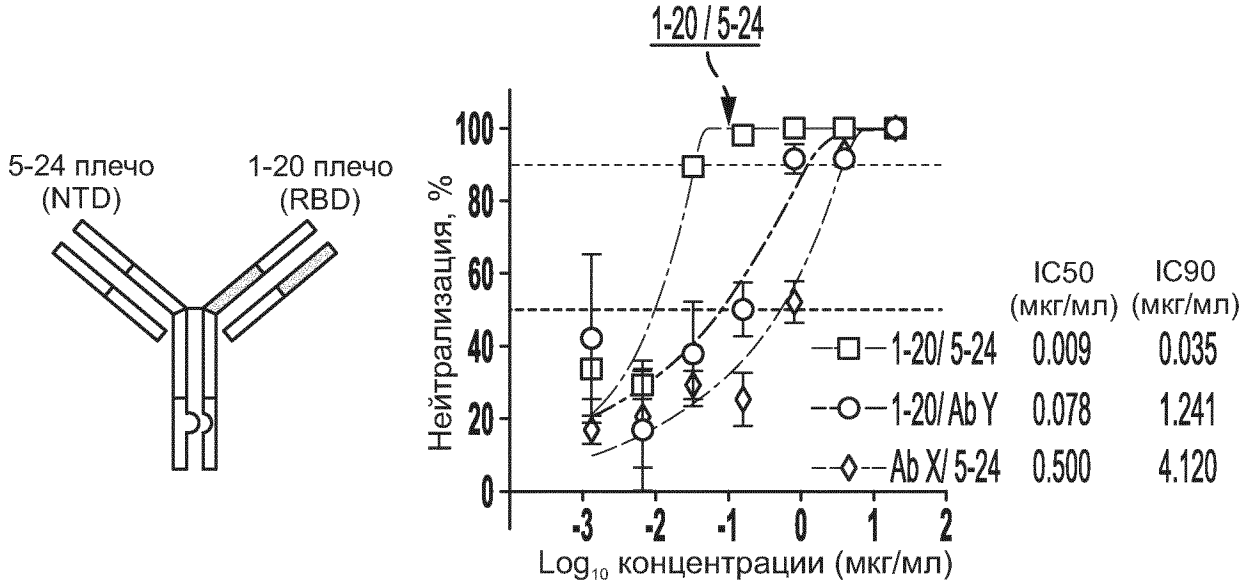
Фиг. 50


2-17 плечо
(NTD)
1-20 плечо
(RBD)
1-20 / 2-17
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
1-20/ 2-17 0.025 0.213
1-20/ Ab Y 0.078 1.241
Ab X/ 2-17 0.380 3.912

Фиг. 51


4-18 плечо
(NTD)
1-20 плечо
(RBD)
1-20 / 4-18
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
1-20/ 4-18 0.009 0.043
1-20/ AbY 0.078 1.241
Ab X/ 4-18 0.049 3.463

Фиг. 52


5-24 плечо
(NTD)
1-20 плечо
(RBD)
1-20 / 5-24
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
1-20/ 5-24 0.009 0.035
1-20/ Ab Y 0.078 1.241
Ab X/ 5-24 0.500 4.120

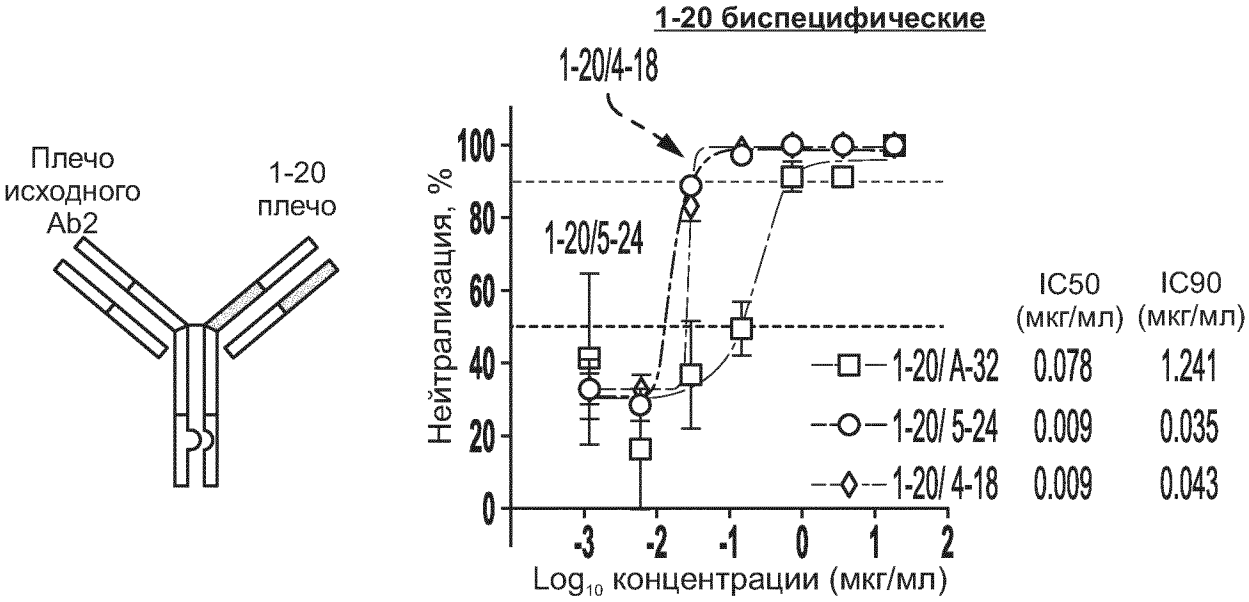
Фиг. 53

2-17 биспецифические
Плечо исходного Ab2
2-17 плечо
2-17 / 2-7
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/ A32 1.451 3.572
2-17/ 2-30 0.065 0.598
2-17/ 4-20 0.030 0.164
2-17/ 1-57 0.023 0.167
2-17/ 2-15 0.006 0.088
2-17/ 2-7 0.008 0.025

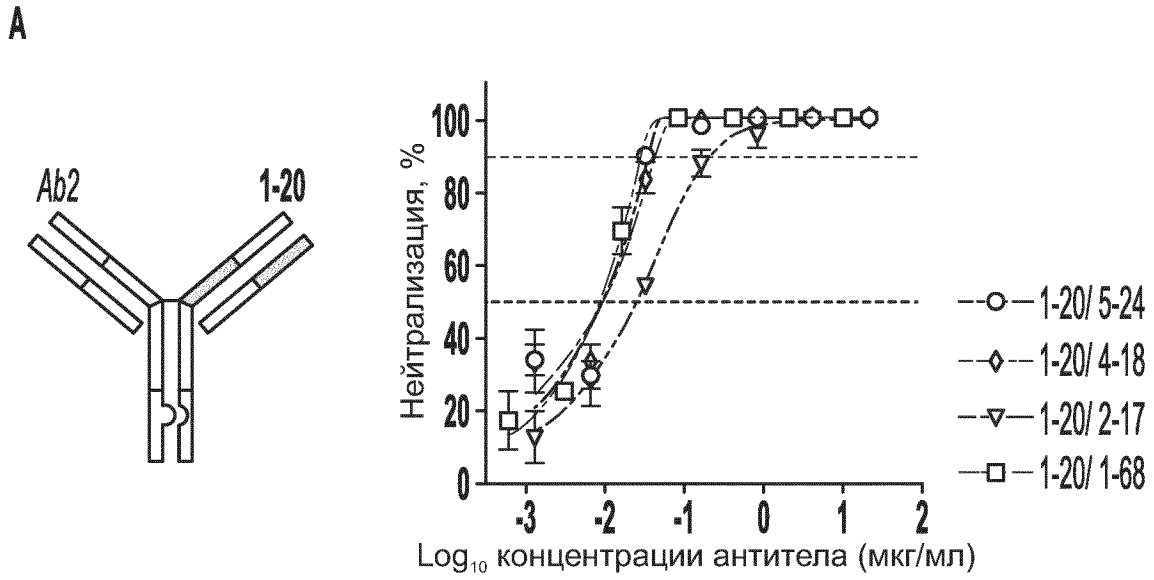
Фиг. 54

5-24 биспецифические
Плечо исходного Ab2
5-24 плечо
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
5-24/ A-32 0.137 2.320
1-20/ 5-24 0.009 0.035
5-24/ 4-20 0.063 0.222
5-24/ 2-15 0.004 0.033
5-24/ 1-57 0.004 0.046

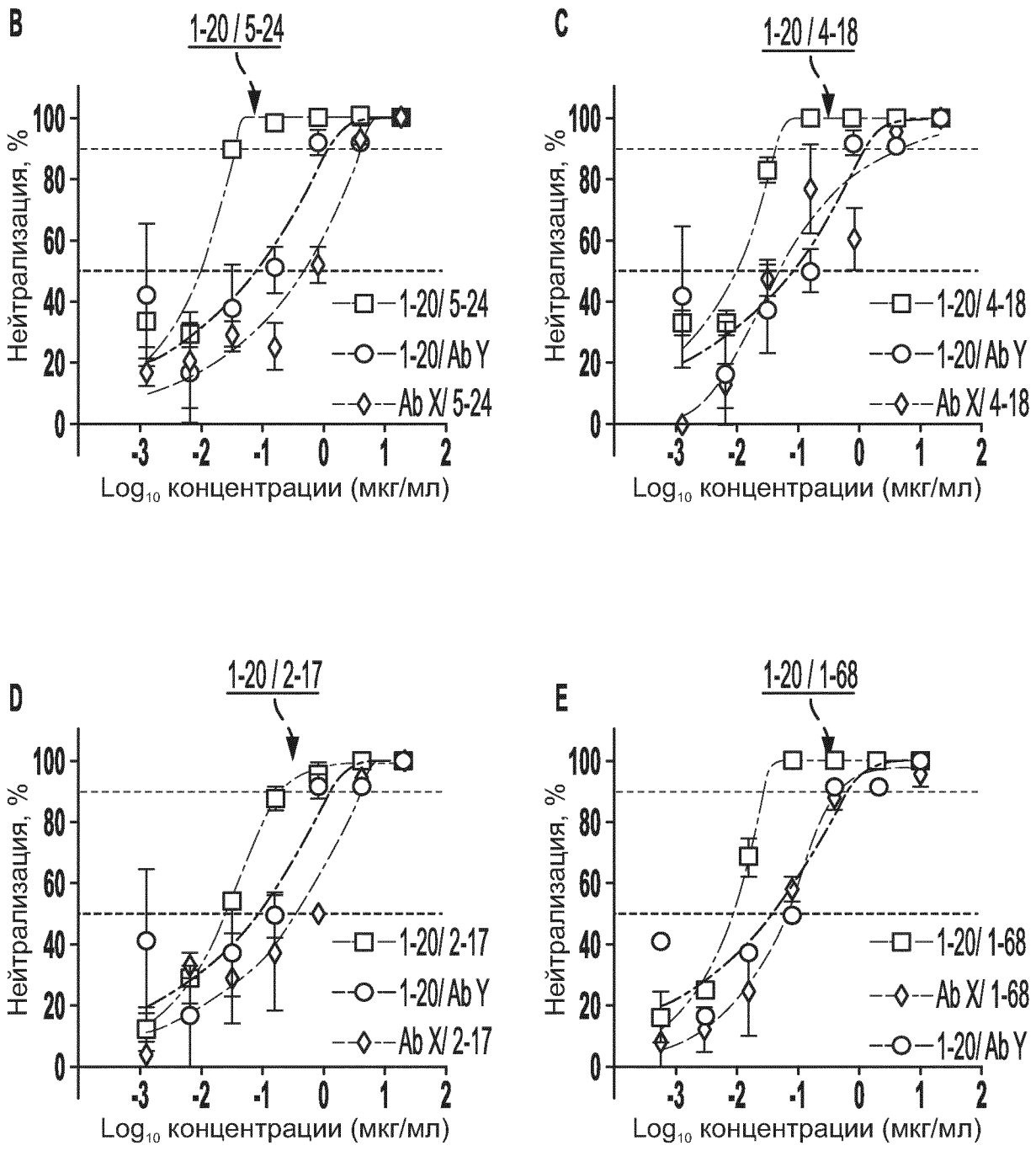
Фиг. 55


Плечо исходного Ab2
1-20 плечо
1-20 биспецифические
1-20/4-18
1-20/5-24
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
IC50 (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
1-20/A-32 0.078 1.241
1-20/5-24 0.009 0.035
1-20/4-18 0.009 0.043

Фиг. 56


A
Ab2
1-20
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-20/ 5-24
1-20/ 4-18
1-20/ 2-17
1-20/ 1-68

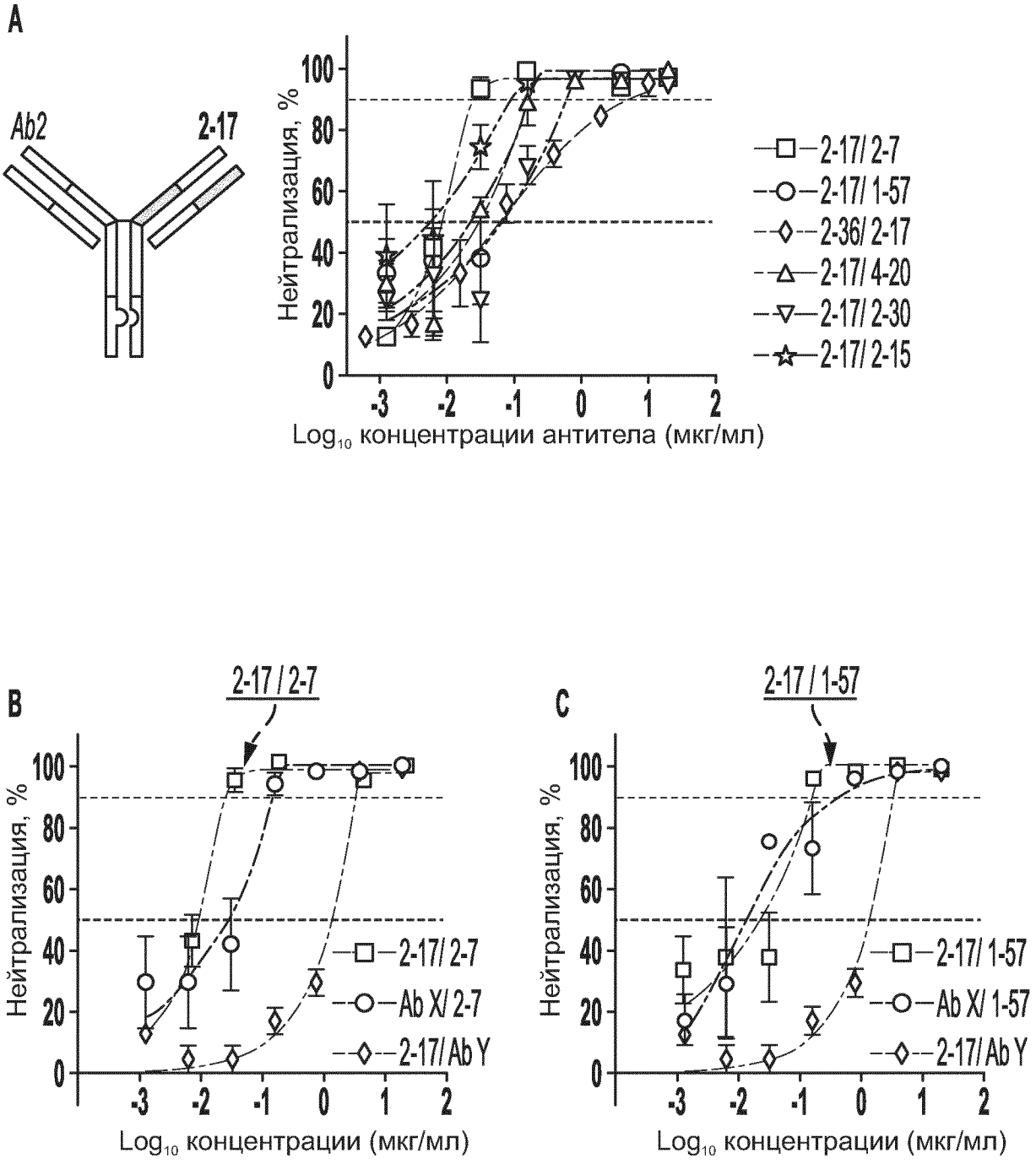
Фиг. 57a


B
1-20 / 5-24
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
1-20/ 5-24
1-20/ Ab Y
Ab X/ 5-24
C
1-20 / 4-18
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
1-20/ 4-18
1-20/ Ab Y
Ab X/ 4-18
D
1-20 / 2-17
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
1-20/ 2-17
1-20/ Ab Y
Ab X/ 2-17
E
1-20 / 1-68
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
1-20/ 1-68
Ab X/ 1-68
1-20/ Ab Y

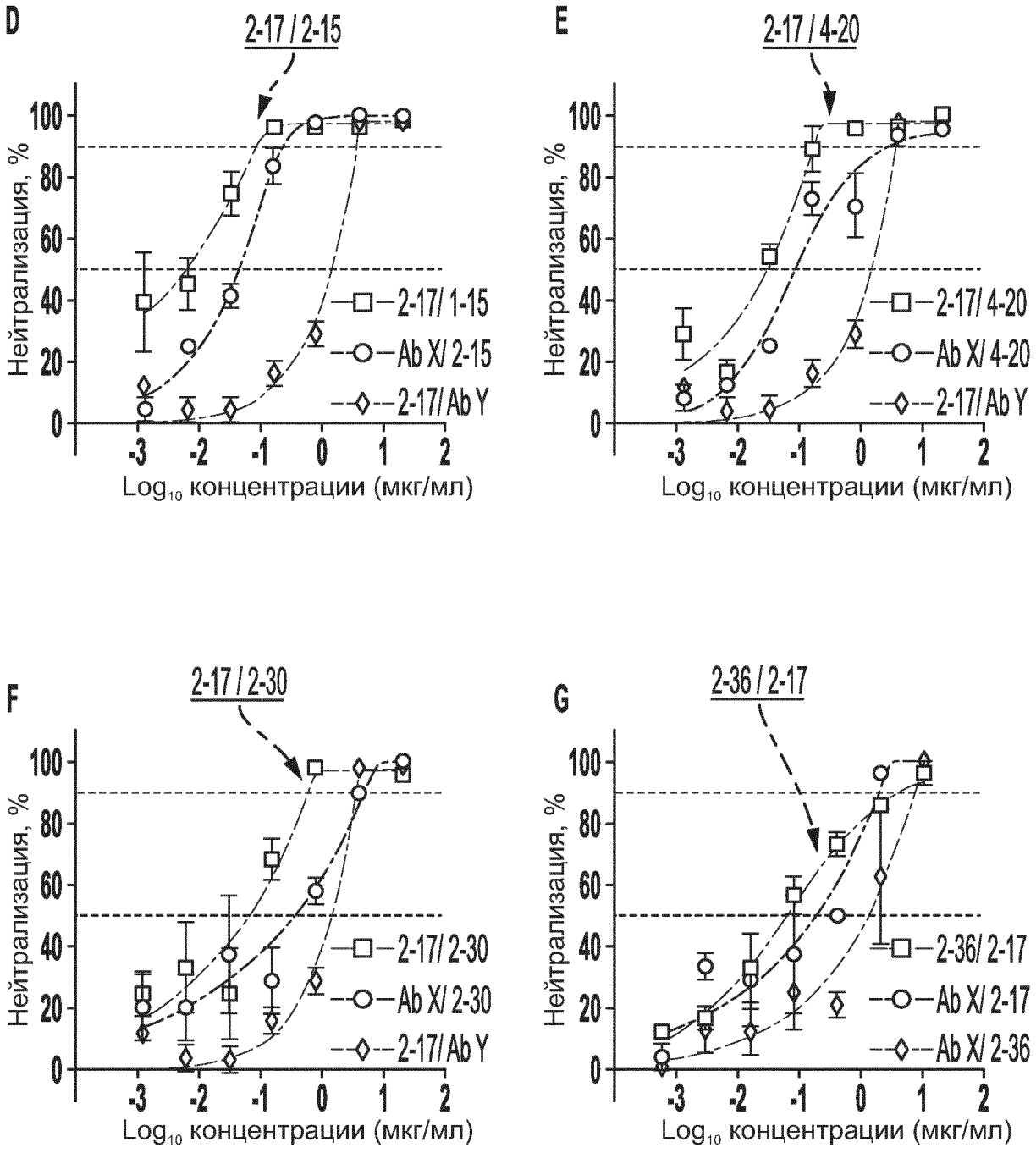
Фиг. 57b-e

	мкг/мл	
Биспецифическое Ab	IC_{50}	IC_{90}
1-20 / 5-24	0.009	0.035
1-20 / 4-18	0.009	0.043
1-20 / 2-17	0.025	0.212
1-20 / 1-68	0.009	0.028

Фиг. 58


A
Ab2
2-17
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
2-17/ 2-7
2-17/ 1-57
2-36/ 2-17
2-17/ 4-20
2-17/ 2-30
2-17/ 2-15
B
2-17 / 2-7
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-17/ 2-7
Ab X/ 2-7
2-17/ Ab Y
C
2-17 / 1-57
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-17/ 1-57
Ab X/ 1-57
2-17/ Ab Y

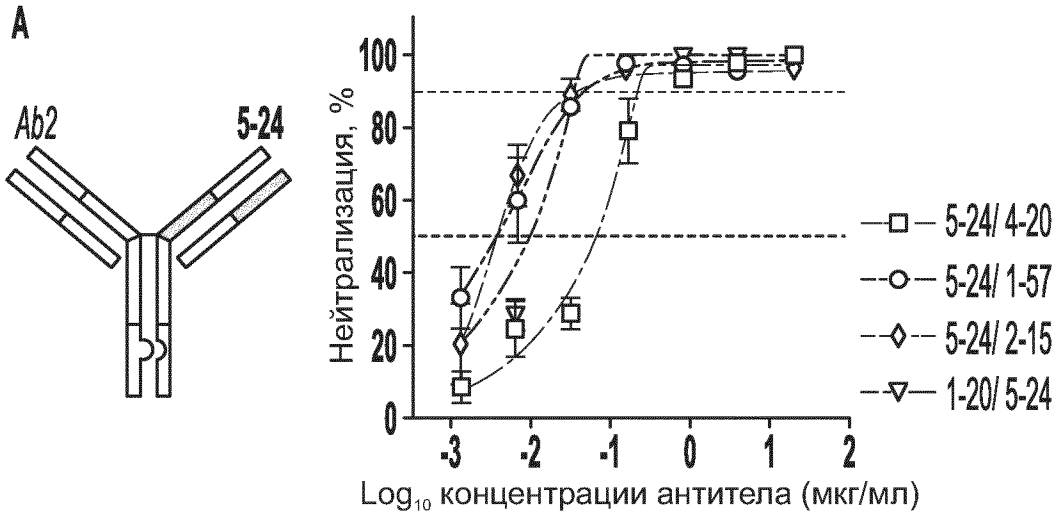
Фиг. 59a-c

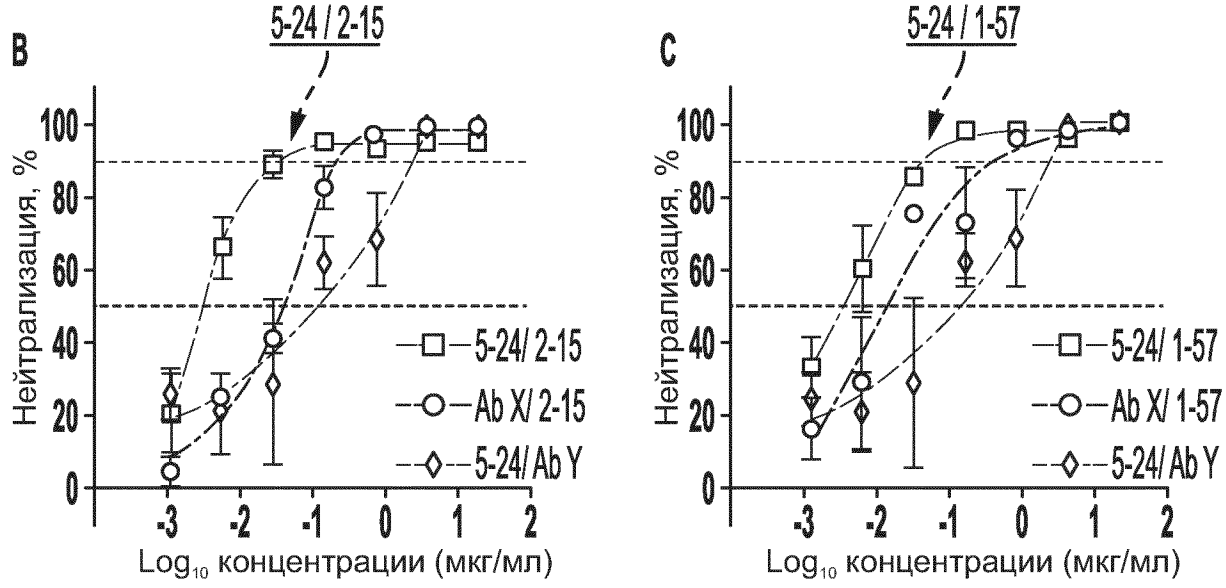

D
2-17 / 2-15
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-17/ 1-15
Ab X/ 2-15
2-17/ Ab Y
E
2-17 / 4-20
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-17/ 4-20
Ab X/ 4-20
2-17/ Ab Y
F
2-17 / 2-30
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-17/ 2-30
Ab X/ 2-30
2-17/ Ab Y
G
2-36 / 2-17
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-36/ 2-17
Ab X/ 2-17
Ab X/ 2-36

Фиг. 59d-g

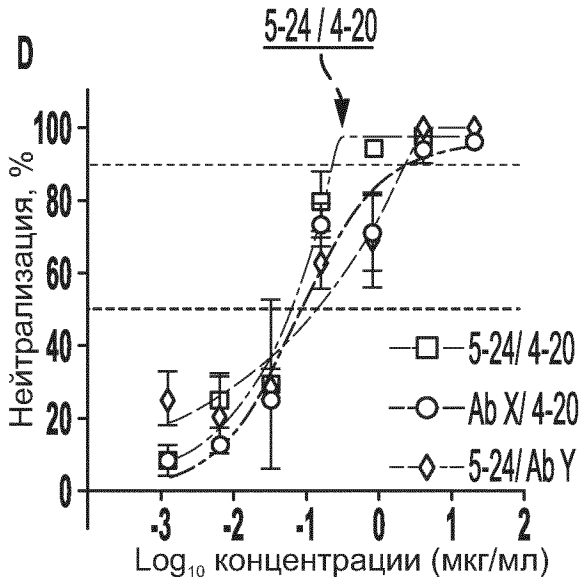
	мкг/мл	
Биспецифическое Ab	IC_{50}	IC_{90}
2-17 / 1-57	0.075	0.144
2-17 / 2-7	0.009	0.027
2-17 / 2-15	0.005	0.087
2-17 / 2-30	0.065	0.598
2-17 / 4-20	0.029	0.164
2-36 / 2-17	0.063	4.55

