(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390253 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.10

(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ РЕЦЕПТОРА КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА 1, С ПРИМЕНЕНИЕМ АГОНИСТОВ TREM2

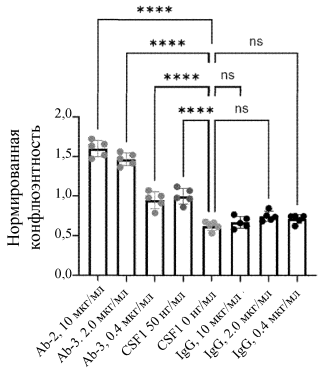
(31) **63/061,315; 63/129,852**
(32) **2020.08.05; 2020.12.23**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/071115**
(87) **WO 2022/032293 2022.02.10**
(88) **2022.03.31**

(71) Заявитель:
ВАЙДЖИЛ НЬЮРОСАЙЕНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бреннан Мэттью, Данн Джудит, Фишер Ричард, Линч Беркли А., Робайнетт Стивен (US)

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

(57) Изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, которое повышает активность триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2 (TREM2). В некоторых вариантах осуществления соединение, которое повышает активность TREM2, является агонистом TREM2. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой низкомолекулярный агонист TREM2 или антитело-агонист TREM2.



202390253 A1

202390253 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577247EA/042

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ РЕЦЕПТОРА КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА 1, С ПРИМЕНЕНИЕМ АГОНИСТОВ TREM2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63061315, поданной 5 августа 2020 года, и 63/129852, поданной 23 декабря 2020 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам их применения для лечения заболеваний и нарушений, вызванных дисфункцией рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Микроглия представляет собой резидентные макрофаги головного мозга, обладающие многими ролями, относящимися к гомеостазу и ответам на повреждения, включая трофические и фагоцитарные функции. Мутации в ключевом регуляторе микроглии, рецепторе колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), приводят к дисфункции и апоптозу микроглии и вызывают неврологические заболевания и нарушения, а также заболевания и нарушения костной системы. Взрослая форма лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP), которую ранее считали наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией с аксональными сфероидами (HDLS) или пигментной ортохроматической лейкодистрофией (POLD), представляет собой одно из таких неврологических состояний, характеризующееся дегенерацией белого вещества головного мозга с демиелинизацией и аксональными сфероидами, приводящее к прогрессирующим когнитивным и двигательным нарушениям, что в конечном итоге приводит к смерти. Было обнаружено, что ALSP вызывается гетерозиготными мутациями с потерей функции в CSF1R, которые происходят преимущественно в киназном домене.

[0004] На сегодняшний день не существует известных методов лечения заболеваний и нарушений, вызванных дисфункцией CSF1R, включая ALSP, и пациентов обычно лечат путем контроля симптомов заболевания. Таким образом, в данной области техники сохраняется потребность в способах лечения заболеваний и нарушений, вызванных дисфункцией CSF1R.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения, которое повышает активность триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2 (TREM2). В некоторых вариантах

осуществления соединение, которое повышает активность TREM2, является агонистом TREM2. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой низкомолекулярный агонист TREM2 или антитело-агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией CSF1R, представляет собой ALSP.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0006] На графических материалах представлены варианты осуществления раскрытого предмета изобретения для иллюстрации изобретения. Тем не менее, следует иметь в виду, что настоящая заявка не ограничена точными конфигурациями и вариантами осуществления, представленными на графических материалах.

[0007] ФИГ. 1 и 2 представляют собой графики, демонстрирующие сравнение клеточной конфлюэнтности макрофагов человеческого происхождения в условиях изъятия M-CSF после воздействия агонистического антитела к TREM2 Ab-3 или контрольного изотипически соответствующего IgG.

[0008] ФИГ. 3 и 4 представляют собой графики, демонстрирующие сравнение уровней апоптоза в макрофагах человеческого происхождения в условиях изъятия M-CSF, измеренных с помощью окрашивания каспазой 3/7, после воздействия агонистического антитела к TREM2 Ab-3 или контрольного изотипически соответствующего IgG.

[0009] ФИГ. 5 представляет собой график, демонстрирующий сравнение клеточной конфлюэнтности макрофагов человеческого происхождения, подвергнутых воздействию низкомолекулярного ингибитора CSF1R PLX5622 наряду с агонистическим антителом к TREM2 Ab-3 или контрольным изотипически соответствующим IgG.

[0010] ФИГ. 6 представляет собой график, демонстрирующий сравнение клеточной морфологии макрофагов человеческого происхождения, подвергнутых воздействию низкомолекулярного ингибитора CSF1R PLX5622 наряду с агонистическим антителом к TREM2 Ab-3 или контрольным изотипически соответствующим IgG.