Фиг. 60


A
Ab2
5-24
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
5-24/ 4-20
5-24/ 1-57
5-24/ 2-15
1-20/ 5-24


B
5-24 / 2-15
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
5-24/ 2-15
Ab X/ 2-15
5-24/ Ab Y
C
5-24 / 1-57
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
5-24/ 1-57
Ab X/ 1-57
5-24/ Ab Y

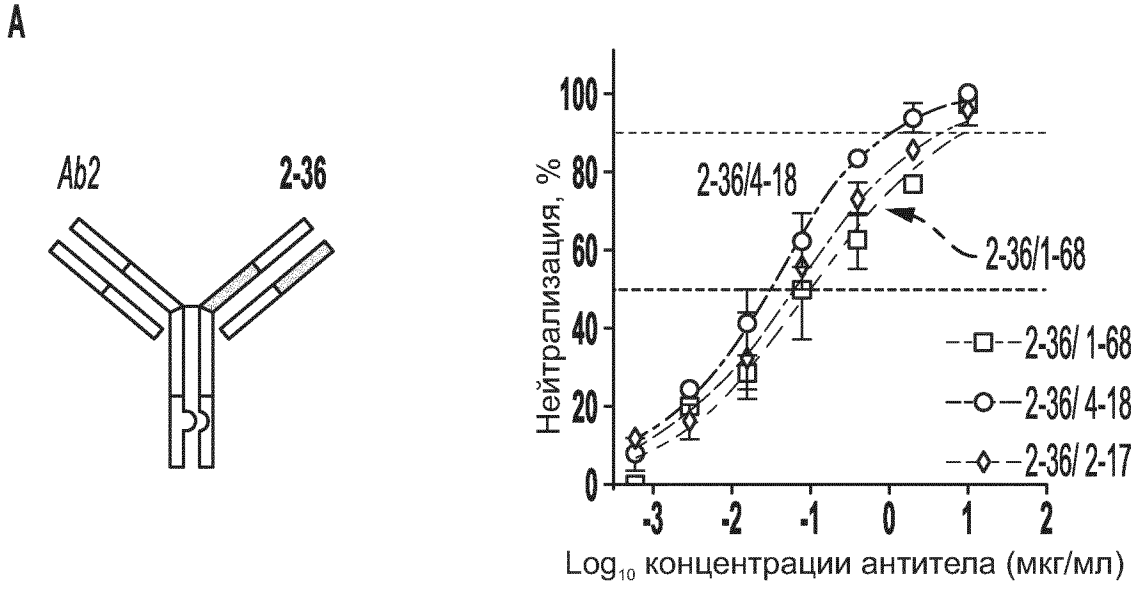
Фиг. 61a-c

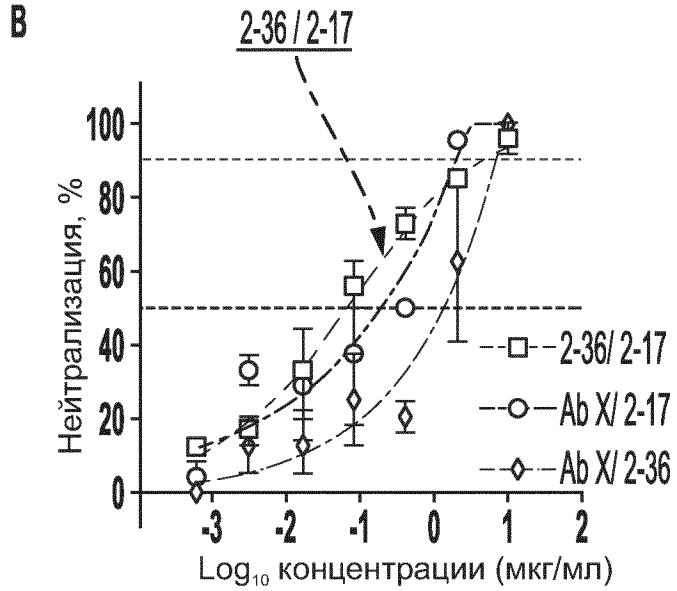

D
5-24 / 4-20
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
5-24/ 4-20
Ab X/ 4-20
5-24/ Ab Y

Фиг. 61d

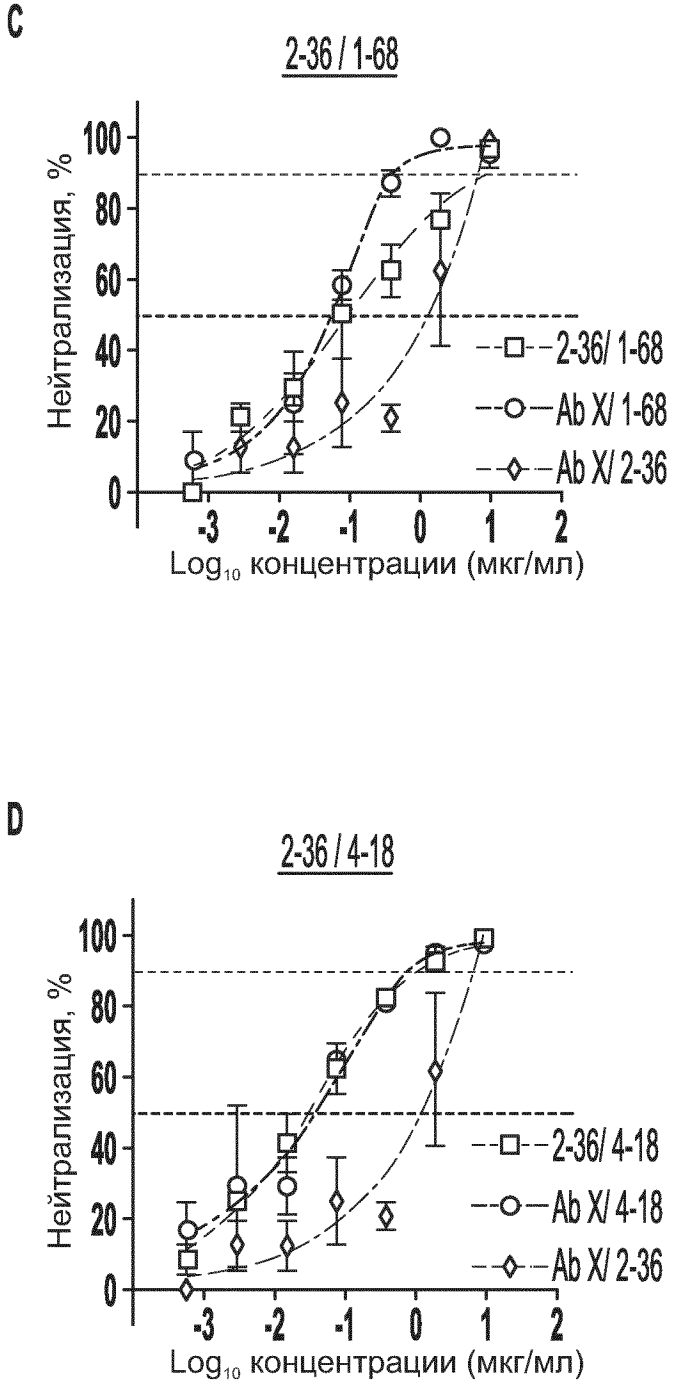
	мкг/мл	
Биспецифическое Ab	IC_{50}	IC_{90}
1-20 / 5-24	0.009	0.035
5-24 / 2-15	0.003	0.033
5-24 / 1-57	0.004	0.045
5-24 / 4-20	0.062	0.222

Фиг. 62


A
Ab2
2-36
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
2-36/4-18
2-36/1-68
2-36/ 1-68
2-36/ 4-18
2-36/ 2-17
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)


B
2-36 / 2-17
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
2-36/ 2-17
Ab X/ 2-17
Ab X/ 2-36
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)

Фиг. 63a-b

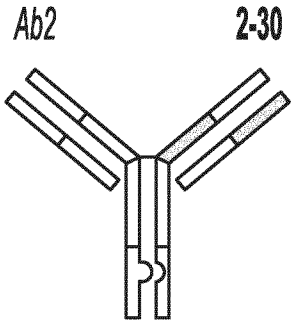

C
2-36 / 1-68
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-36/ 1-68
Ab X/ 1-68
Ab X/ 2-36
D
2-36 / 4-18
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-36/ 4-18
Ab X/ 4-18
Ab X/ 2-36

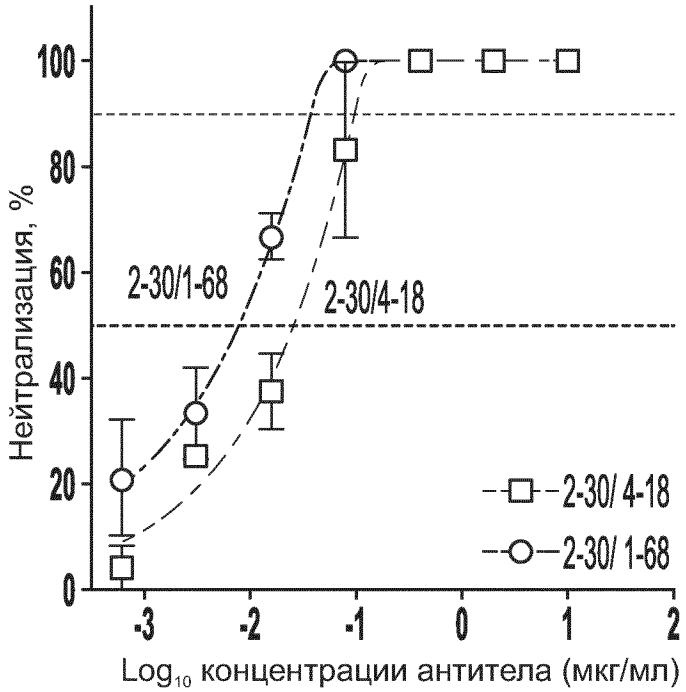
Фиг. 63c-d

	мкг/мл	
Биспецифическое Ab	IC_{50}	IC_{90}
2-36/ 1-68	0.096	9.948
2-36/ 4-18	0.03	0.982
2-36/ 2-17	0.063	4.55

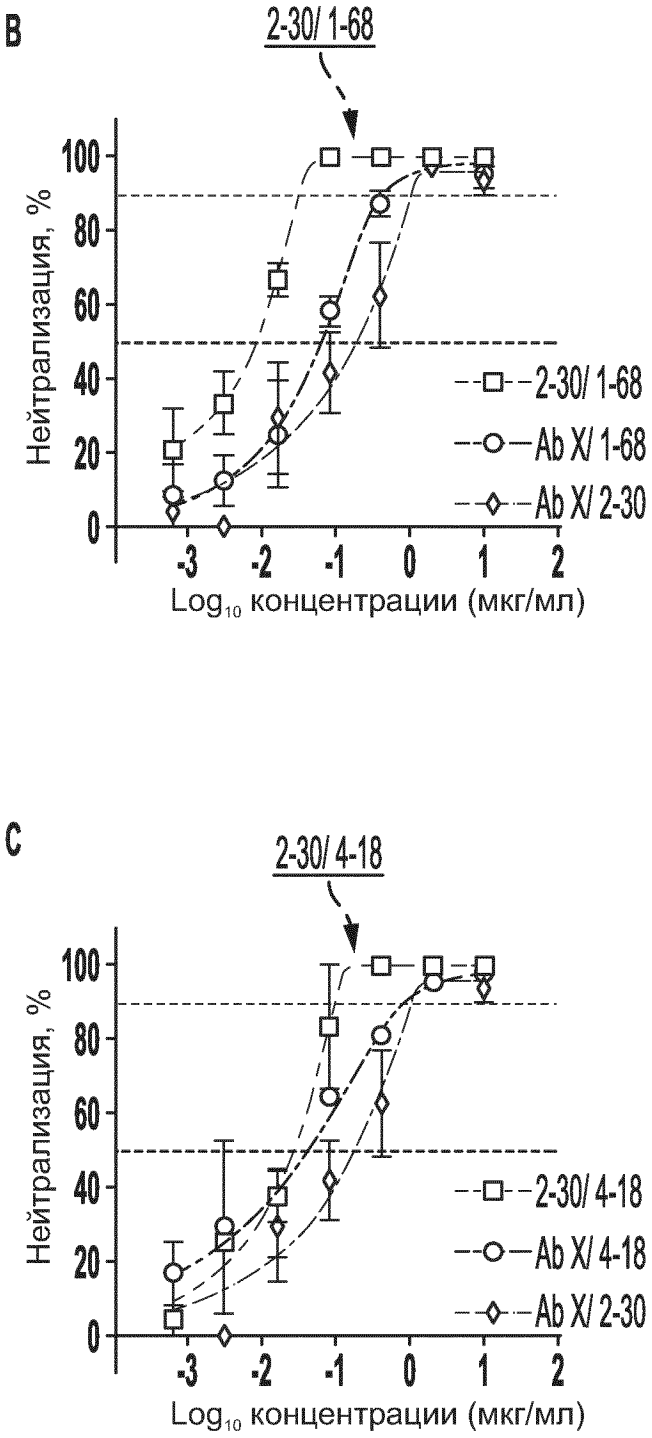
Фиг. 64

A


Ab2
2-30


100
80
60
40
20
0
Нейтрализация, %
2-30/1-68
2-30/4-18
2-30/ 4-18
2-30/ 1-68
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)

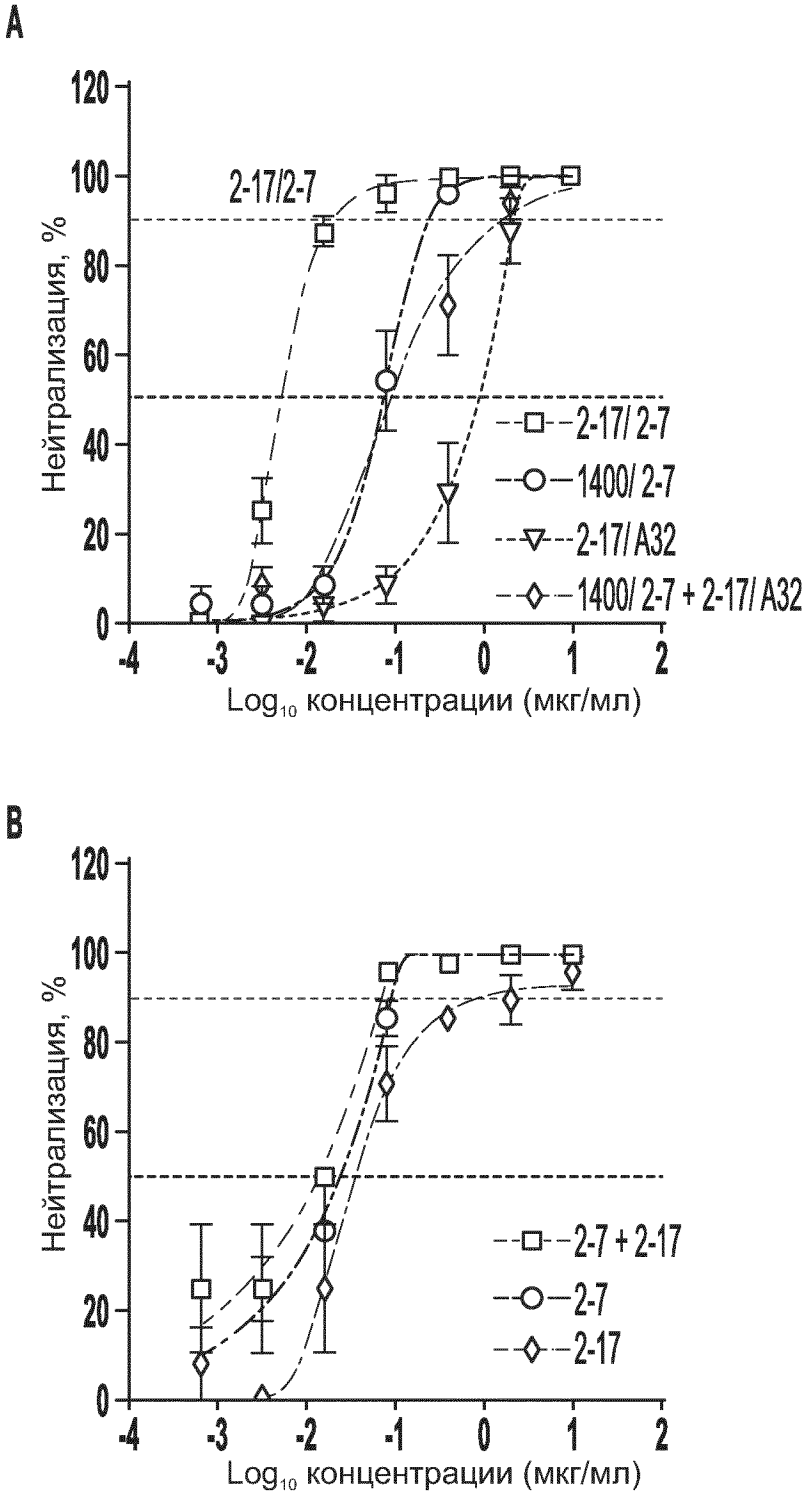
Фиг. 65a


B
2-30/ 1-68
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-30/ 1-68
Ab X/ 1-68
Ab X/ 2-30
C
2-30/ 4-18
Нейтрализация, %
Log10 концентрации (мкг/мл)
2-30/ 4-18
Ab X/ 4-18
Ab X/ 2-30

Фиг. 65b-c

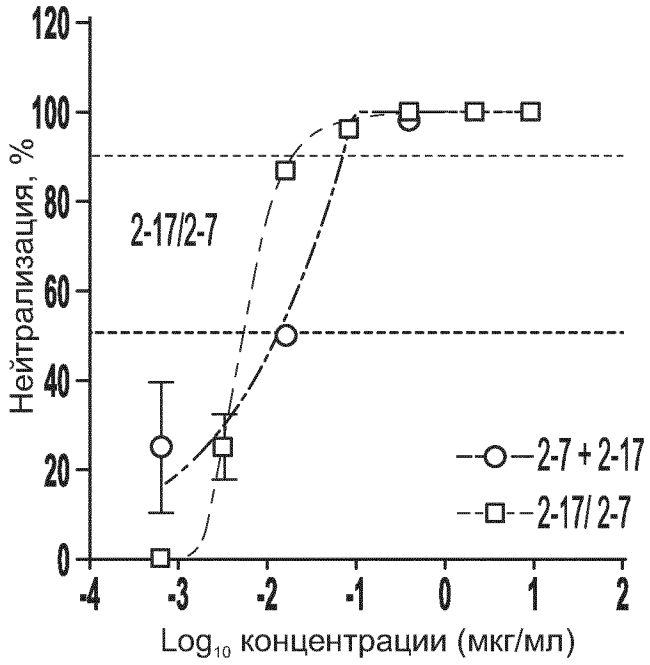
	мкг/мл	
Биспецифическое Ab	IC_{50}	IC_{90}
2-30/ 4-18	0.026	0.096
2-30/ 1-68	0.008	0.036

Фиг. 66


A
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
2-17/2-7
2-17/ 2-7
1400/ 2-7
2-17/ A32
1400/ 2-7 + 2-17/ A32
Log10 концентрации (мкг/мл)
B
Нейтрализация, %
2-7 + 2-17
2-7
2-17
Log10 концентрации (мкг/мл)

Фиг. 67a-b

C

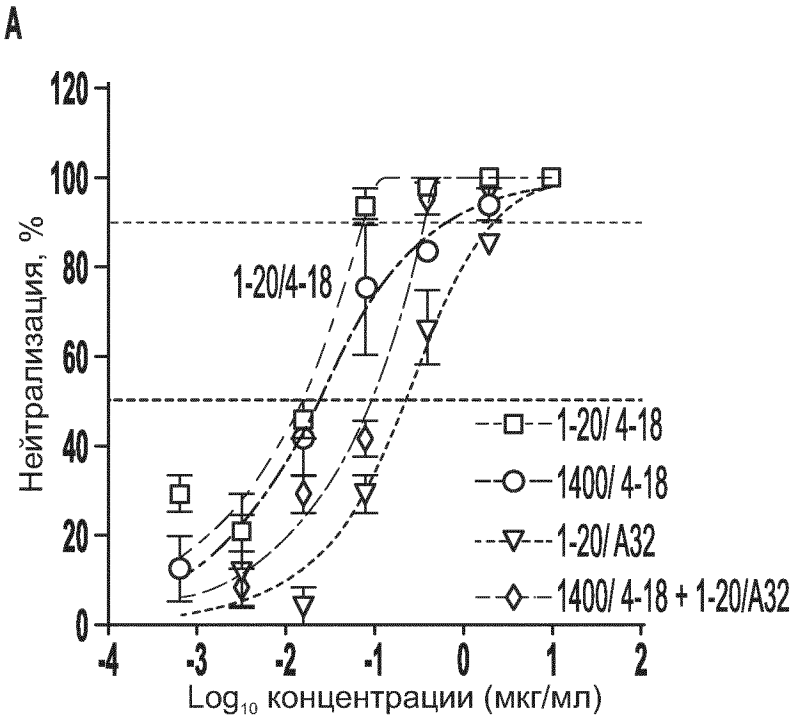


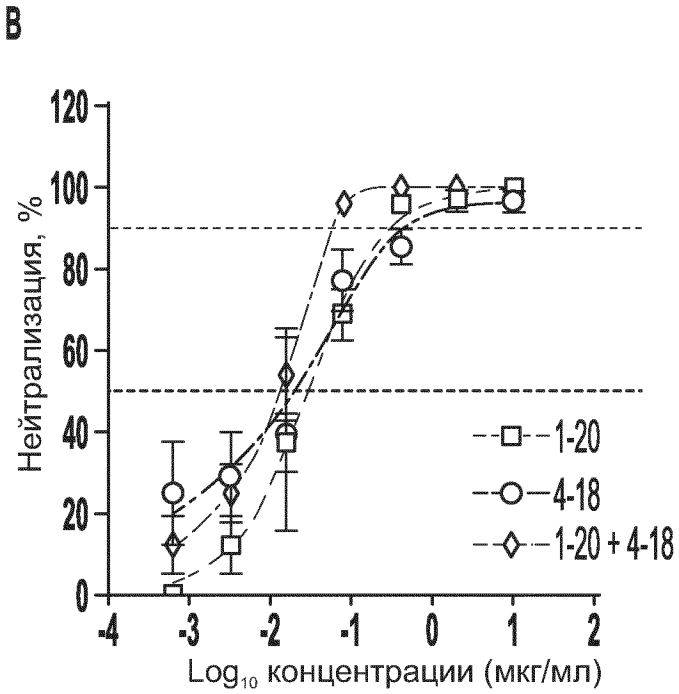
D

	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
2-17/ 2-7	0.005	0.020
2-7 + 2-17	0.014	0.070

*Каждое из mAbs комбинации анализировали в половинном количестве соответствующего биспецифического Ab

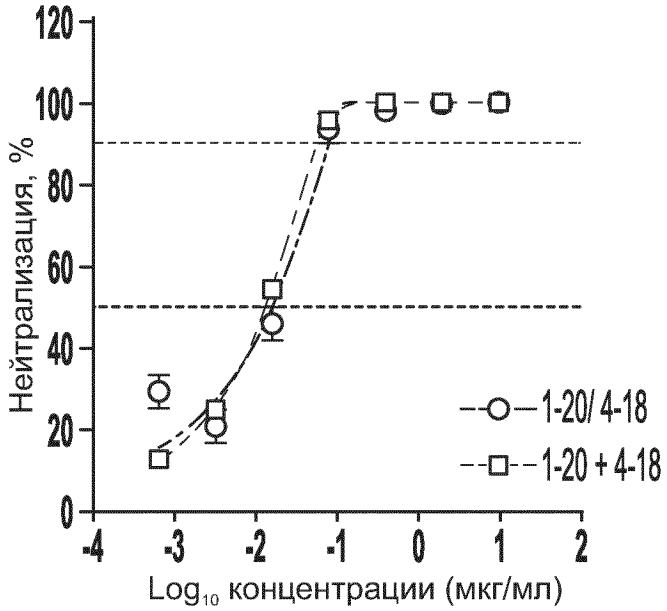
Фиг. 67c-d


A
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
1-20/4-18
1-20/ 4-18
1400/ 4-18
1-20/ A32
1400/ 4-18 + 1-20/A32
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)


B
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
1-20
4-18
1-20 + 4-18
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)

Фиг. 68a-b

C

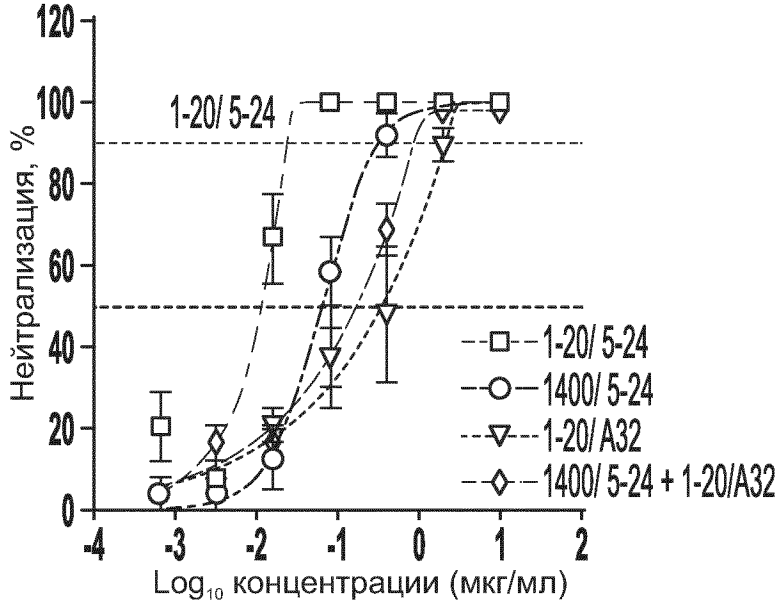


D

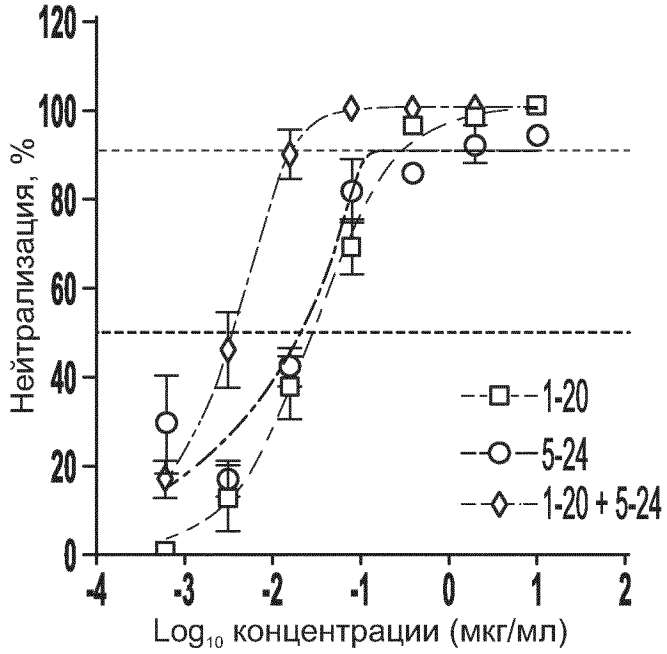
	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
1-20/ 4-18	0.016	0.076
1-20 + 4-18	0.014	0.057

Фиг. 68c-d

A

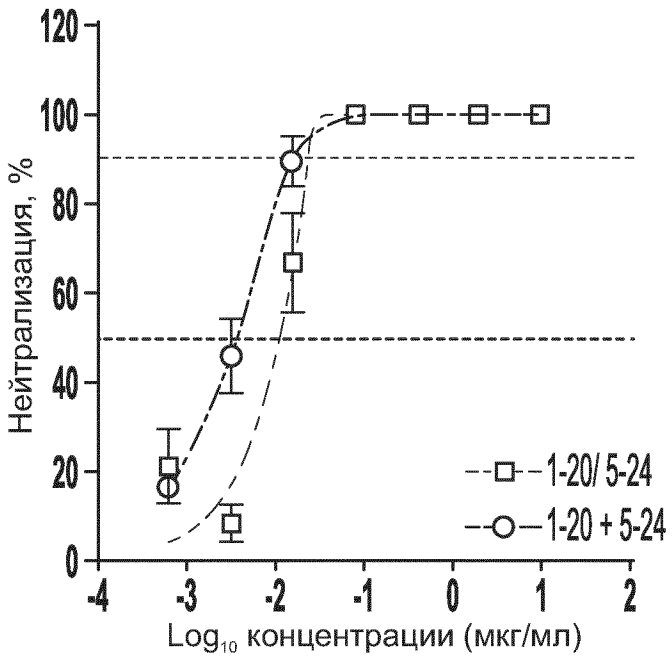

120
100
80
60
40
20
0
Нейтрализация, %
1-20/ 5-24
1-20/ 5-24
1400/ 5-24
1-20/ A32
1400/ 5-24 + 1-20/A32
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)

B


120
100
80
60
40
20
0
Нейтрализация, %
1-20
5-24
1-20 + 5-24
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации (мкг/мл)

Фиг. 69a-b

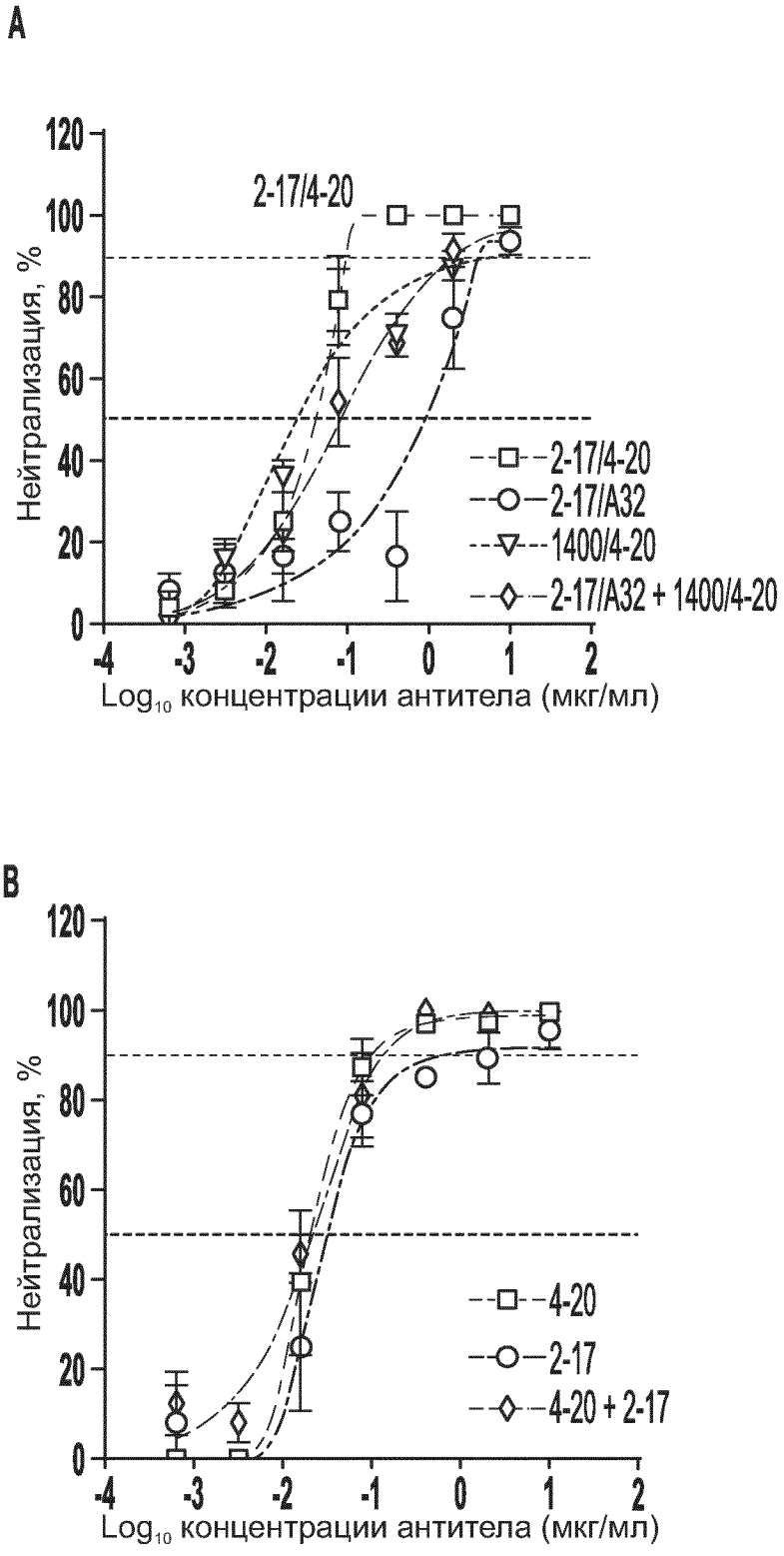
C



D

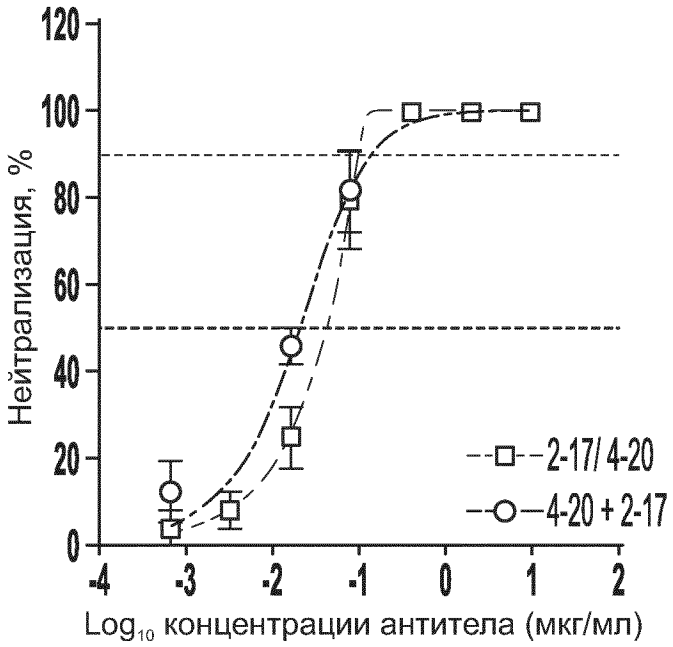
	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
1-20/ 5-24	0.012	0.023
1-20 + 5-24	0.004	0.016

Фиг. 69c-d


A
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
2-17/4-20
2-17/4-20
2-17/A32
1400/4-20
2-17/A32 + 1400/4-20
B
Нейтрализация, %
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
4-20
2-17
4-20 + 2-17

Фиг. 70a-b

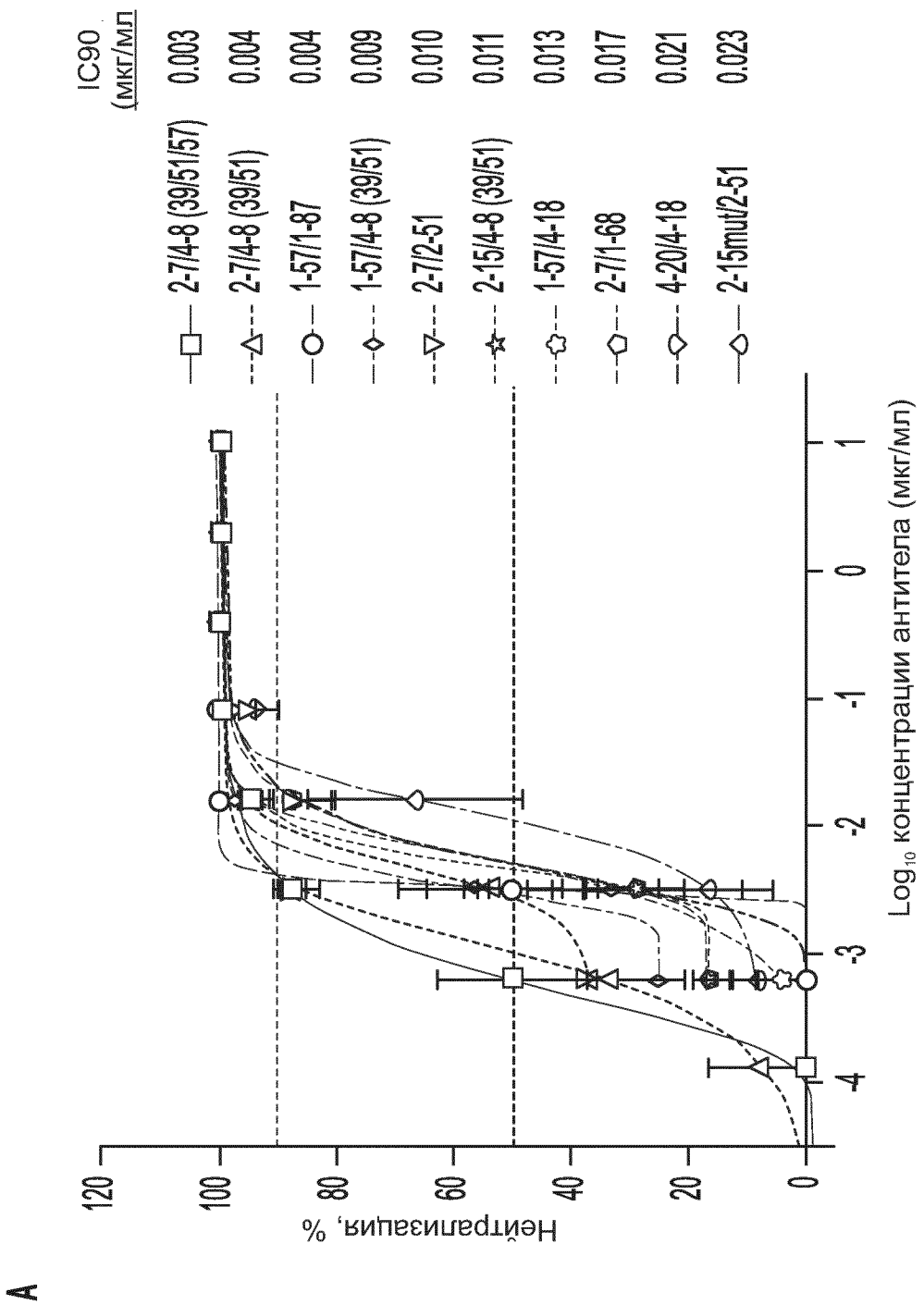
C



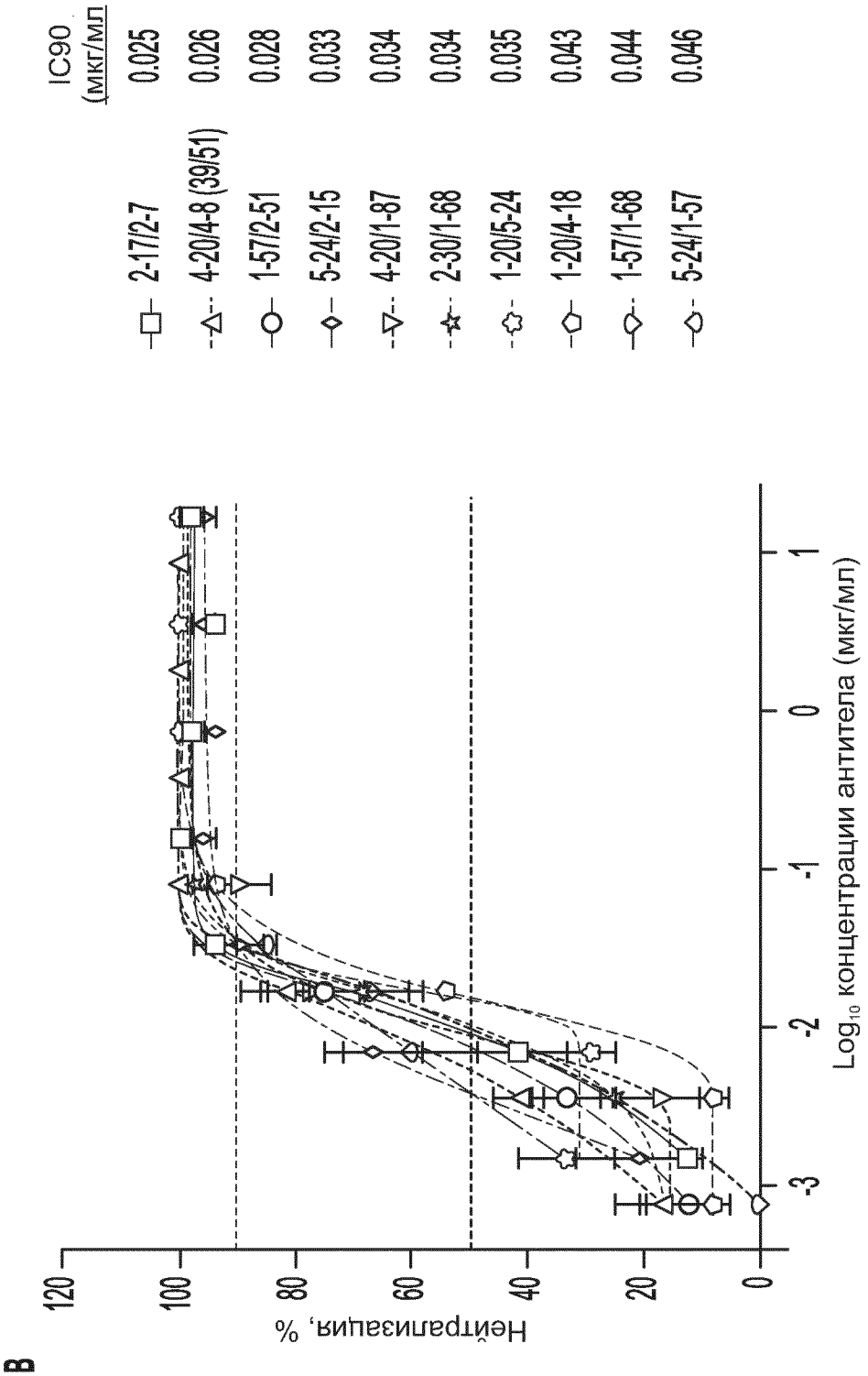
D

	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
2-17/ 4-20	0.042	0.097
2-17 + 4-20	0.021	0.135

Фиг. 70c-d


A
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-7/4-8 (39/51/57) 0.003
2-7/4-8 (39/51) 0.004
1-57/1-87 0.004
1-57/4-8 (39/51) 0.009
2-7/2-51 0.010
2-15/4-8 (39/51) 0.011
1-57/4-18 0.013
2-7/1-68 0.017
4-20/4-18 0.021
2-15mut/2-51 0.023

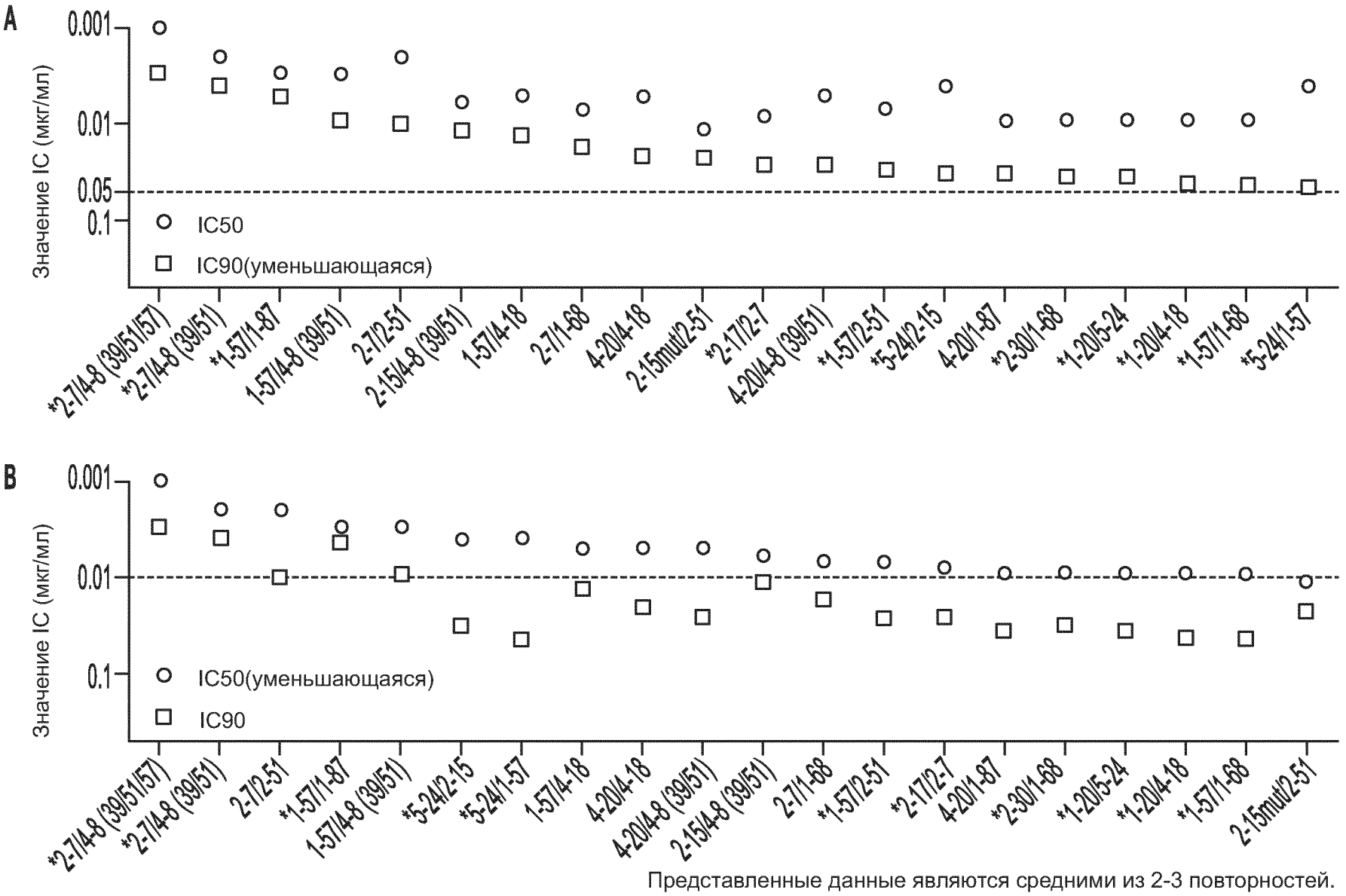
Фиг. 71a


B
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
IC90 (мкг/мл)
2-17/2-7 0.025
4-20/4-8 (39/51) 0.026
1-57/2-51 0.028
5-24/2-15 0.033
4-20/1-87 0.034
2-30/1-68 0.034
1-20/5-24 0.035
1-20/4-18 0.043
1-57/1-68 0.044
5-24/1-57 0.046

Фиг. 71b

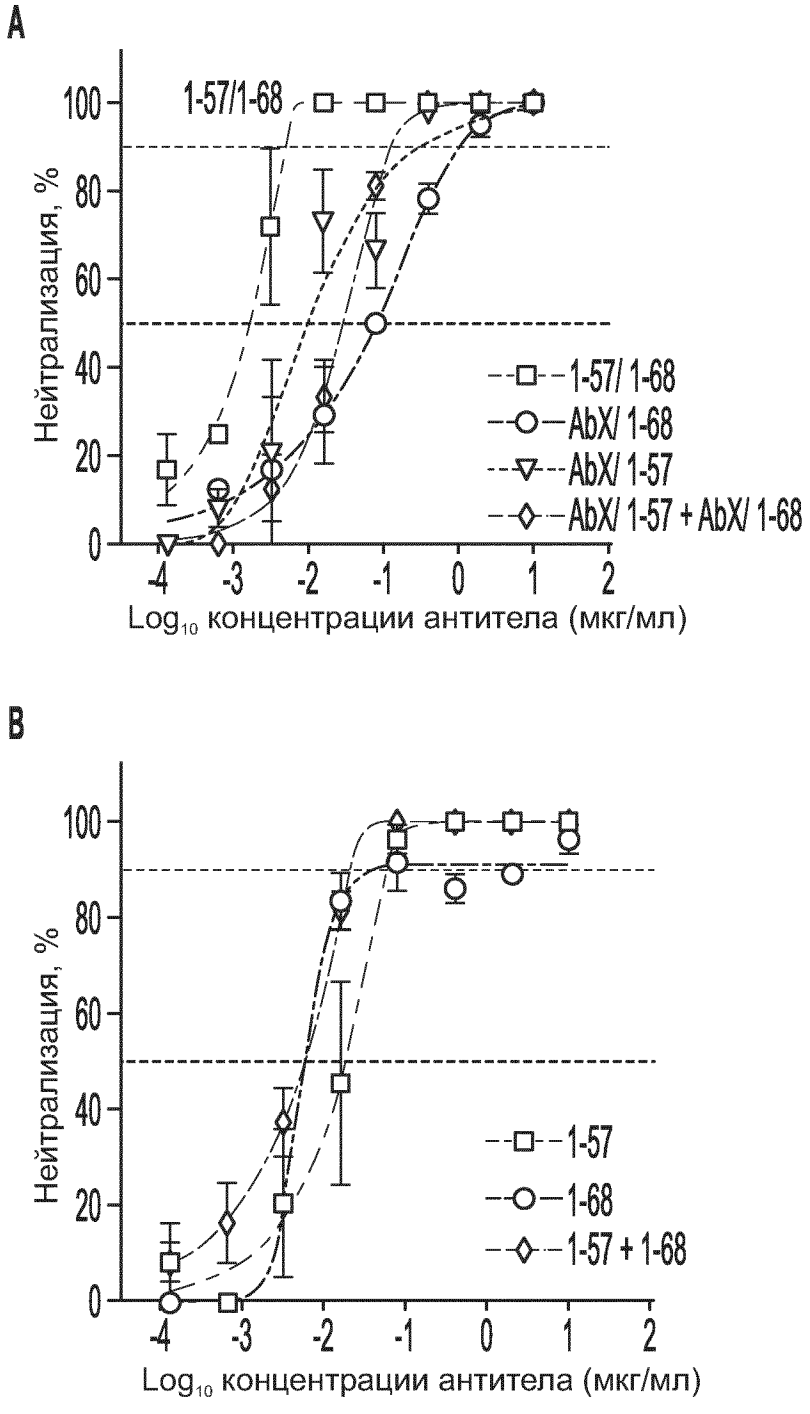
Биспецифическое	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
2-7/4-8 (39/51/57)	0.001	0.003
2-7/4-8 (39/51)	0.002	0.004
1-57/1-87	0.003	0.004
1-57/4-8 (39/51)	0.003	0.009
2-7/2-51	0.002	0.01
2-15/4-8 (39/51)	0.006	0.011
1-57/4-18	0.005	0.013
2-7/1-68	0.007	0.017
4-20/4-18	0.005	0.021
2-15mut/2-51	0.011	0.023
2-17/2-7	0.008	0.025
4-20/4-8 (39/51)	0.005	0.026
1-57/2-51	0.007	0.028
5-24/2-15	0.004	0.033
4-20/1-87	0.009	0.034
2-30/1-68	0009	0.034
1-20/5-24	0.009	0.035
1-20/4-18	0.009	0.043
1-57/1-68	0.009	0.044
5-24/1-57	0.004	0.046

Фиг. 72



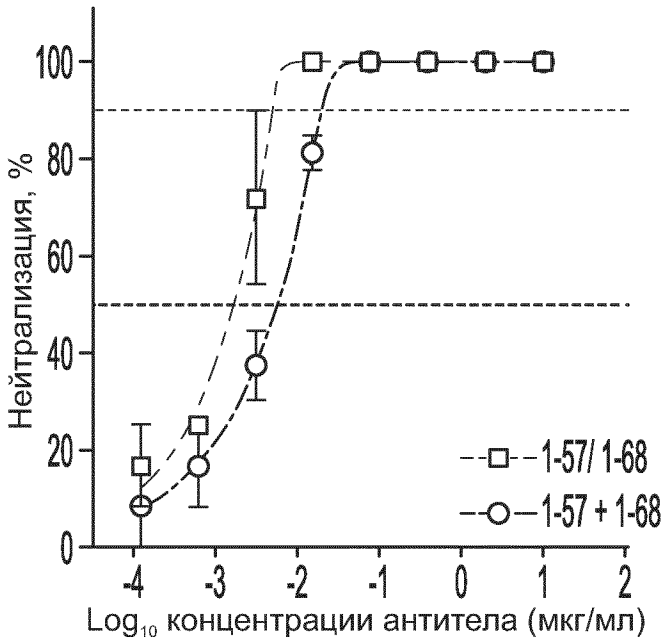
Представленные данные являются средними из 2-3 повторностей.

Фиг. 73a-b


A
1-57/1-68
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-57/ 1-68
AbX/ 1-68
AbX/ 1-57
AbX/ 1-57 + AbX/ 1-68
B
Нейтрализация, %
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-57
1-68
1-57 + 1-68

Фиг. 74a-b

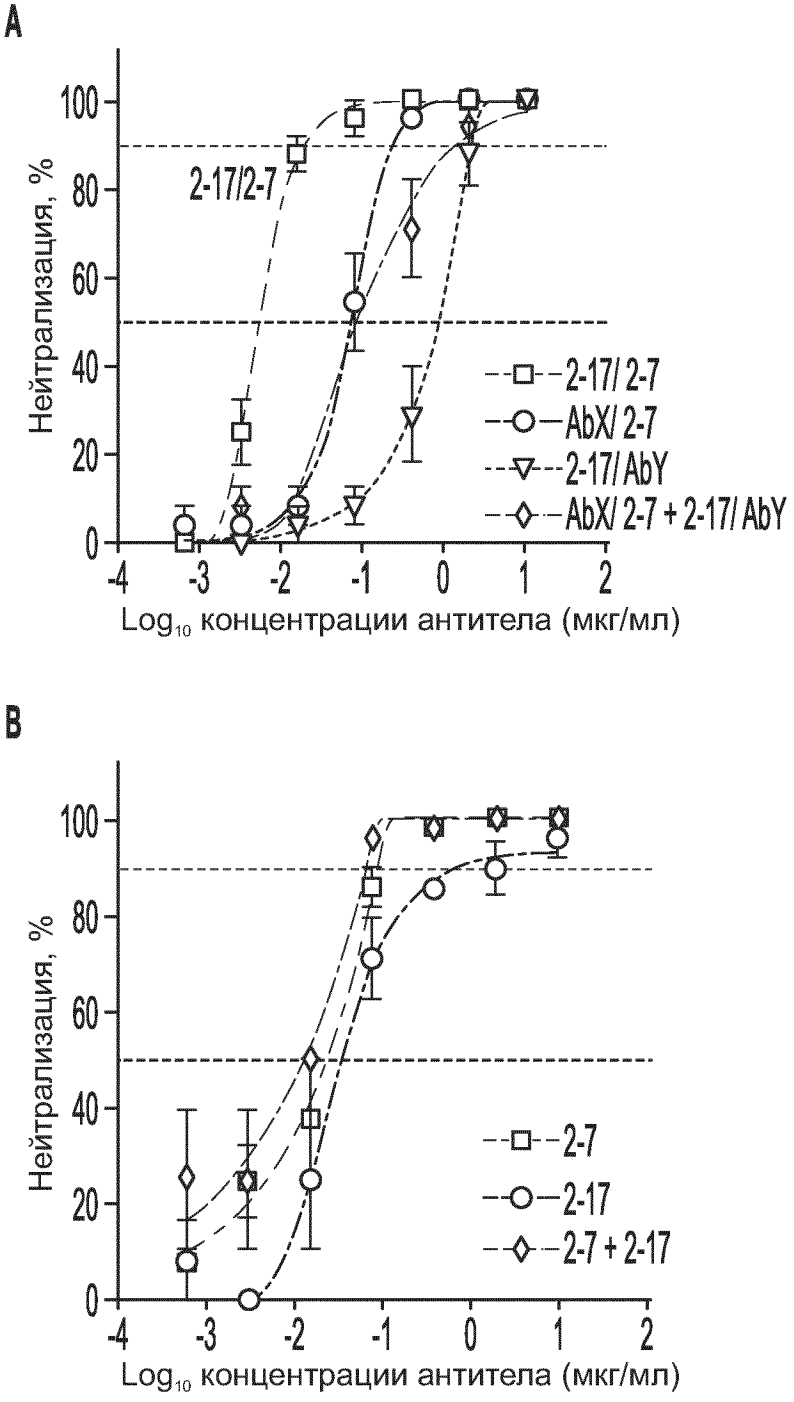
C



D

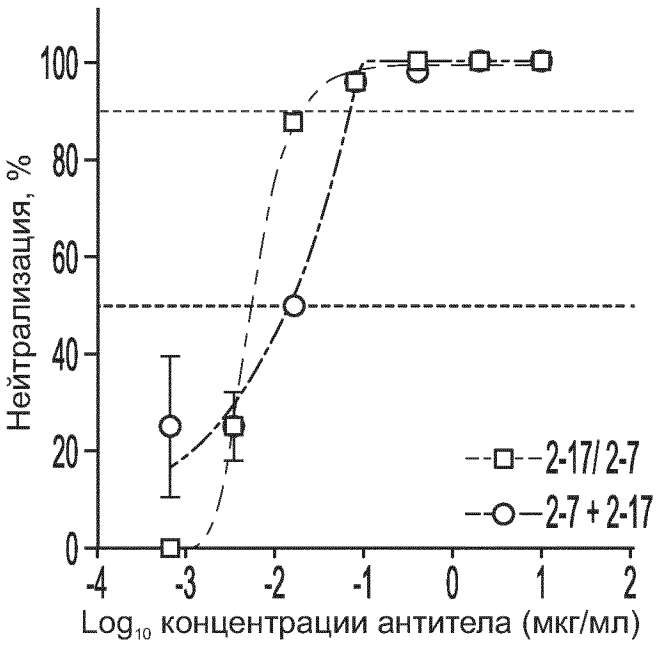
	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
1-57/ 1-68	0.002	0.005
1-57 + 1-68	0.006	0.020

Фиг. 74c-d


A
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
2-17/2-7
2-17/ 2-7
AbX/ 2-7
2-17/ AbY
AbX/ 2-7 + 2-17/ AbY
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
B
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
2-7
2-17
2-7 + 2-17
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)

Фиг. 75a-b

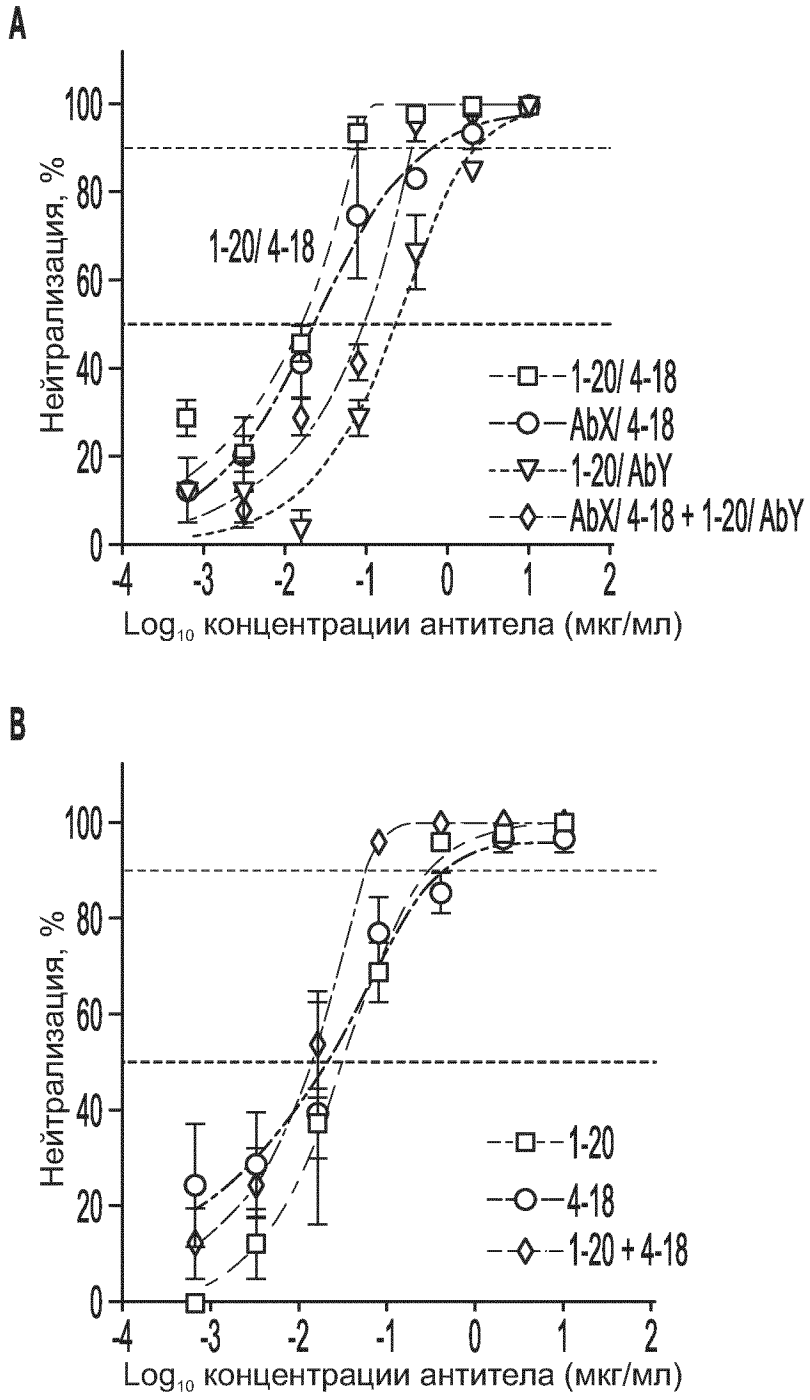
C



D

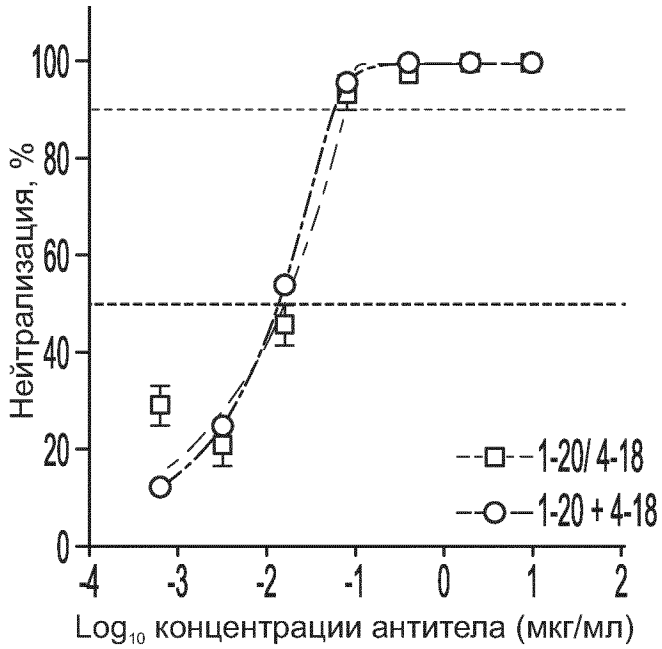
	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
2-17/2-7	0.005	0.020
2-7 + 2-17	0.014	0.070

Фиг. 75c-d


A
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
1-20/ 4-18
1-20/ 4-18
AbX/ 4-18
1-20/ AbY
AbX/ 4-18 + 1-20/ AbY
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
B
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
1-20
4-18
1-20 + 4-18
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)

Фиг. 76a-b

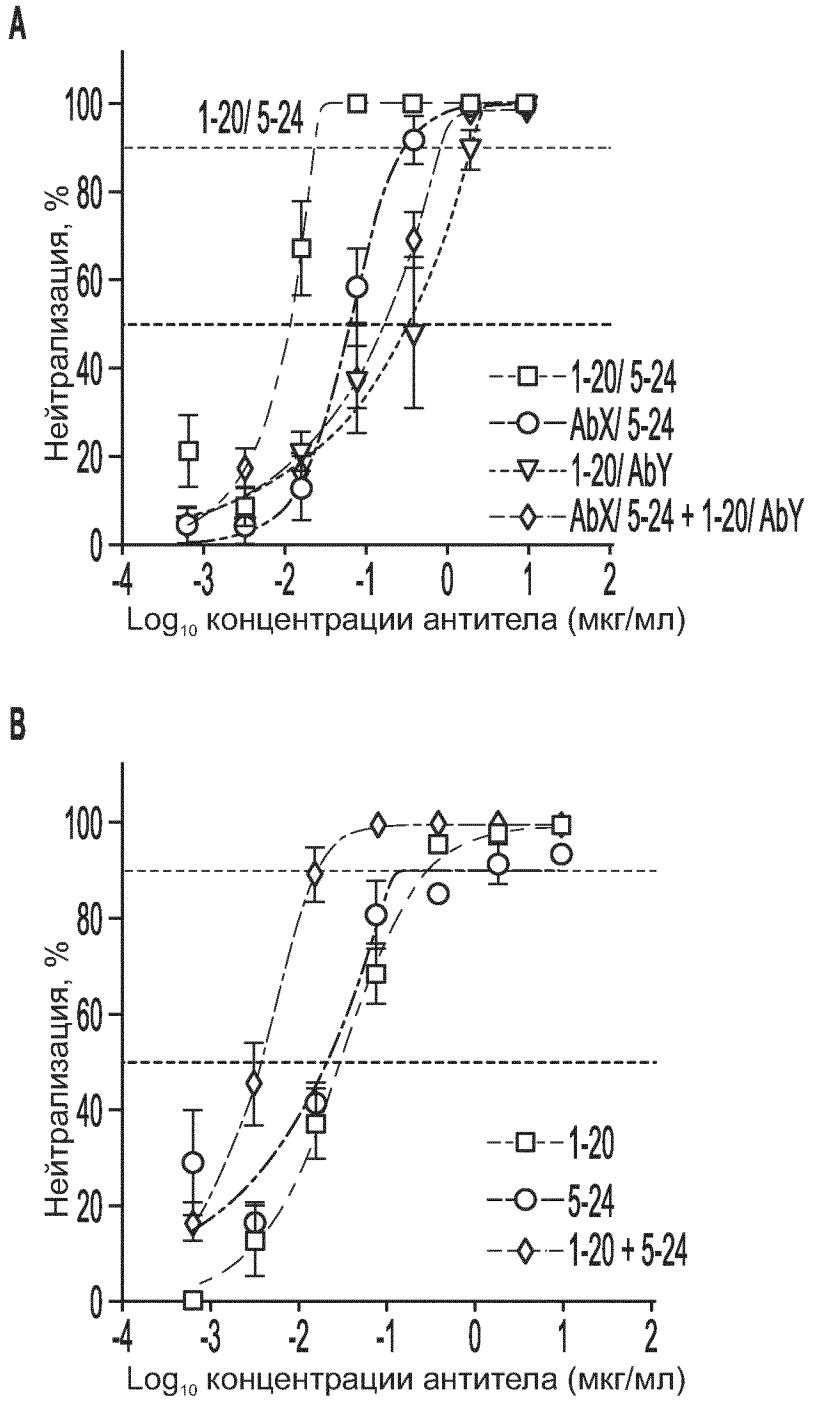
C



D

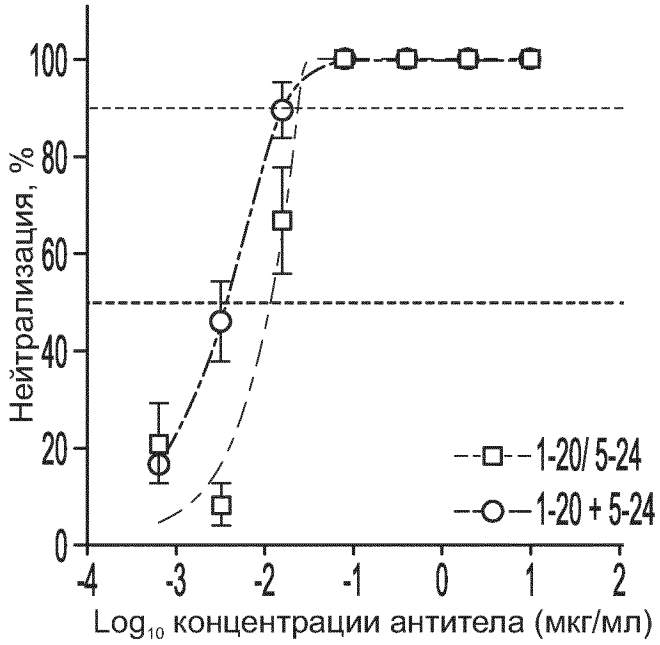
	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
1-20/ 4-18	0.016	0.077
1-20 + 4-18	0.014	0.057

Фиг. 76c-d


A
1-20/ 5-24
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-20/ 5-24
AbX/ 5-24
1-20/ AbY
AbX/ 5-24 + 1-20/ AbY
B
Нейтрализация, %
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-20
5-24
1-20 + 5-24

Фиг. 77a-b

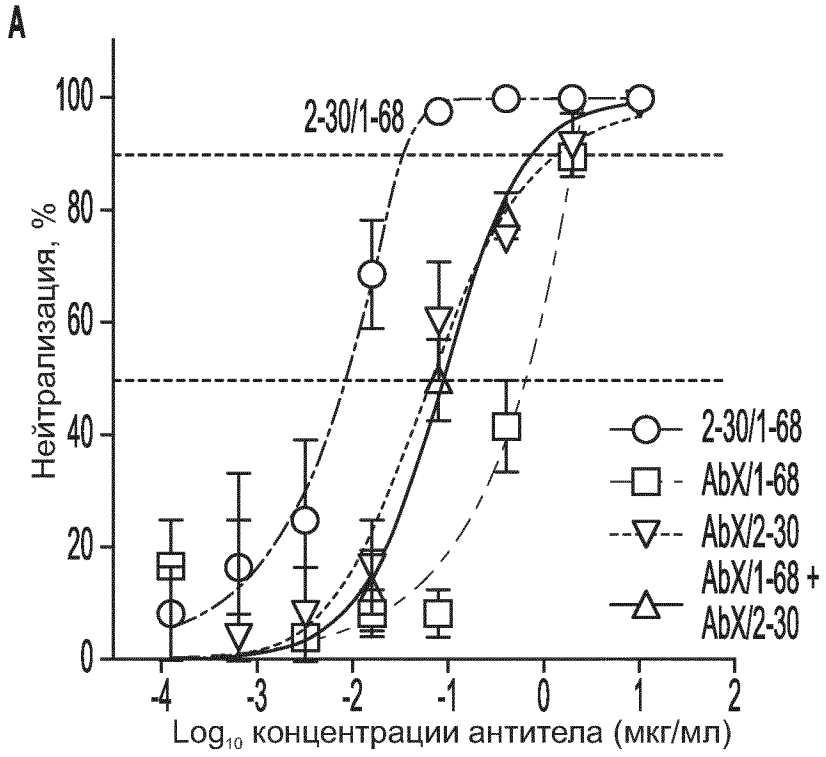
C

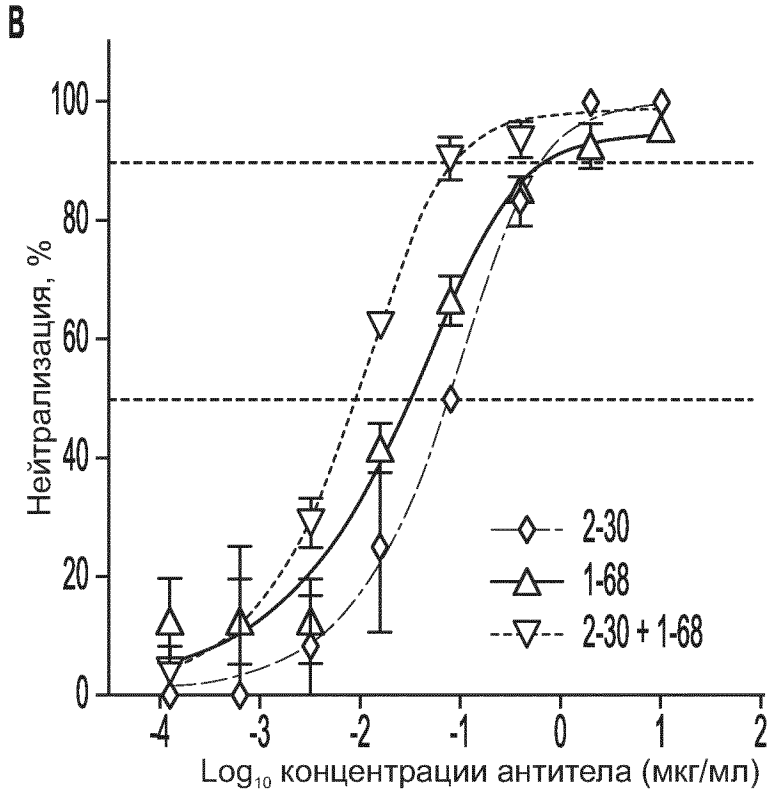


D

	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
1-20/ 5-24	0.012	0.023
1-20 + 5-24	0.004	0.016

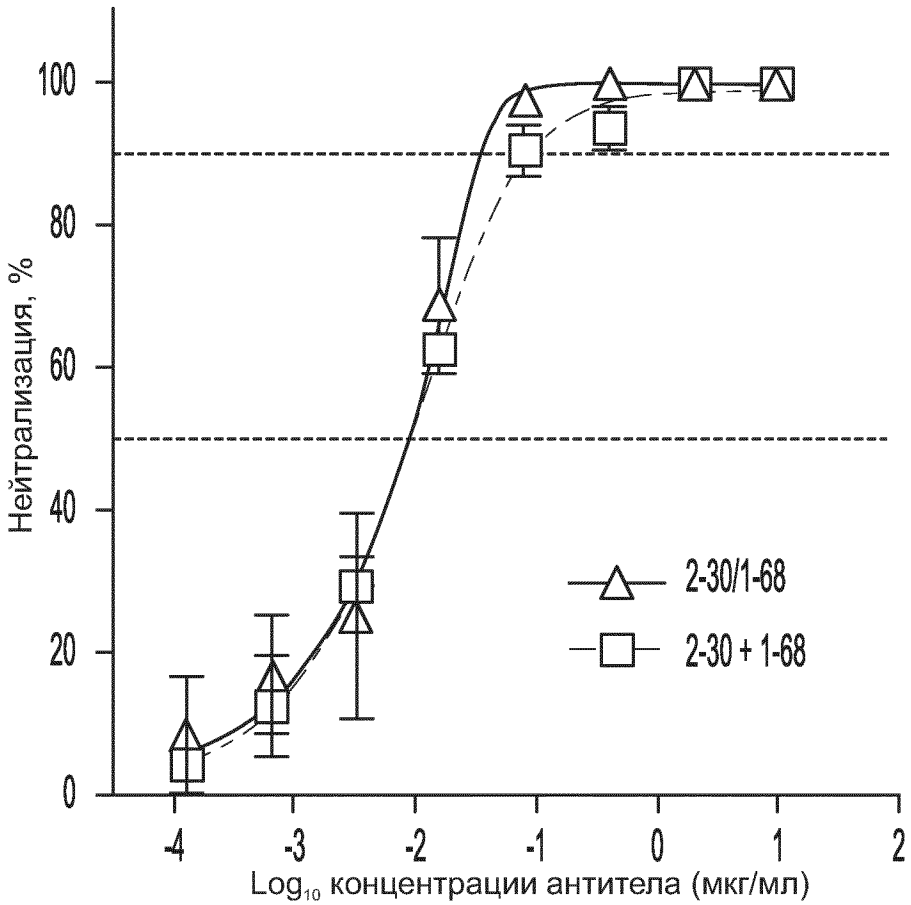
Фиг. 77c-d


A
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
2-30/1-68
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
2-30/1-68
AbX/1-68
AbX/2-30
AbX/1-68 + AbX/2-30


B
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
2-30
1-68
2-30 + 1-68

Фиг. 78a-b

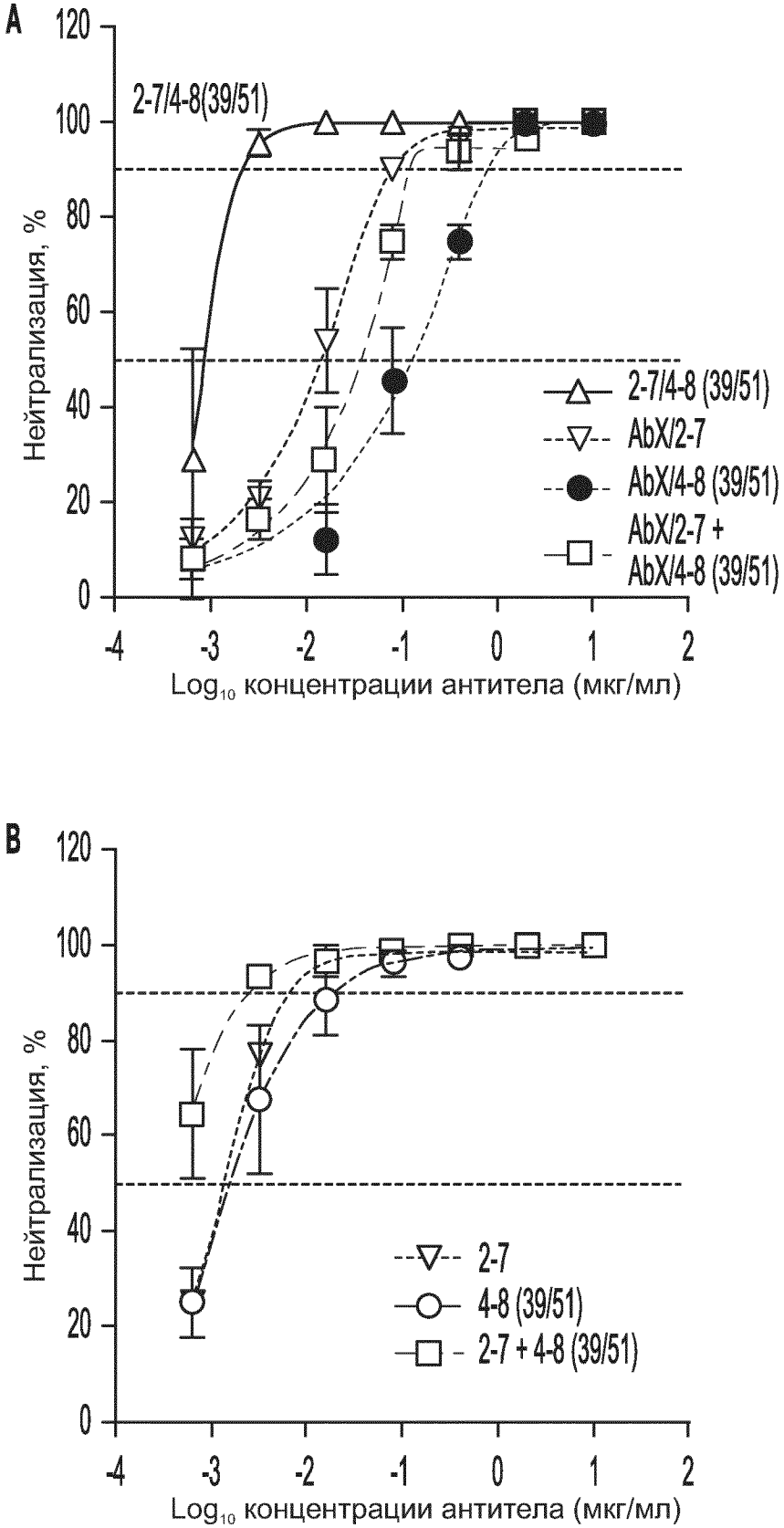
C



D

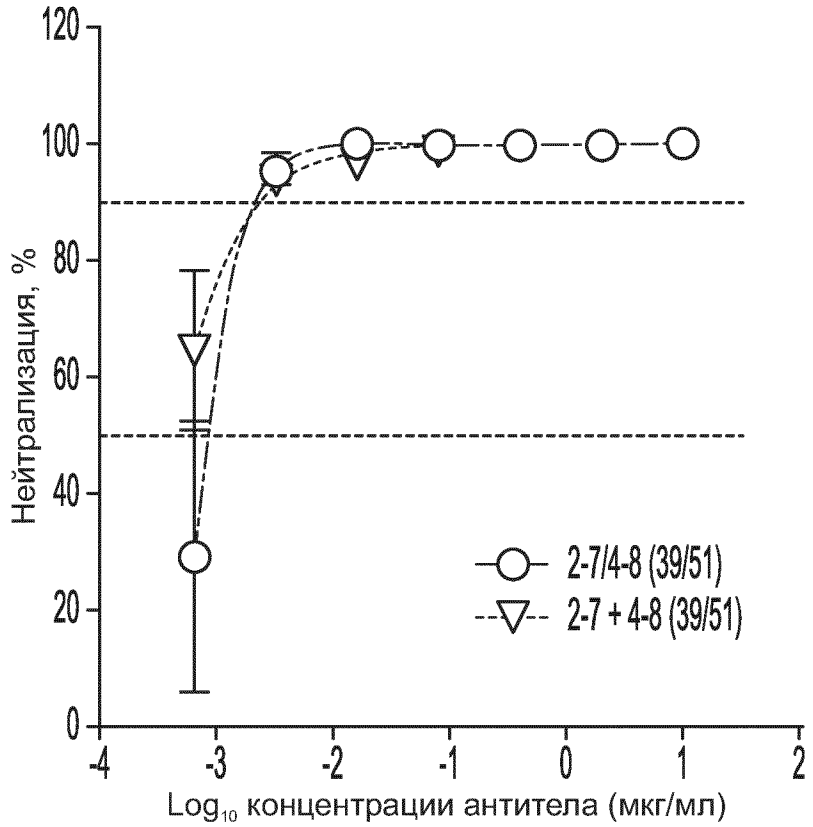
	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
2-30/ 1-68	0.009	0.034
2-30 + 1-68	0.009	0.086

Фиг. 78c-d


A
2-7/4-8(39/51)
Нейтрализация, %
120
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
2-7/4-8 (39/51)
AbX/2-7
AbX/4-8 (39/51)
AbX/2-7 +
AbX/4-8 (39/51)
B
Нейтрализация, %
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
2-7
4-8 (39/51)
2-7 + 4-8 (39/51)

Фиг. 79a-b

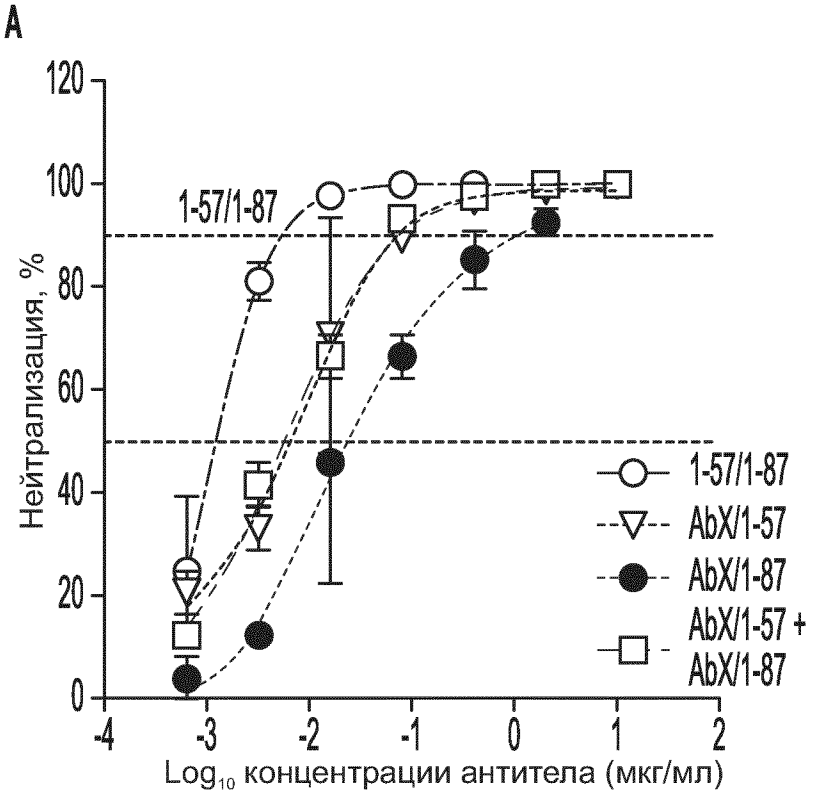
C

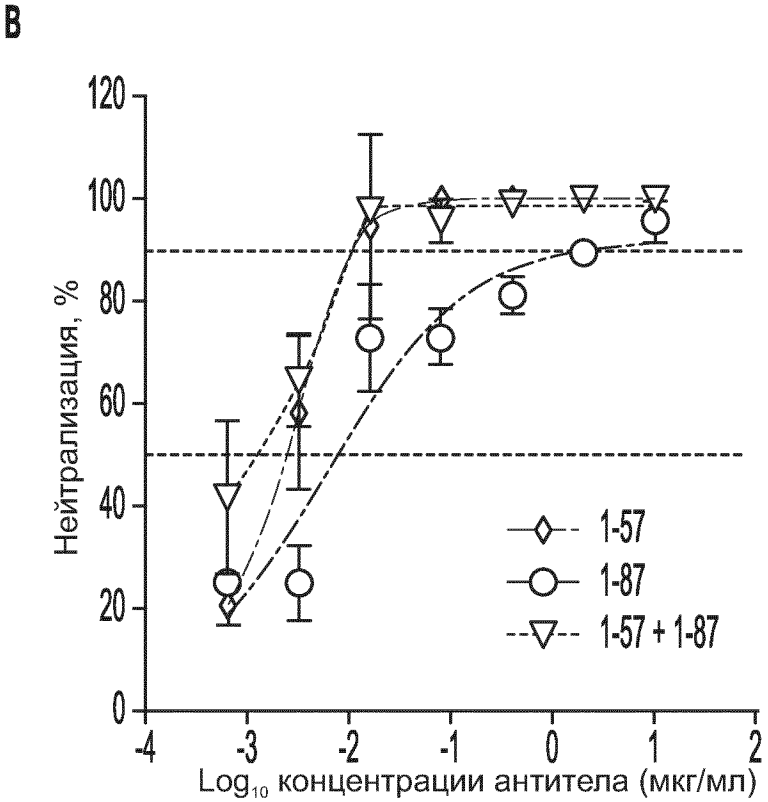


D

	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
2-7/4-8 (39/51)	0.0008	0.002
2-7 + 4-8 (39/51)	0.0004	0.002

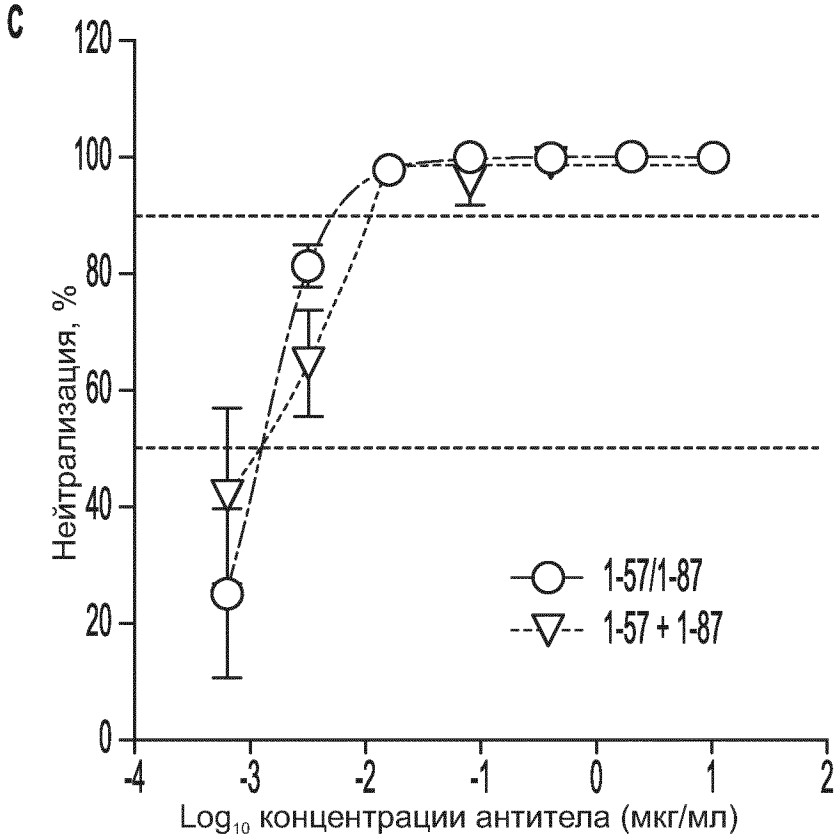
Фиг. 79c-d


A
120
100
80
60
40
20
0
Нейтрализация, %
1-57/1-87
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-57/1-87
AbX/1-57
AbX/1-87
AbX/1-57 + AbX/1-87


B
120
100
80
60
40
20
0
Нейтрализация, %
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log10 концентрации антитела (мкг/мл)
1-57
1-87
1-57 + 1-87

Фиг. 80a-b

C



D

	IC50 (мкг/мл)	IC90 (мкг/мл
1-57/1-87	0.0012	0.002
1-57 + 1-87	0.0012	0.010

Фиг. 80c-d

Биспецифическое	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
2-36/2-15	0.023	0.054
1-20/1-68	0.015	0.055
2-43/2-51	0.011	0.069
2-15/1-87	0.008	0.072
2-30/1-87	0.014	0.075
2-43/2-51	0.004	0.076
1-20/2-51	0.029	0.081
2-17/2-15	0.006	0.088
2-17/2-43	0.007	0.088
2-15mut/4-18	0.057	0.091
4-20/4-19	0.035	0.103
2-43/1-68	0.007	0.124
2-17/4-20	0.03	0.164
2-17/1-57	0.023	0.167
2-36/1-57	0.066	0.175
1-20/4-8 (39/51)	0.036	0.191
2-15mut/1-87	0.007	0.193
1-20/2-17	0.025	0.213
5-24/4-20	0.063	0.222

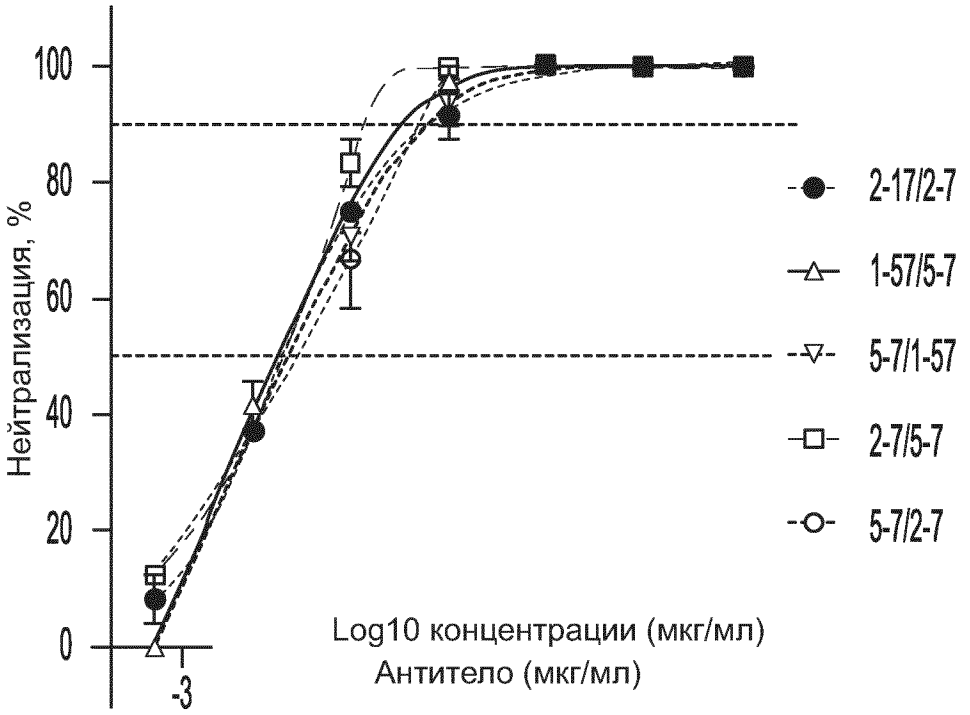
Фиг. 81

Биспецифическое	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
1-57/4-19	0.072	0.367
2-36/4-20	0.188	0.418
2-15mut/5-24	0.083	0.421
2-15mut/2-17	0.266	0.476
2-36/1-20	0.174	0.549
2-17/2-30	0.065	0.598
2-36/2-7	0.084	0.712
2-15mut/1-68	0.072	0.756
1-20/1-87	0.027	0.87
2-36/4-18	0.03	0.982
2-30/4-19	0.529	1.747
2-36/2-17	0.063	4.55
2-15mut/4-19	2.549	5.718
1-20/4-19	1.579	6.096
2-36/1-68	0.096	9.948
2-15/4-19	4.857	18.883
2-30/4-18	0.108	>10
5-24/2-43	0.01	>10

Фиг. 81

продолжение

A

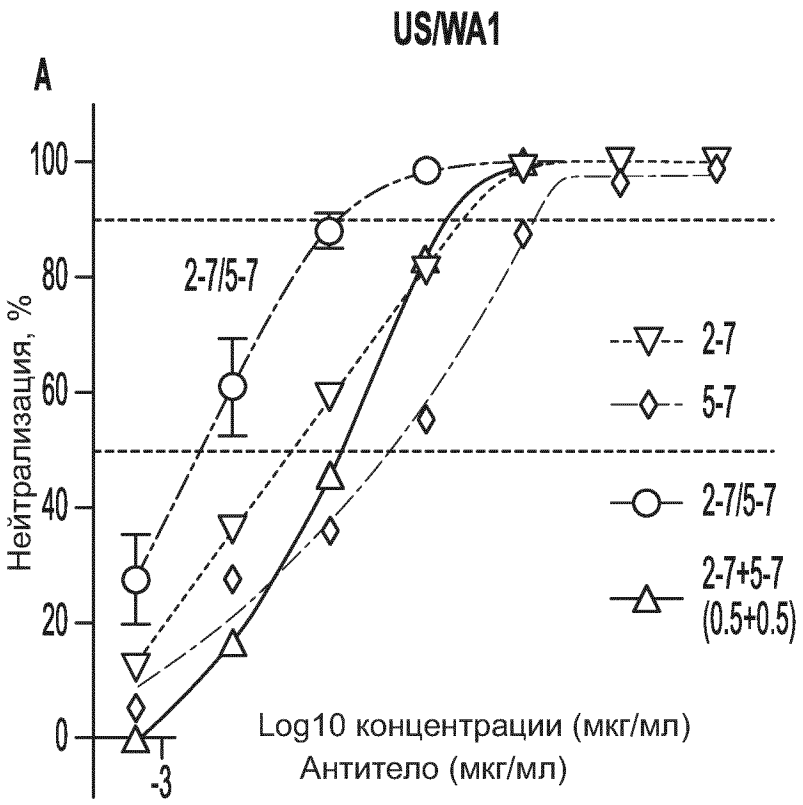


B

Биспецифические антитела	Активность против вируса дикого типа (WA1)	
	IC_{50} (мкг/мл)	IC_{90} (мкг/мл)
2-17/2-7 (control)	0.005-0.008	0.025-0.055
1-57/5-7	0.005	0.037
5-7/1-57	0.006	0.054
2-7/5-7	0.005	0.020
5-7/2-7	0.007	0.049

Фиг. 82a-b

A



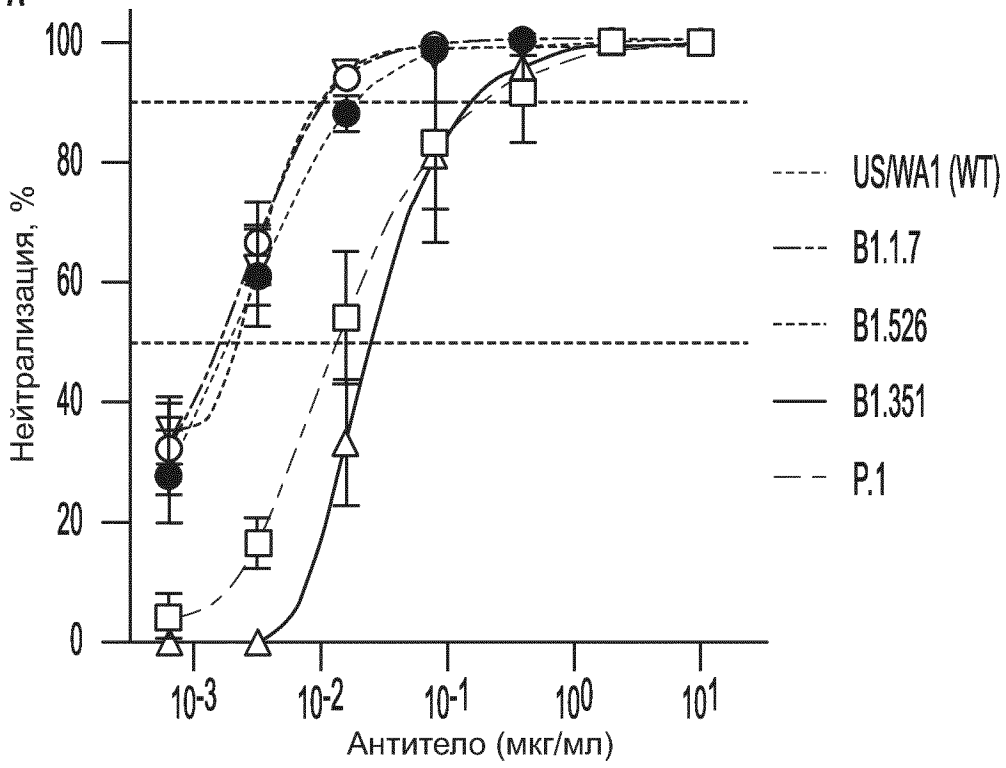
B

Антитела	IC_{50} (мкг/мл)
2-7	0.009
5-7	0.044
2-7/5-7	0.002
2-7+5-7	0.020

Фиг. 83a-b

Биспецифическое 2-7/5-7

A

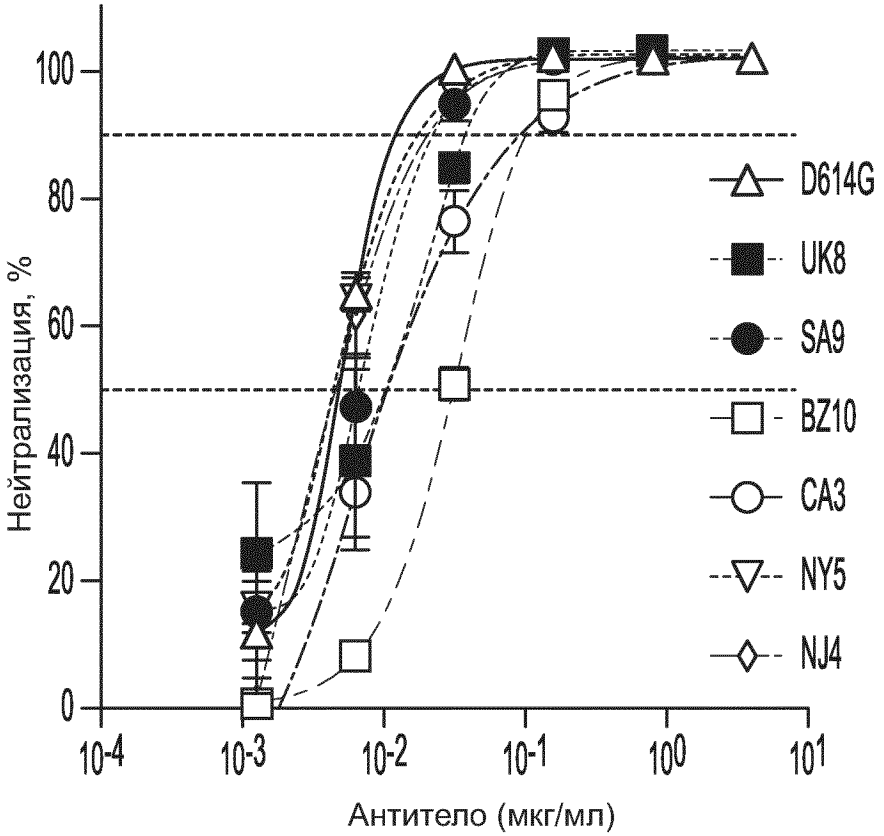


B

Вирус	IC_{50} (мкг/мл)	IC_{90} (мкг/мл)
WA1 (WT)	0.002	0.019
B1.1.7	0.002	0.011
B1.526	0.002	0.01
B1.351	0.025	0.156
P.1	0.013	0.188

Фиг. 84a-b

A

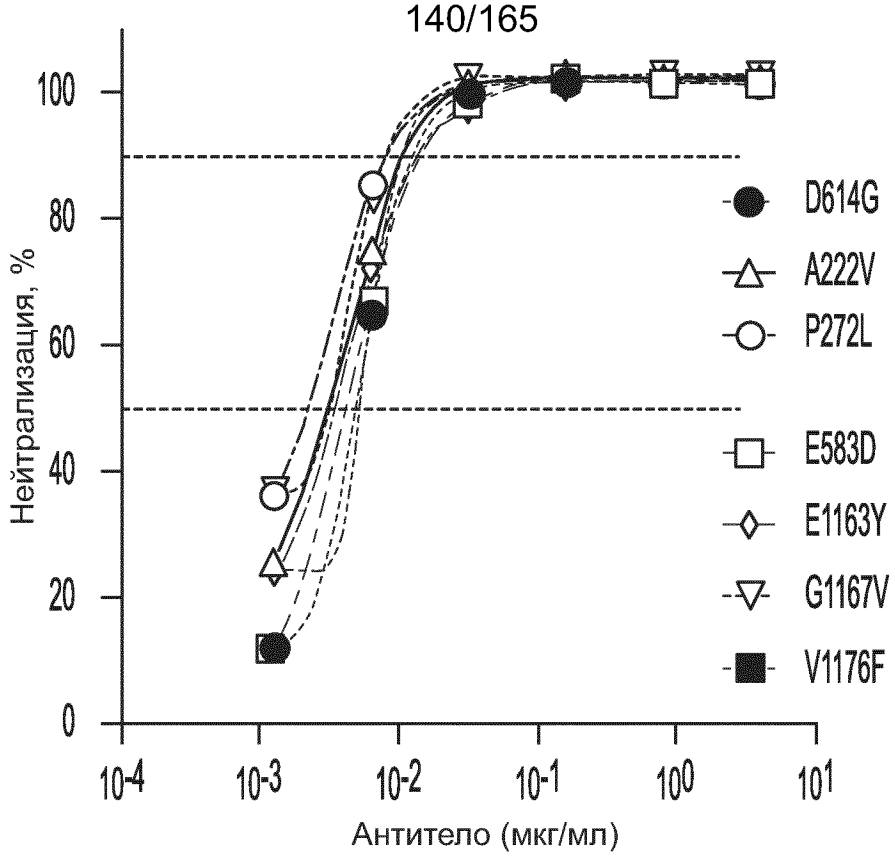


B

Варианты	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
UK8	0.011	0.039
SA9	0.007	0.023
BZ10	0.031	0.102
CA3	0.011	0.094
NY5	0.004	0.018
NJ4	0.005	0.021

Фиг. 85a-b

C

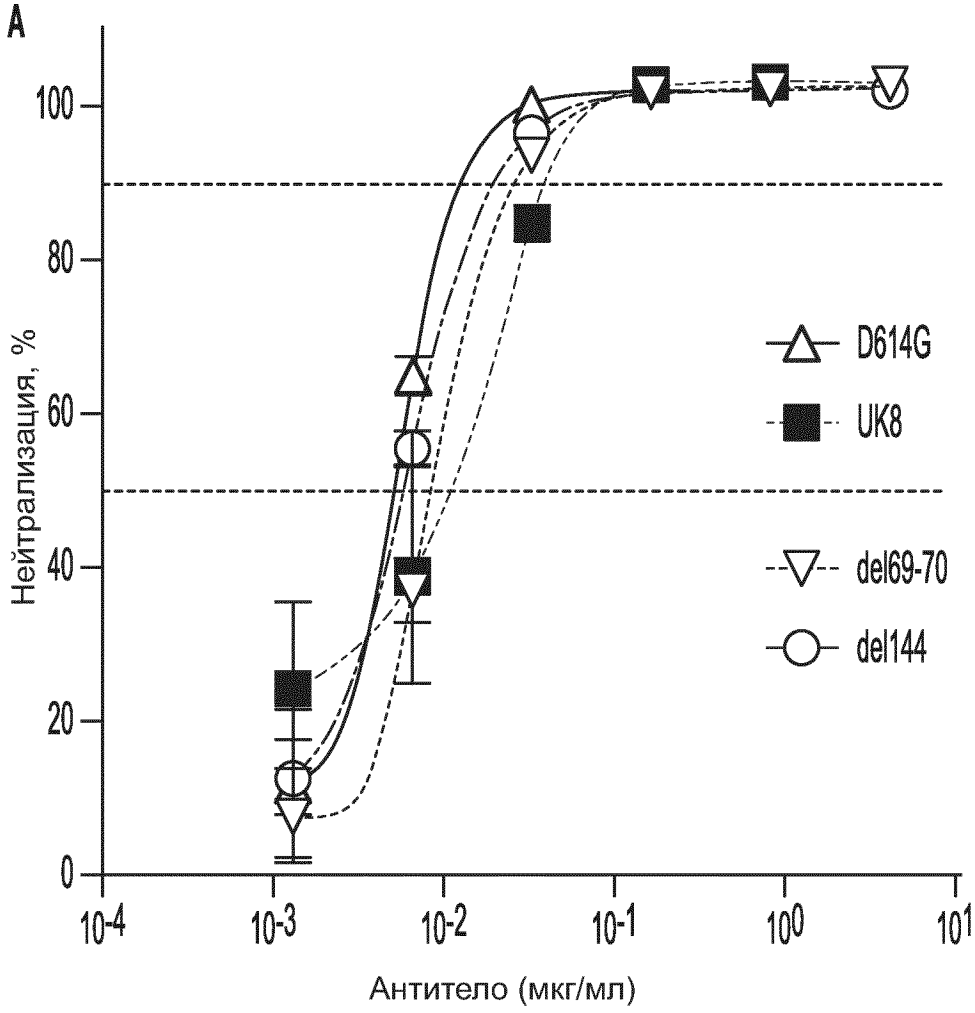


D

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
A222V	0.003	0.011
P272L	0.002	0.008
E583D	0.004	0.014
E1163Y	0.003	0.014
G1167V	0.003	0.008
V1176F	0.005	0.010

Фиг. 85c-d

A

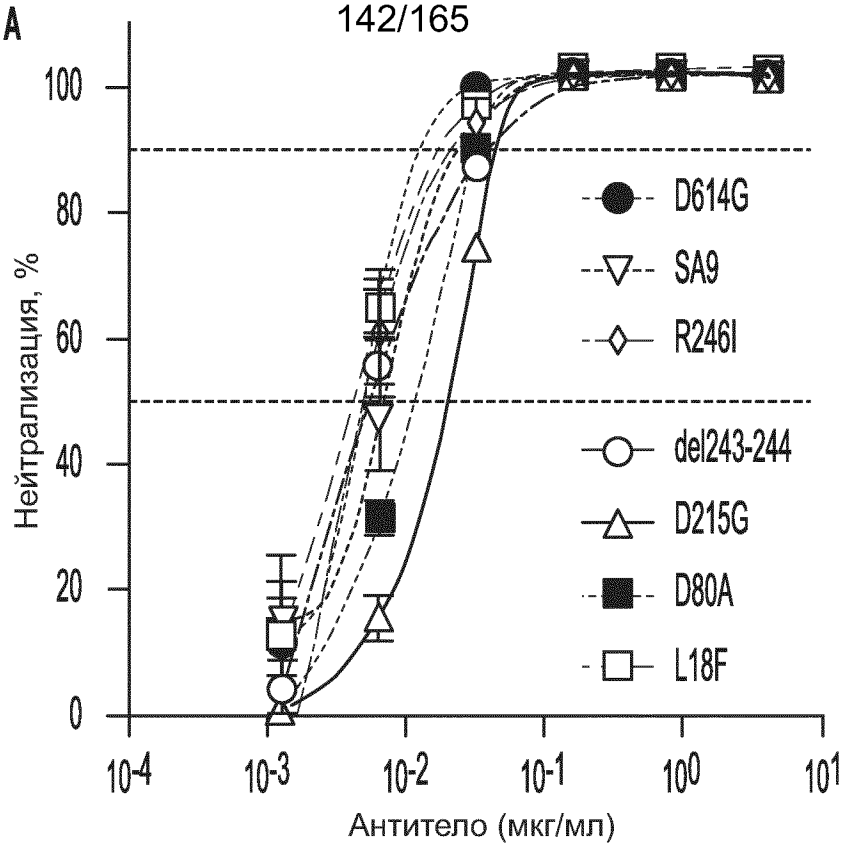


B

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
UK8	0.011	0.039
del69-70	0.008	0.025
del144	0.006	0.019

Фиг. 85a-b

A

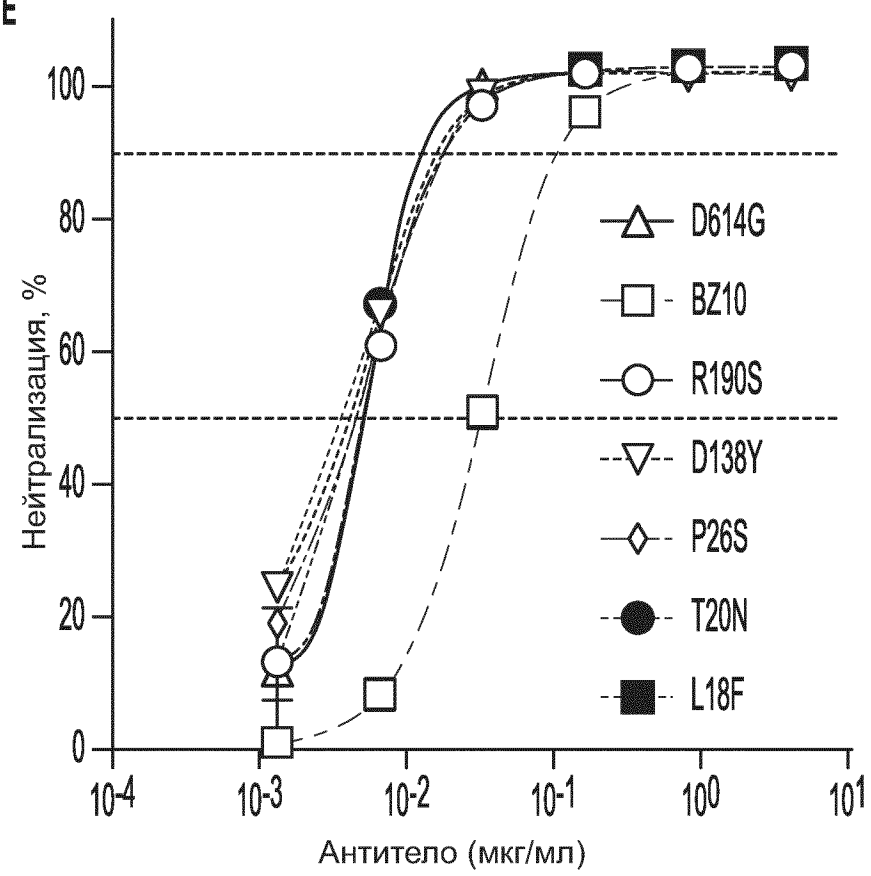


B

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
SA9	0.007	0.023
R246I	0.005	0.021
del243-244	0.005	0.037
D215G	0.020	0.044
D80A	0.011	0.031
L18F	0.004	0.017

Фиг. 86c-d

E

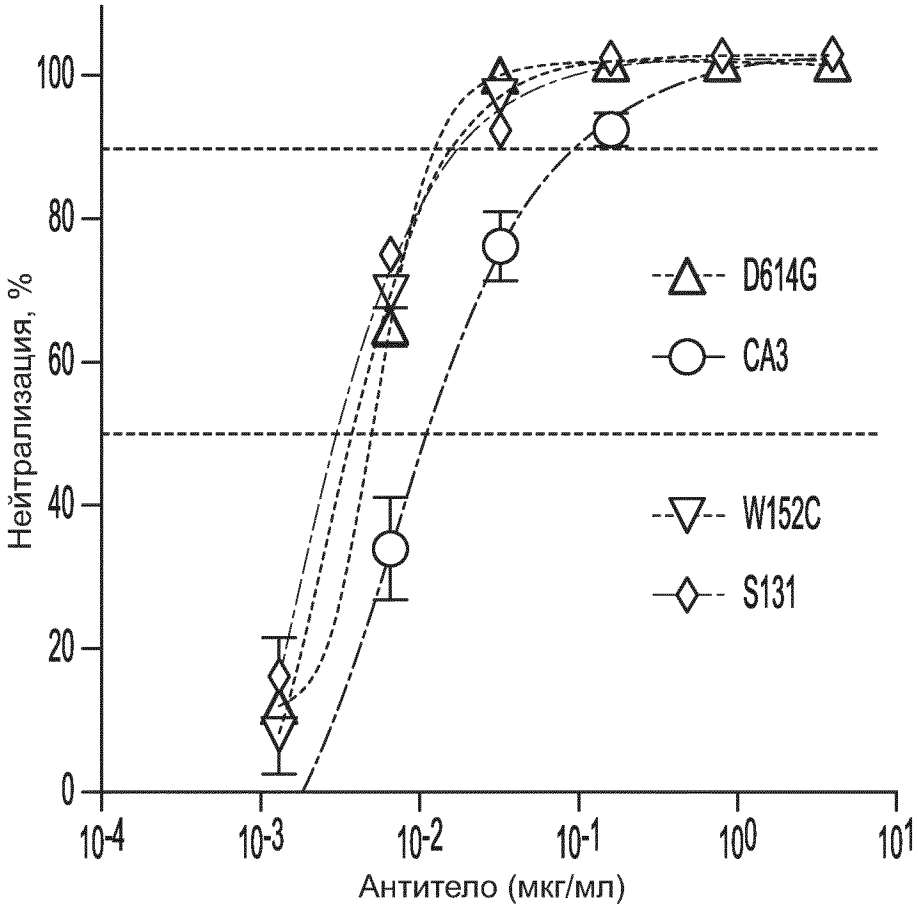


F

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
BZ10	0.031	0.102
R190S	0.005	0.017
D138Y	0.004	0.015
P26S	0.004	0.018
T20N	0.003	0.017
L18F	0.004	0.017

Фиг. 86e-f

A

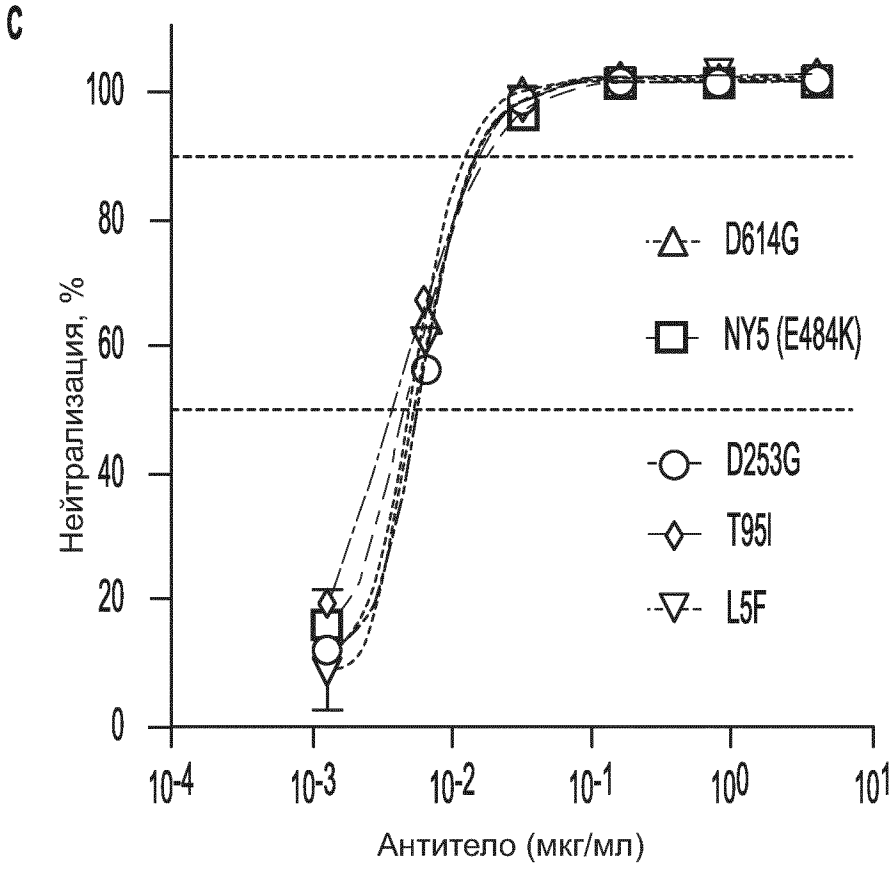


B

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
CA3	0.011	0.094
W152C	0.004	0.016
S131	0.003	0.017

Фиг. 87a-b

C

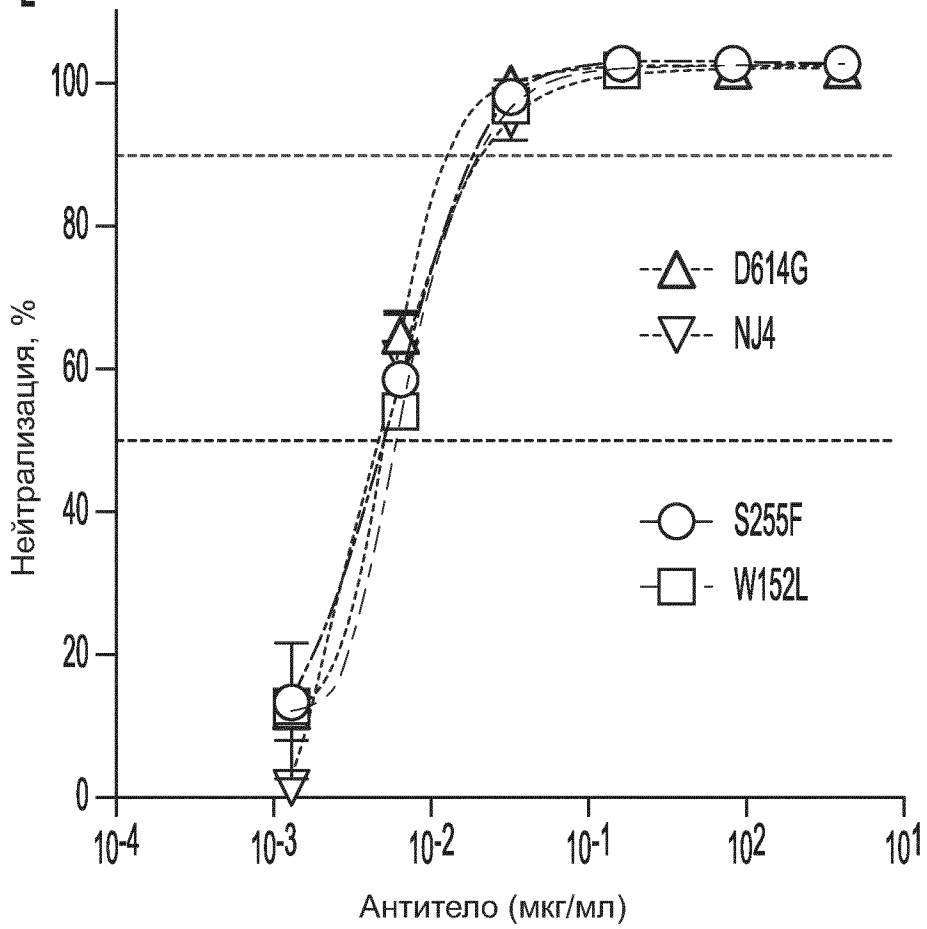


D

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
NY5	0.004	0.018
D253G	0.006	0.015
T95I	0.004	0.015
L5F	0.005	0.015

Фиг. 87c-d

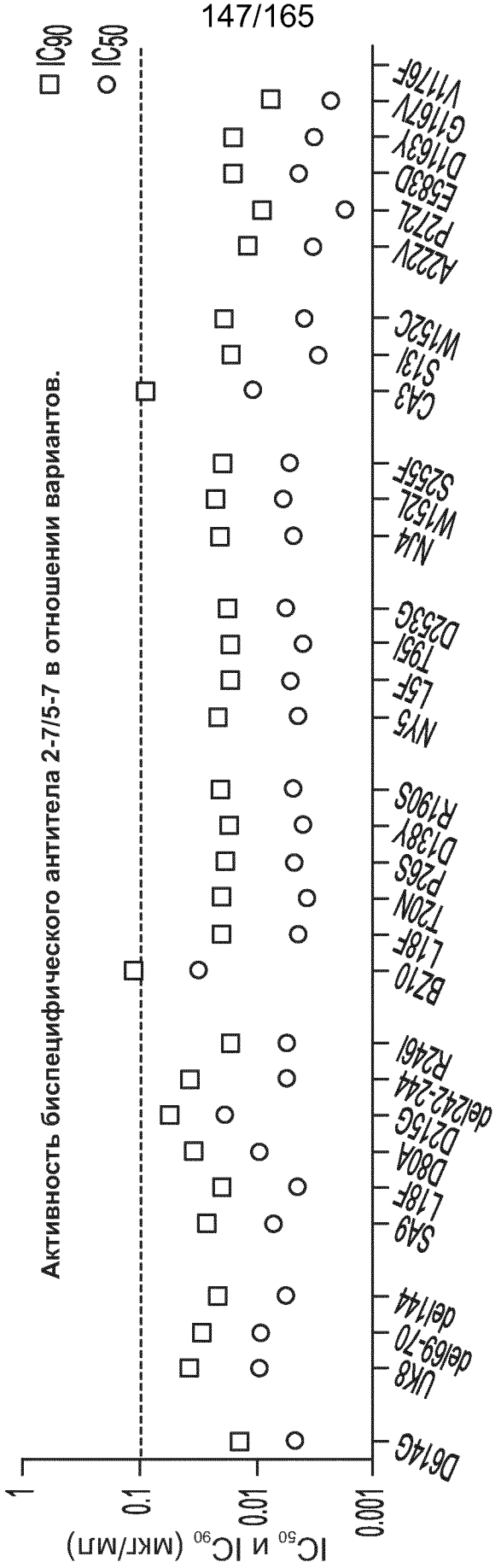
E



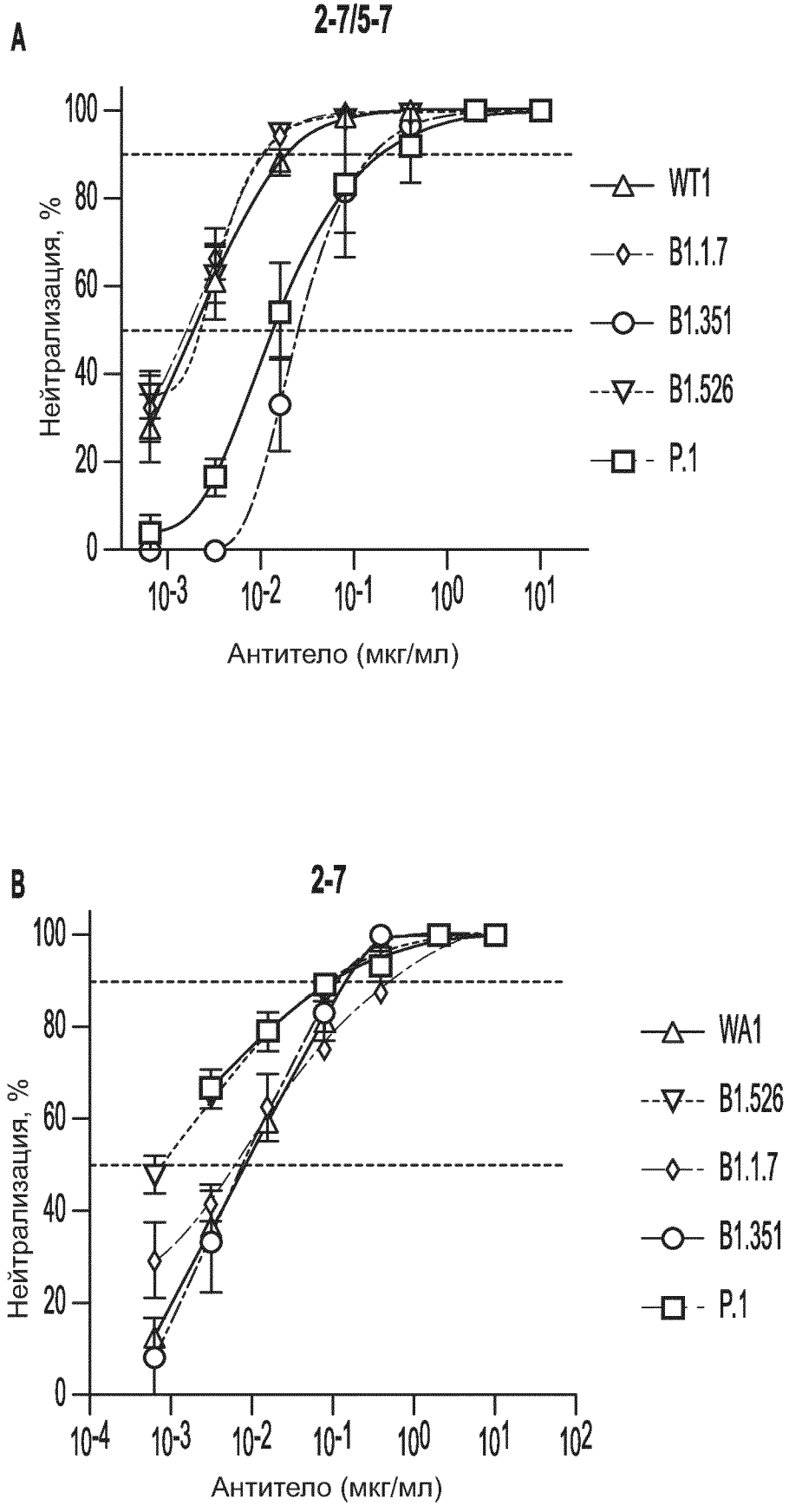
F

Мутации	Активность (мкг/мл)	
	IC_{50}	IC_{90}
D614G	0.005	0.012
NJ4	0.005	0.021
S255F	0.005	0.018
W152L	0.006	0.019

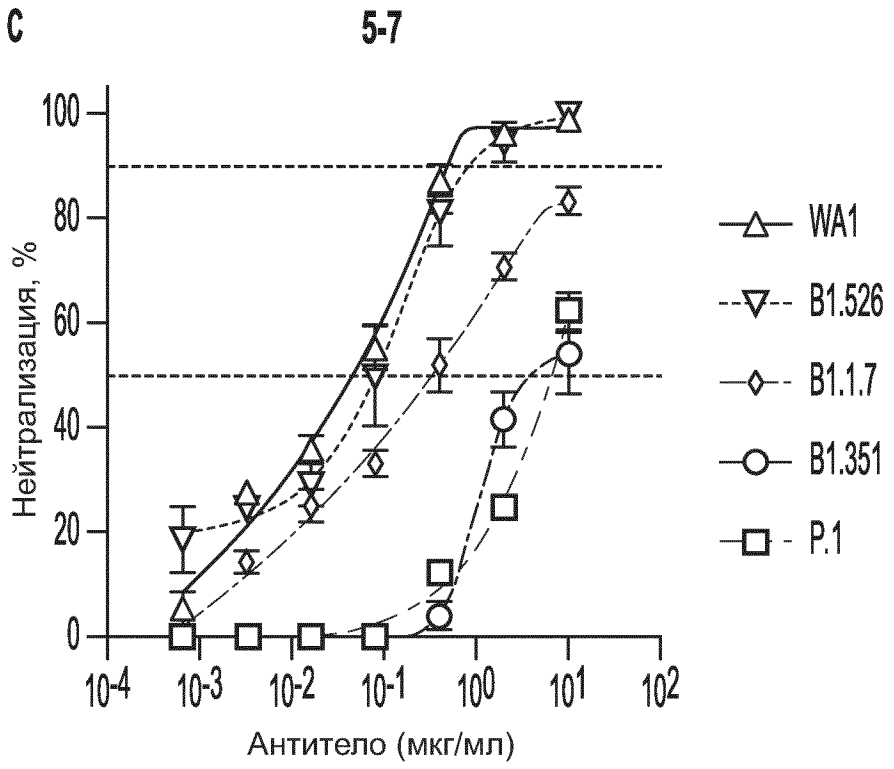
Фиг. 87e-f


IC90
IC50
Активность биспецифического антитела 2-7/5-7 в отношении вариантов.
IC50 и IC90 (мкг/мл)
1
0.1
0.01
0.001
D614G
UK8
del69-70
del144
SA9
L18F
D80A
D215G
del242-244
R246I
BZ10
L18F
T20N
P26S
D138Y
R190S
NY5
L5F
T95I
D253G
NJ4
W152L
S255F
CA3
S13I
W152C
A222V
P272L
E583D
D1163Y
G1167V
V1176F

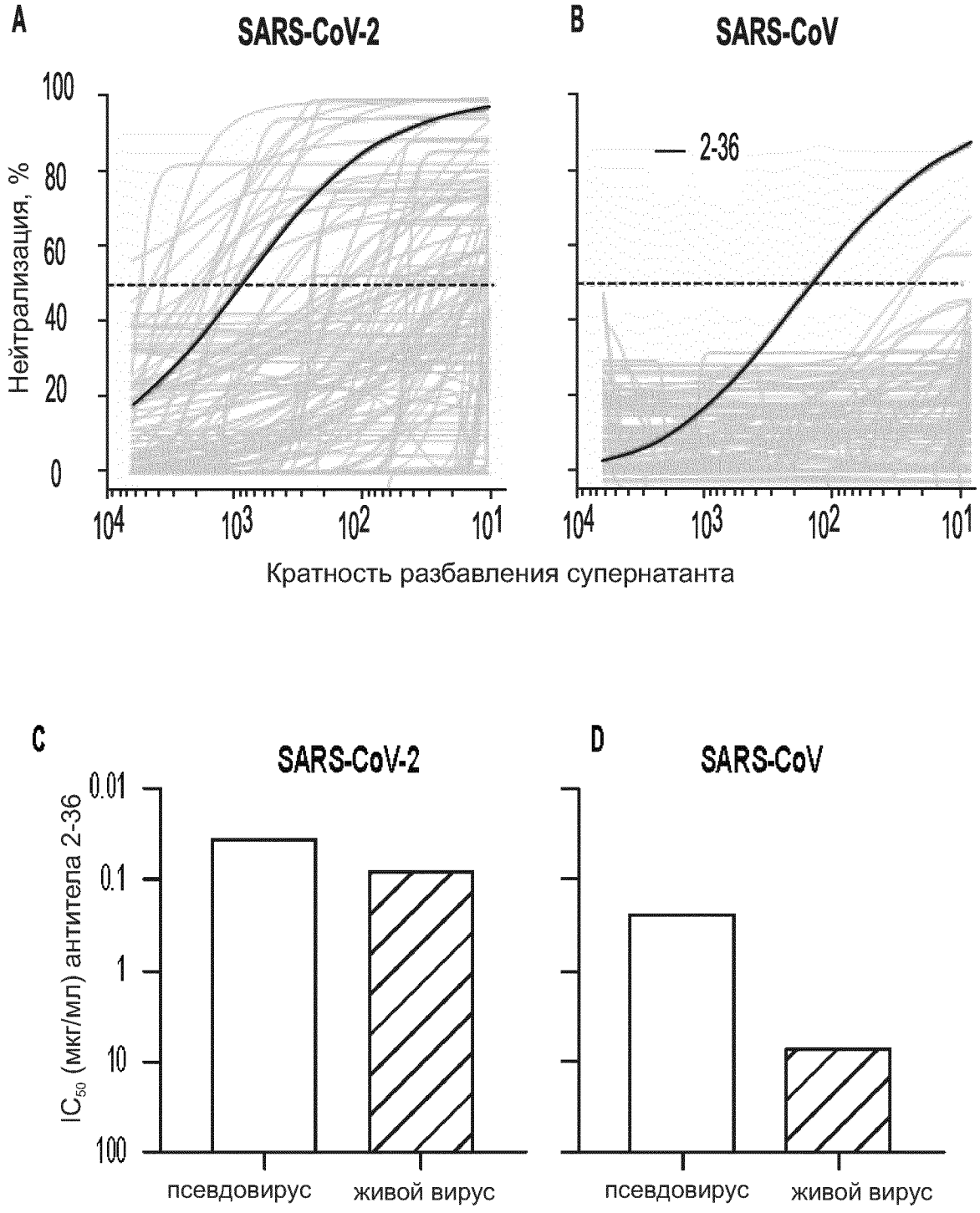
Фиг. 88


A
2-7/5-7
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10-3
10-2
10-1
100
101
Антитело (мкг/мл)
WT1
B1.1.7
B1.351
B1.526
P.1
B
2-7
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Антитело (мкг/мл)
WA1
B1.526
B1.1.7
B1.351
P.1

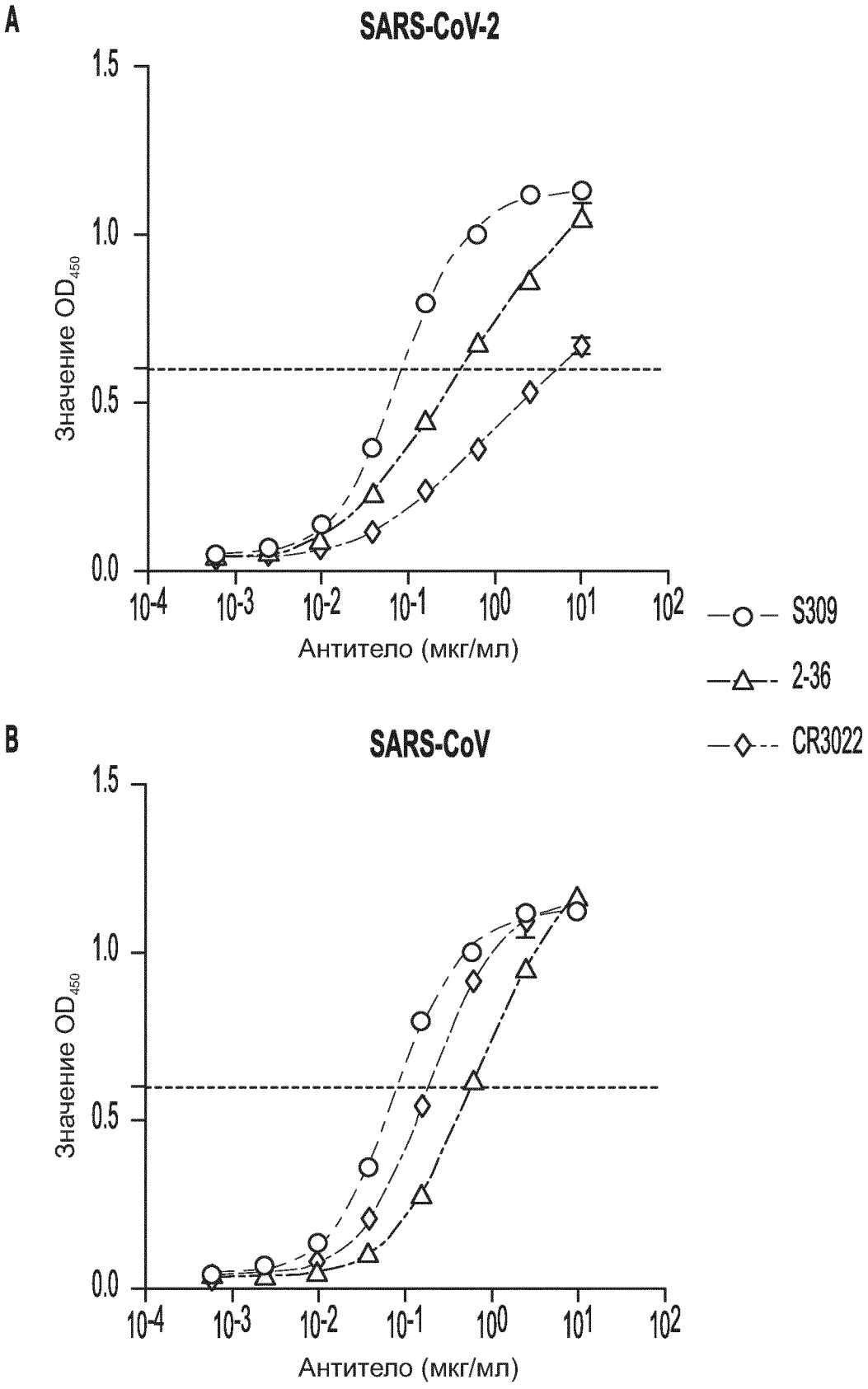
Фиг. 89a-b


C
5-7
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Антитело (мкг/мл)
WA1
B1.526
B1.1.7
B1.351
P.1

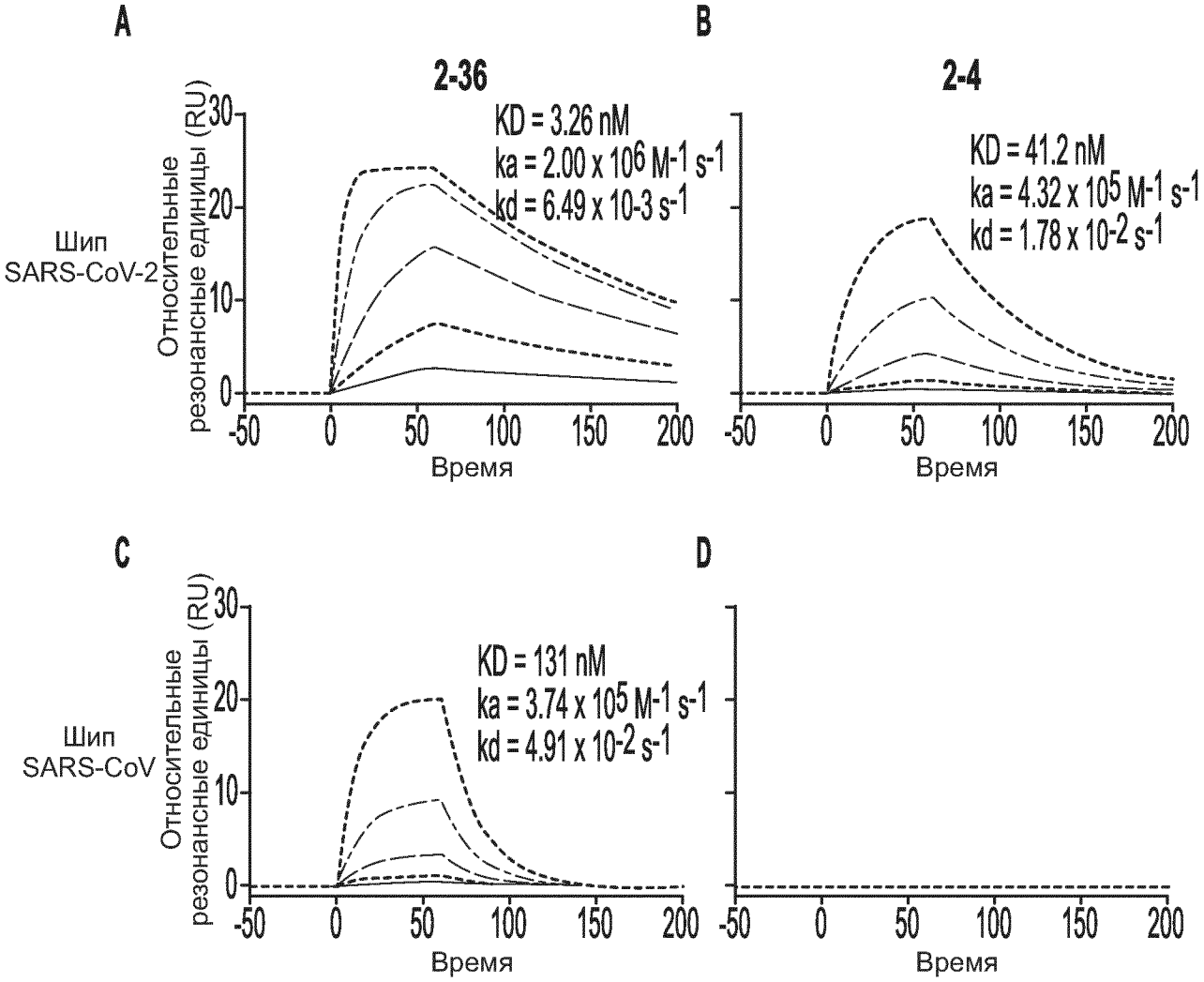
Фиг. 89c


A
SARS-CoV-2
B
SARS-CoV
2-36
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
10^4
10^3
10^2
10^1
Кратность разбавления супернатанта
C
SARS-CoV-2
D
SARS-CoV
IC_{50} (мкг/мл) антитела 2-36
0.01
0.1
1
10
100
псевдовирус
живой вирус
псевдовирус
живой вирус

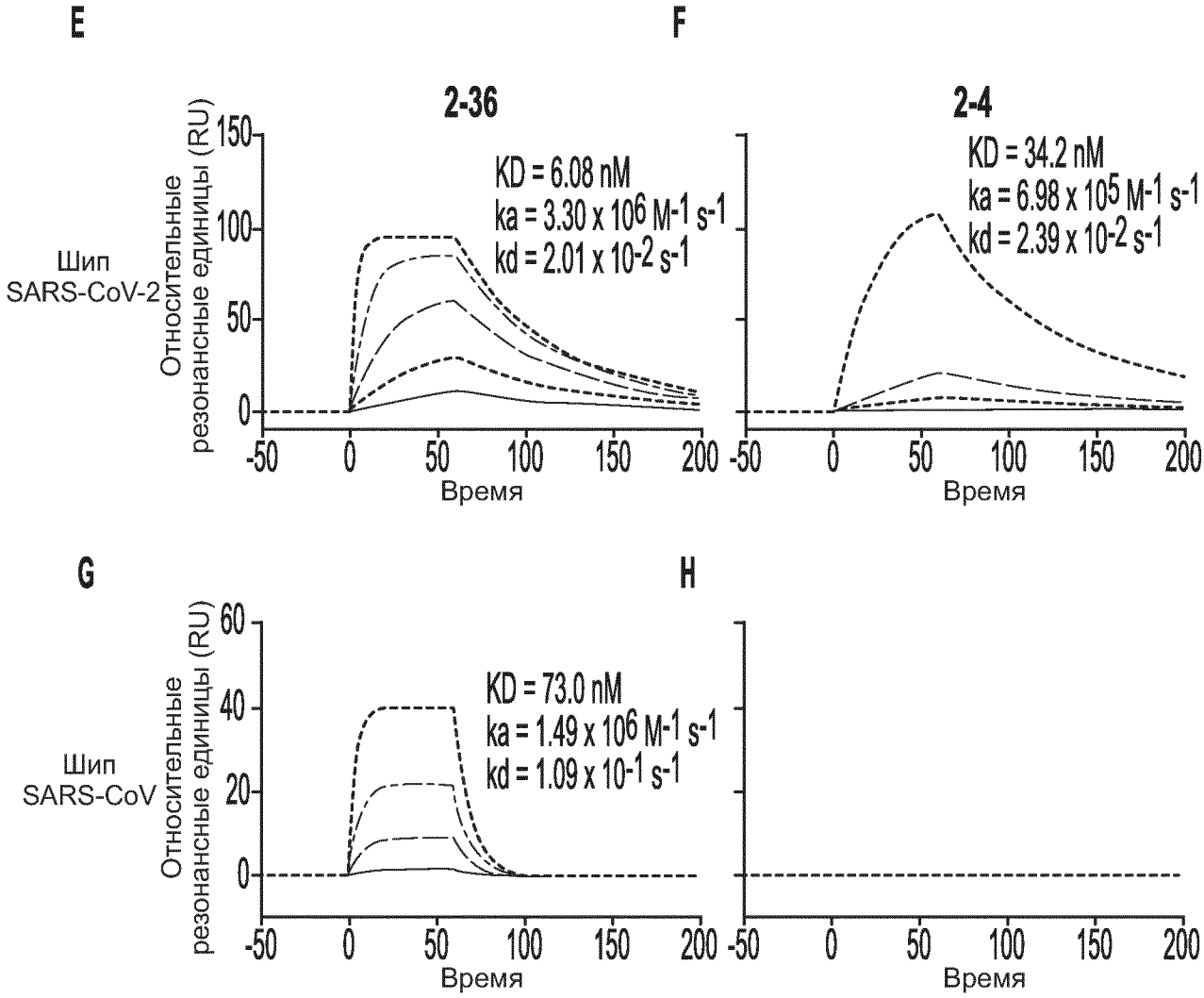
Фиг. 90a-d


A
SARS-CoV-2
1.5
1.0
0.5
0.0
Значение OD_{450}
10^{-4}
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
Антитело (мкг/мл)
S309
2-36
CR3022
B
SARS-CoV
1.5
1.0
0.5
0.0
Значение OD_{450}
10^{-4}
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
Антитело (мкг/мл)

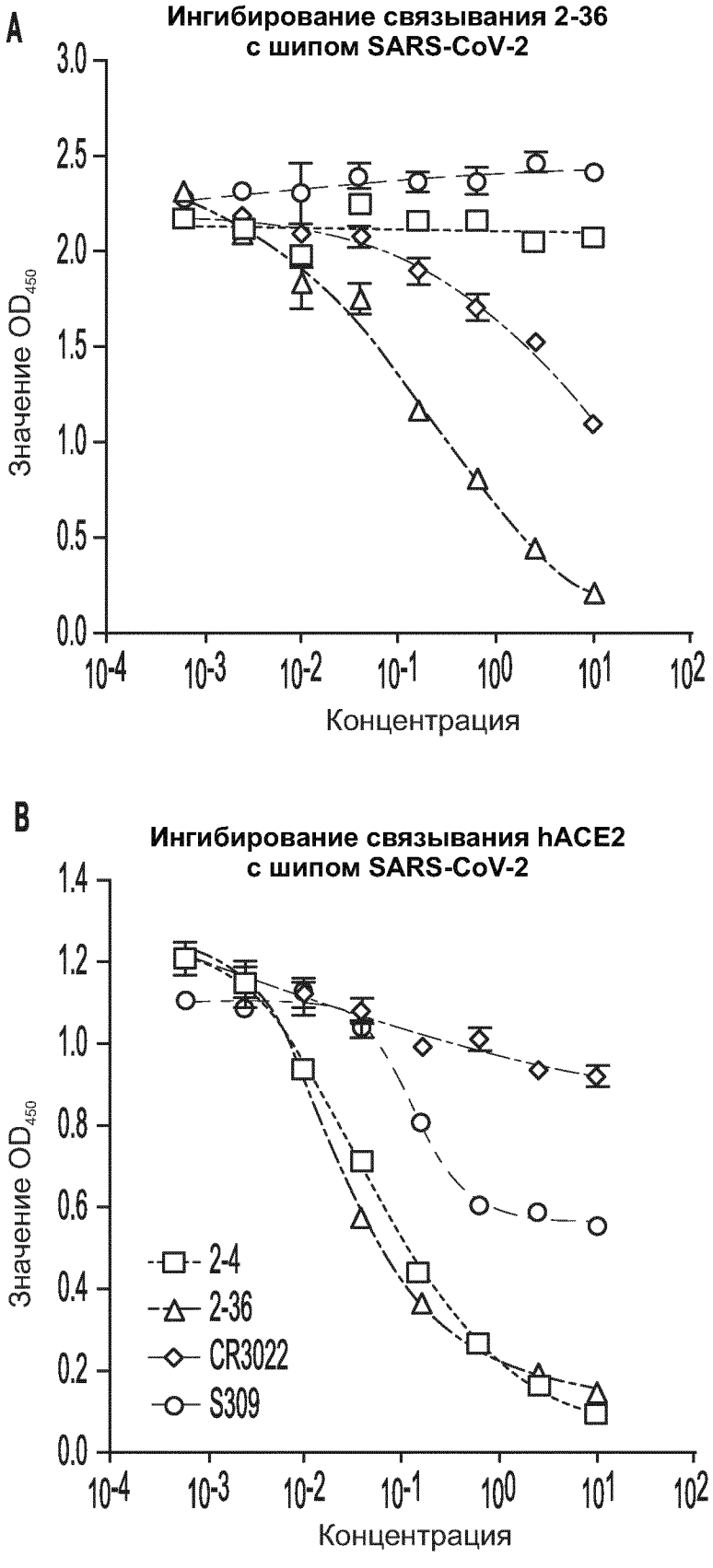
Фиг. 91a-b


A
2-36
KD = 3.26 nM
ka = 2.00 x 10^6 M-1 s-1
kd = 6.49 x 10-3 s-1
Шип SARS-CoV-2
Относительные резонансные единицы (RU)
Время
B
2-4
KD = 41.2 nM
ka = 4.32 x 10^5 M-1 s-1
kd = 1.78 x 10-2 s-1
Время
C
KD = 131 nM
ka = 3.74 x 10^5 M-1 s-1
kd = 4.91 x 10-2 s-1
Шип SARS-CoV
Относительные резонансные единицы (RU)
Время
D
Время

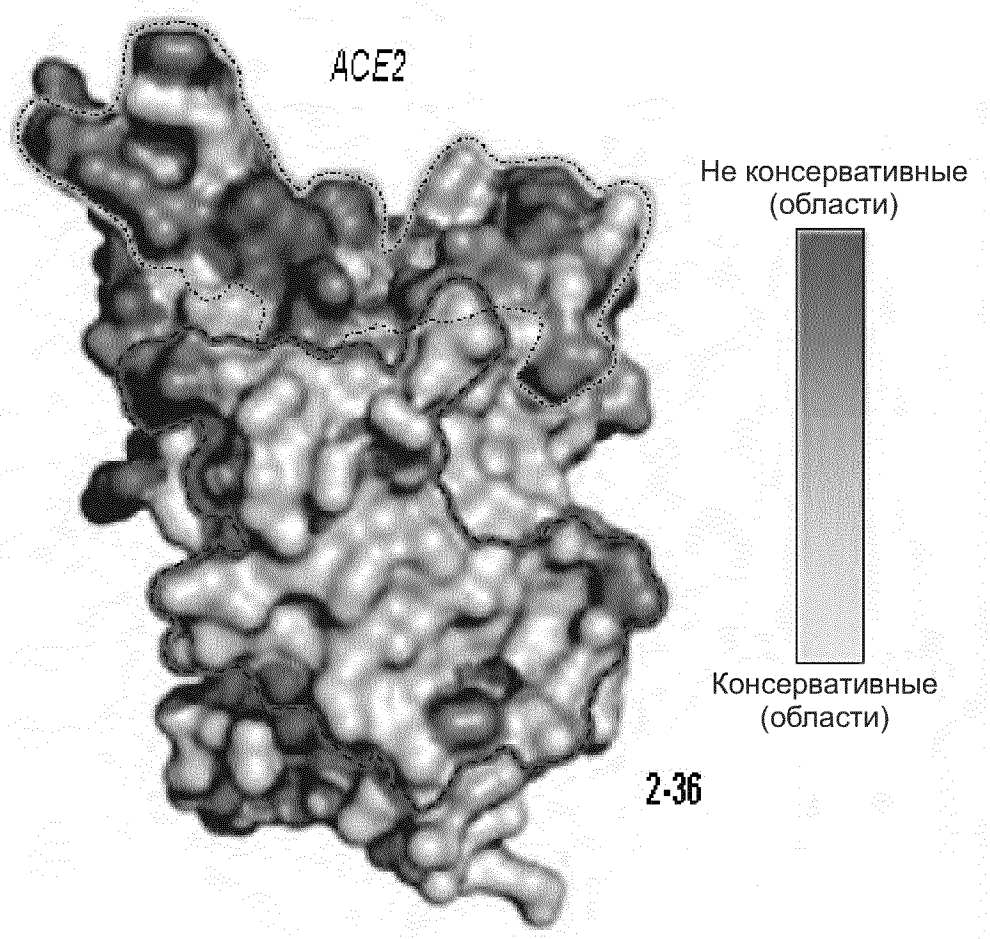
Фиг. 92a-d


E
F
2-36
2-4
KD = 6.08 nM
ka = 3.30 x 10^6 M-1 s-1
kd = 2.01 x 10-2 s-1
KD = 34.2 nM
ka = 6.98 x 10^5 M-1 s-1
kd = 2.39 x 10-2 s-1
Шип SARS-CoV-2
Относительные резонансные единицы (RU)
Время
G
H
KD = 73.0 nM
ka = 1.49 x 10^6 M-1 s-1
kd = 1.09 x 10-1 s-1
Шип SARS-CoV

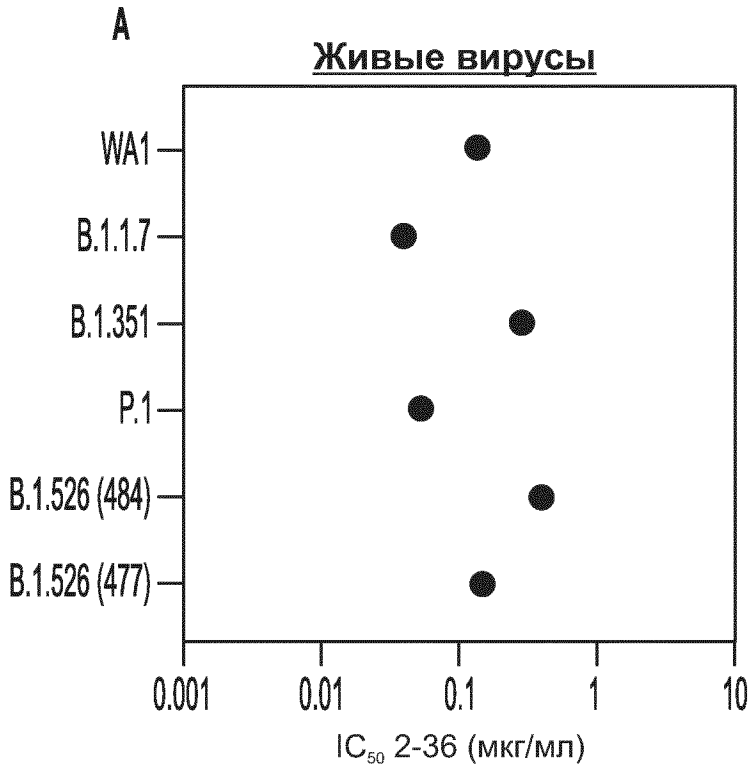
Фиг. 92e-h


A
Ингибирование связывания 2-36
с шипом SARS-CoV-2
Значение OD_{450}
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10^{-4}
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
Концентрация
B
Ингибирование связывания hACE2
с шипом SARS-CoV-2
Значение OD_{450}
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
2-4
2-36
CR3022
S309
10^{-4}
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
Концентрация

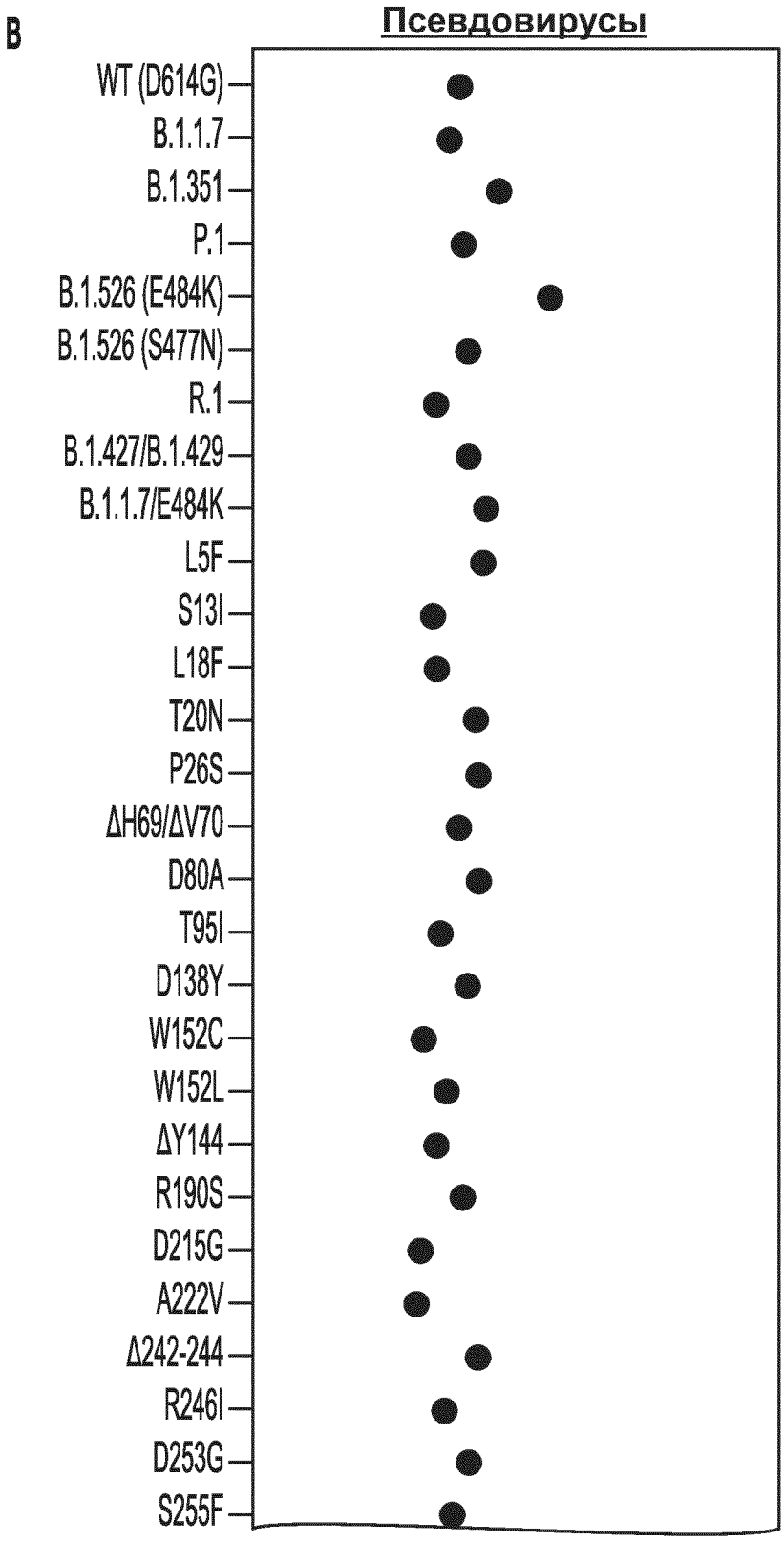
Фиг. 93a-b


ACE2
Не консервативные (области)
Консервативные (области)
2-36

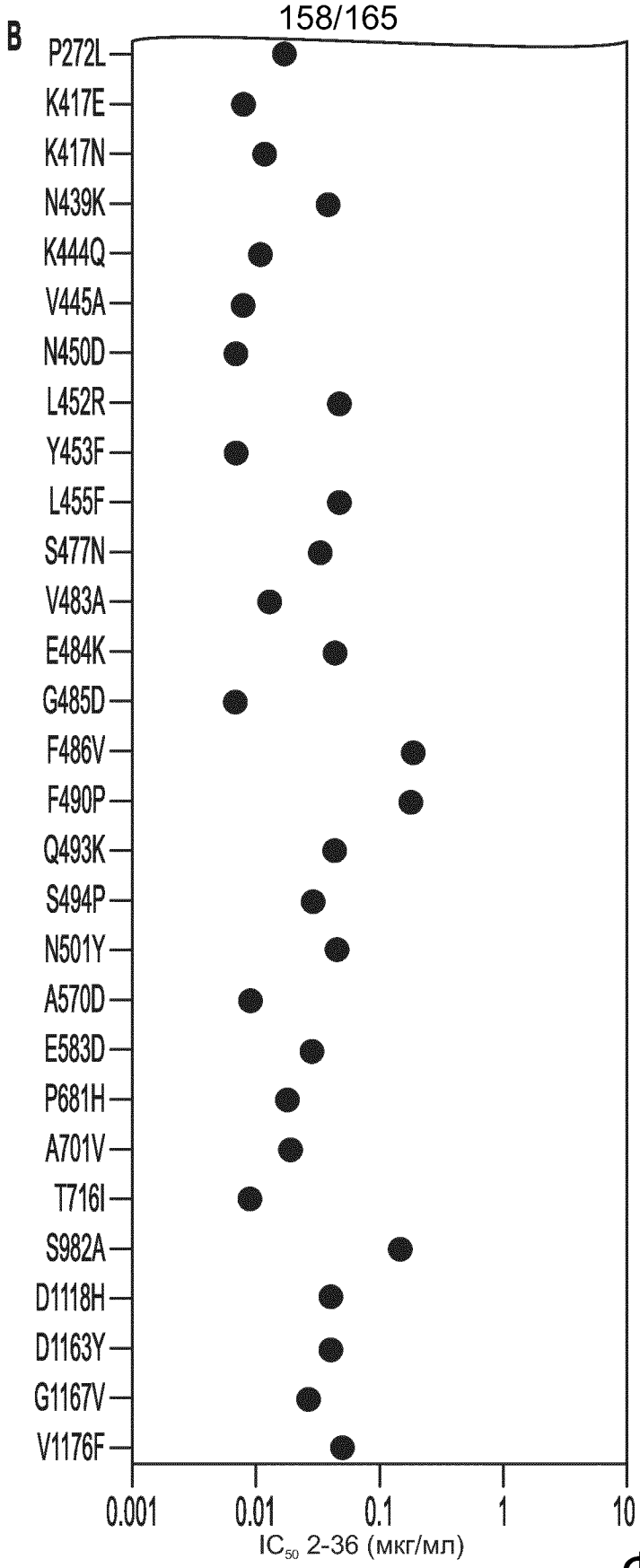
Фиг. 94


A
Живые вирусы
WA1
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.526 (484)
B.1.526 (477)
0.001
0.01
0.1
1
10
IC50 2-36 (мкг/мл)

Фиг. 95a

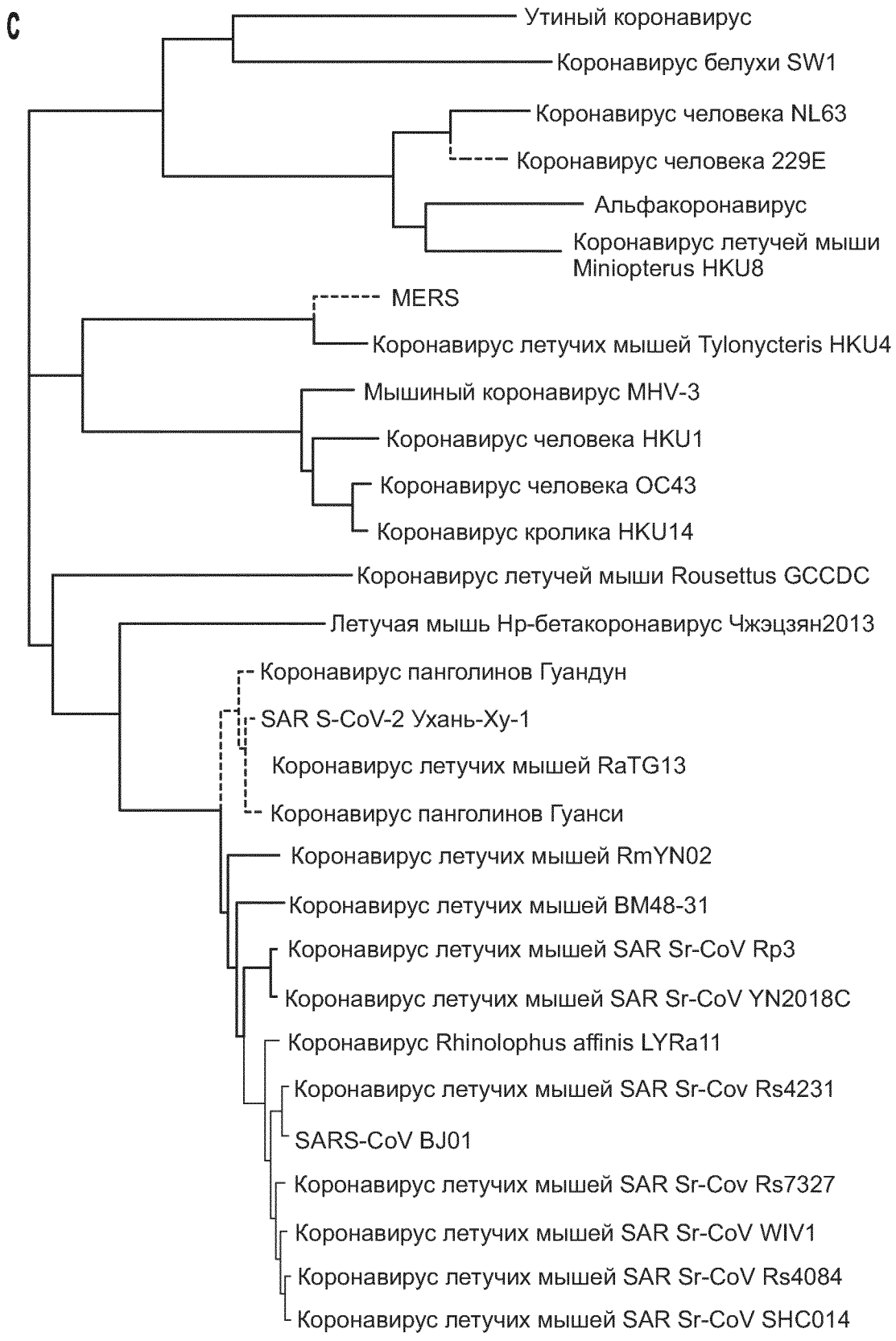

B
Псевдовирусы
WT (D614G)
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.526 (E484K)
B.1.526 (S477N)
R.1
B.1.427/B.1.429
B.1.1.7/E484K
L5F
S13I
L18F
T20N
P26S
ΔH69/ΔV70
D80A
T95I
D138Y
W152C
W152L
ΔY144
R190S
D215G
A222V
Δ242-244
R246I
D253G
S255F

Фиг. 95b



Фиг. 95b

продолжение


C
Утиный коронавирус
Коронавирус белухи SW1
Коронавирус человека NL63
Коронавирус человека 229E
Альфакоронавирус
Коронавирус летучей мыши Miniopterus HKU8
MERS
Коронавирус летучих мышей Tylonycteris HKU4
Мышиный коронавирус MHV-3
Коронавирус человека HKU1
Коронавирус человека OC43
Коронавирус кролика HKU14
Коронавирус летучей мыши Rousettus GCCDC
Летучая мышь Hp-бетакоронавирус Чжэцзян2013
Коронавирус панголинов Гуандун
SAR S-CoV-2 Ухань-Ху-1
Коронавирус летучих мышей RaTG13
Коронавирус панголинов Гуанси
Коронавирус летучих мышей RmYN02
Коронавирус летучих мышей BM48-31
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-CoV Rp3
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-CoV YN2018C
Коронавирус Rhinolophus affinis LYRa11
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-Cov Rs4231
SARS-CoV BJ01
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-Cov Rs7327
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-CoV WIV1
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-CoV Rs4084
Коронавирус летучих мышей SAR Sr-CoV SHC014

Фиг. 95c

D

	2-36	COVA1-16	S309	CR3022
229E	>20	>20	>20	>20
MERS-CoV	>20	>20	>20	>20
SARS-CoV-2	0.029	0.178	0.007	>20
GDPangolin	0.025	0.040	0.024	>20
GXPangolin	0.073	0.053	>20	>20
RaTG13	0.03	0.007	>20	0.604
SARS-CoV	0.224	15.116	0.020	1.494
WIV1	0.020	1.888	0.047	0.668
SHC014	0.025	1.062	>20	>20
LYRa11	0.016	1.275	0.011	>20
Rs7327	0.658	>20	>20	>20
Rs4231	0.002	1.179	0.141	>20
Rs4084	1.041	1.183	>20	>20

IC_{50} (мкг/мл)

<0.01

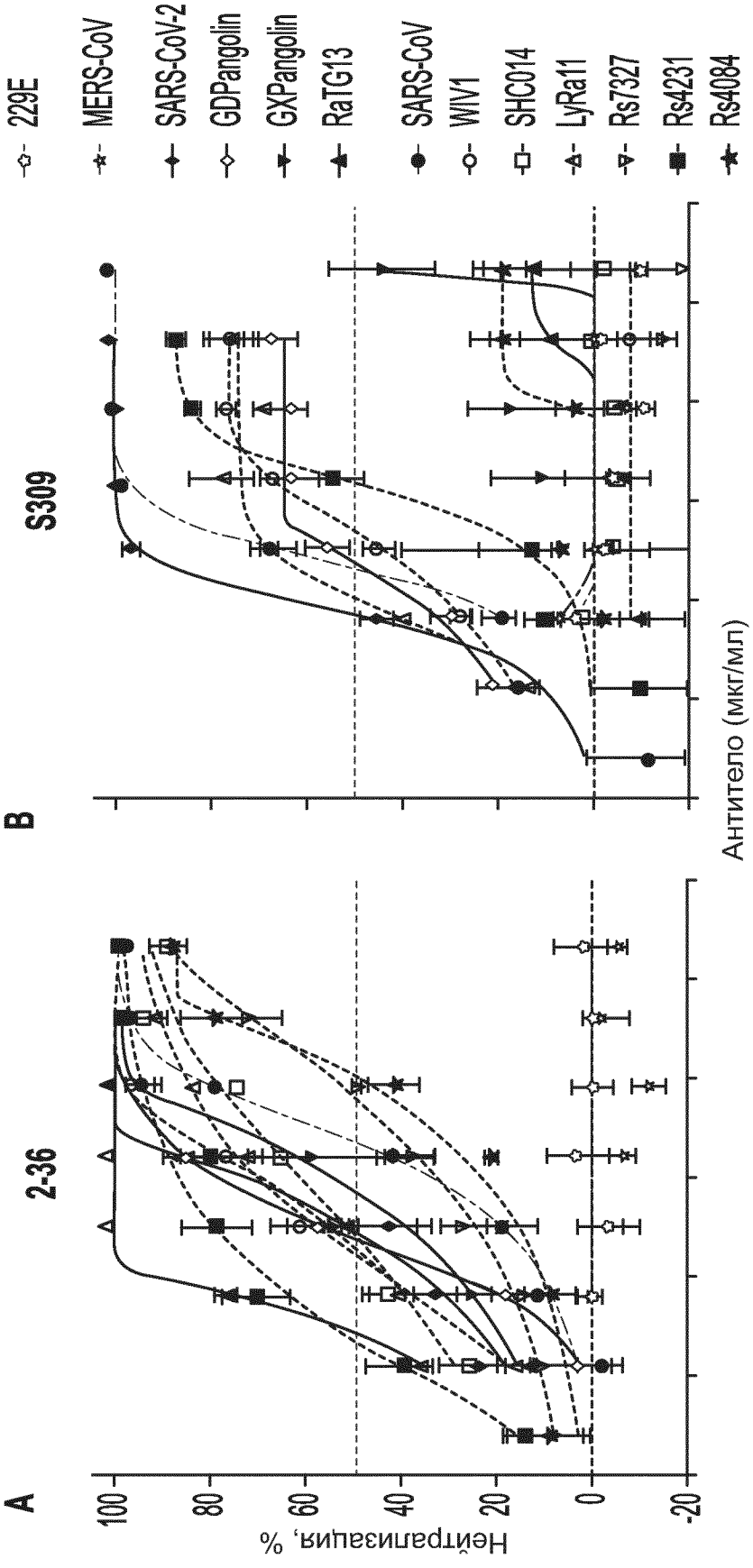
0.01-0.1

0.1-1

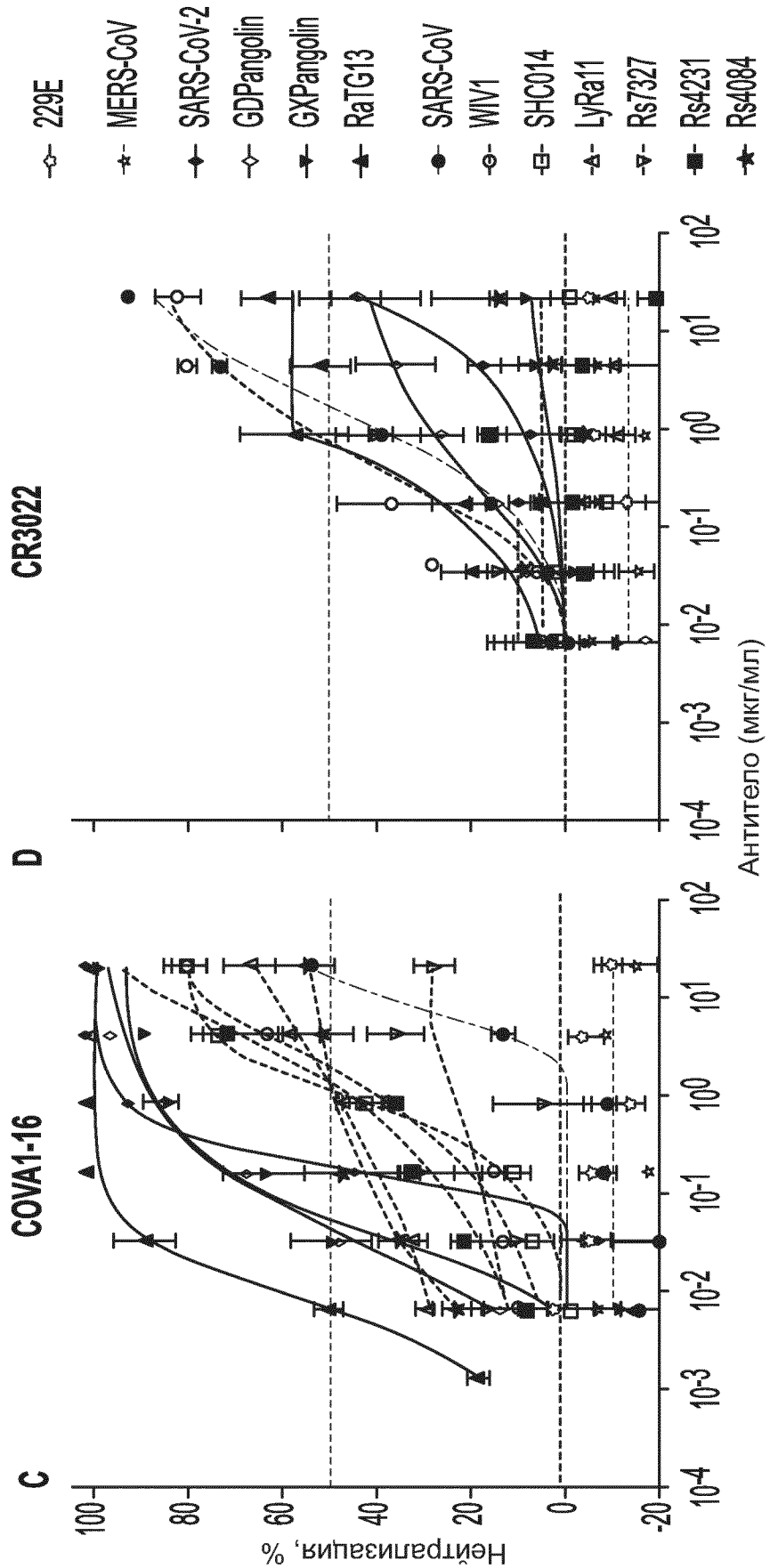
1-20

>20

Фиг. 95d


A
2-36
B
S309
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-20
Антитело (мкг/мл)
229E
MERS-CoV
SARS-CoV-2
GDPangolin
GXPangolin
RaTG13
SARS-CoV
WIV1
SHC014
LyRa11
Rs7327
Rs4231
Rs4084

Фиг. 96a-b

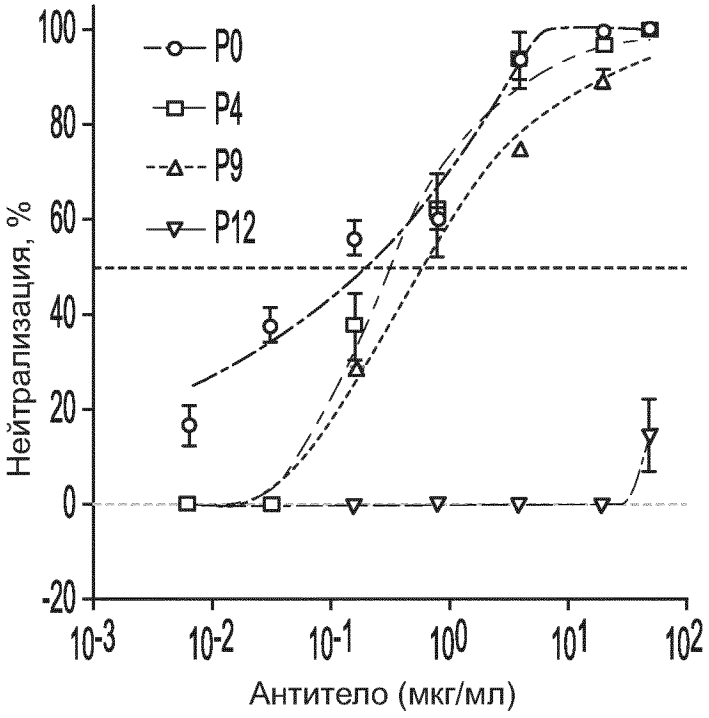

C
COVA1-16
D
CR3022
229E
MERS-CoV
SARS-CoV-2
GDPangolin
GXPangolin
RaTG13
SARS-CoV
WIV1
SHC014
LyRa11
Rs7327
Rs4231
Rs4084
Нейтрализация, %
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 96c-d

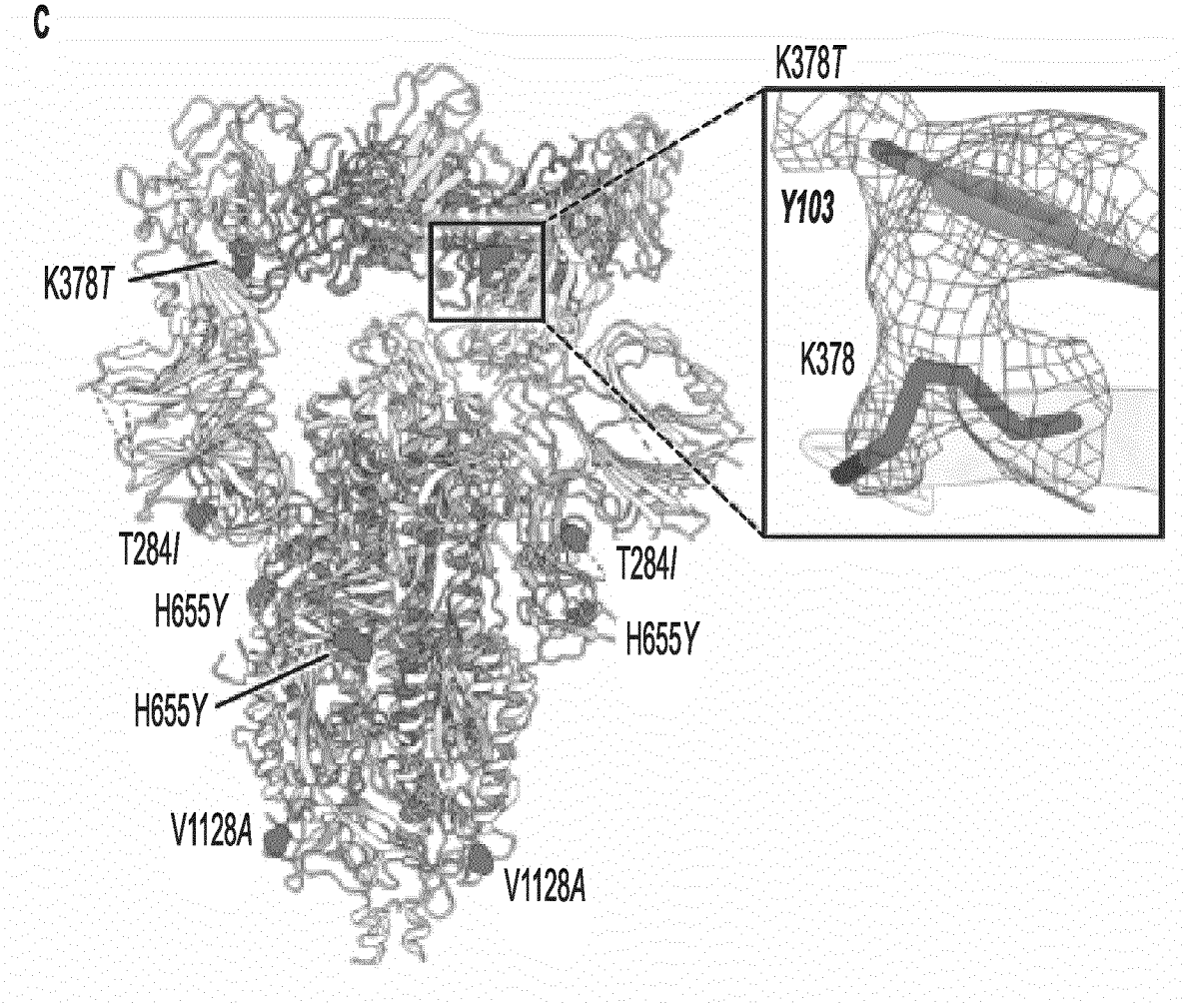
A

Пассаж	P0	P4	P9	P12
IC_{50} (мкг/мл)	0.148	0.327	0.587	>50
H655Y		100%	100%	100%
T284I				100%
K378T				100%
V1128A		9%	94%	100%

B

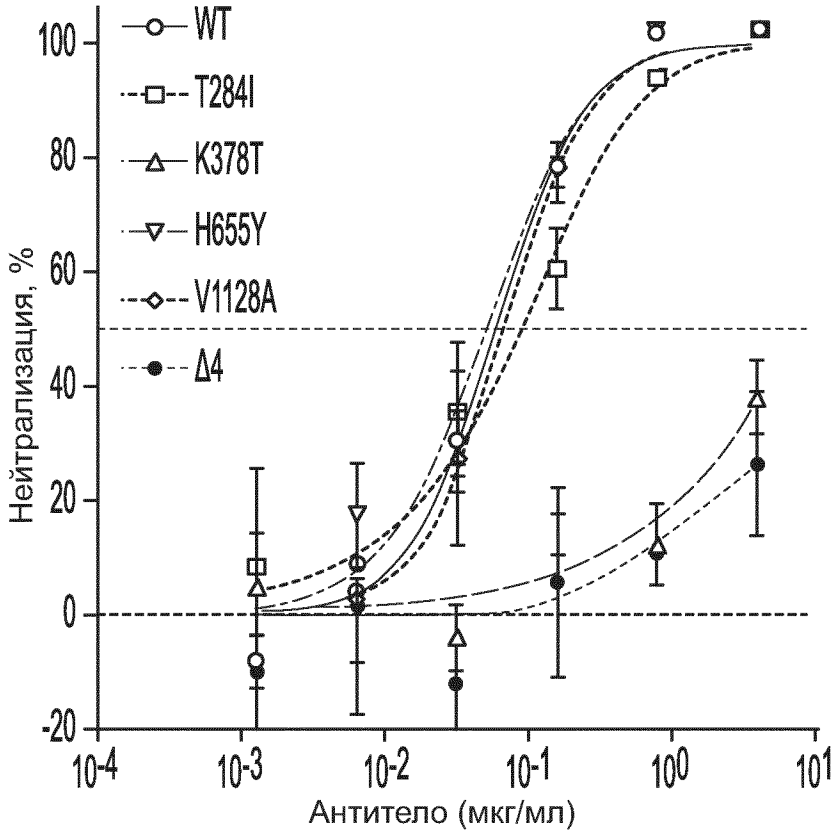


Фиг. 97a-b


C
K378T
Y103
K378
K378T
T284I
H655Y
T284I
H655Y
H655Y
V1128A
V1128A

Фиг. 97c

D


WT
T284I
K378T
H655Y
V1128A
Δ4
Нейтрализация, %
100
80
60
40
20
0
-20
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 97d