[0011] ФИГ. 7 представляет собой график, демонстрирующий сравнение количества клеток для макрофагов человеческого происхождения, подвергнутых воздействию низкомолекулярного ингибитора CSF1R PLX5622 наряду с агонистическим антителом к TREM2 Ab-3 или контрольным изотипически соответствующим IgG, который демонстрирует, что изменения клеточной конфлюэнтности и клеточной морфологии, наблюдаемые на ФИГ. 5 и 6, не обусловлены изменениями общего количества клеток.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

TREM2, DAP12, CSF1-R и ALSP

[0012] TREM2 является членом надсемейства рецепторов Ig, которые экспрессируются на клетках миелоидной линии дифференцировки, включая макрофаги, дендритные клетки и микроглию (Schmid et al., Journal of Neurochemistry, Vol. 83: 1309-1320, 2002; Colonna, Nature Reviews Immunology, Vol. 3: 445-453, 2003; Kiialainen et al., Neurobiology of Disease, 2005, 18: 314-322). TREM2 представляет собой иммунный рецептор, который связывает многие эндогенные субстраты, в том числе ApoE, LPS,

экспонируемые фосфолипиды, фосфатидилсерин и бета-амилоид, и осуществляет передачу сигналов посредством короткого внутриклеточного домена, который образует комплексы с адаптерным белком DAP12, цитоплазматический домен которого содержит мотив ITAM (Bouchon et al., The Journal of Experimental Medicine, 2001, 194: 1111-1122). После активации TREM2 остатки тирозина в мотиве ITAM DAP12 фосфорилируются семейством Src-киназ, обеспечивая сайты стыковки для белка 70, ассоциированного с ζ-цепью тирозинкиназы (ZAP70), и тирозинкиназы селезенки (Syk) посредством их SH2-доменов (Colonna, Nature Reviews Immunology, 2003, 3:445-453; Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., 2016, 7:420-427). Киназы ZAP70 и Syk индуцируют активацию нескольких последующих каскадов передачи сигналов, в том числе фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы C (PKC), внеклеточный сигнал-регулируемой киназы (ERK), и повышение внутриклеточной концентрации кальция (Colonna, Nature Reviews Immunology, 2003, 3:445-453; Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., 2016, 7:420-427). Аминокислотная последовательность TREM2 человека дикого типа представлена как SEQ ID NO: 1.

[0013] DAP12 человека кодируется геном TYROBP, расположенным на хромосоме 19q13.1. Человеческий белок имеет длину 113 аминокислот и содержит лидерную последовательность (аминокислоты 1-27 в SEQ ID NO: 3), короткий внеклеточный домен (аминокислоты 28-41 в SEQ ID NO: 3), трансмембранный домен (аминокислоты 42-65 в SEQ ID NO: 3) и цитоплазматический домен (аминокислоты 66-113 в SEQ ID NO: 3) (Paradowska-Gorycka et al., Human Immunology, 2013, 74: 730-737). DAP12 образует гомодимер посредством двух остатков цистеина в коротком внеклеточном домене. Аминокислотная последовательность DAP12 человека дикого типа (референсная последовательность NCBI: NP_003323.1) представлена как SEQ ID NO: 3.

[0014] Было установлено, что TREM2 задействован в нескольких процессах в миелоидных клетках, включая фагоцитоз, пролиферацию, выживание и регуляцию выработки воспалительных цитокинов (Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., 2016, 7: 420-427). В последние несколько лет была установлена связь TREM2 с несколькими заболеваниями. Например, мутации одновременно в TREM2 и DAP12 были связаны с аутосомно-рецессивным нарушением, болезнью Насу-Хакола, которая характеризуется костными кистами, истощением мышечной ткани и фенотипами демиелинизации (Guerreiro et al., New England Journal of Medicine, 2013, 368: 117-127). Относительно недавно варианты в гене TREM2 были связаны с повышенным риском развития болезни Альцгеймера (БА) и других форм деменции, включая лобно-височную деменцию и боковой амиотрофический склероз (Jonsson et al., New England Journal of Medicine, 2013, 368:107-116; Guerreiro et al., JAMA Neurology, 2013, 70:78-84; Jay et al., Journal of Experimental Medicine, 2015, 212: 287-295; Cady et al, JAMA Neurol. 2014 Apr;71(4):449-53). В частности, в рамках полногеномных исследований было выявлено, что вариант R47H связан с повышенным риском БА с поздним началом при общем скорректированном отношении шансов (для популяций всех возрастов), равном 2,3, что уступает лишь сильной генетической связи ApoE с болезнью Альцгеймера. Мутация R47H расположена во внеклеточном lg домене V-set в белке TREM2

и, как было показано, влияет на связывание липидов и захват апоптотических клеток и бета-амилоида (Wang et al., Cell, 2015, 160: 1061-1071; Yeh et al., Neuron, 2016, 91: 328-340), что позволяет предположить связь потери функции с заболеванием. Кроме того, производимое после смерти сравнение головного мозга пациентов с БА с мутацией R47H и без нее подтверждает открытие потери защитной функции микроглии у носителей мутации, при этом микроглия у носителей R47H предположительно демонстрирует сниженную способность к уплотнению с образованием бляшек и ограничивает их распространение (Yuan et al., Neuron, 2016, 90: 724-739). В животных моделях прионной болезни, рассеянного склероза и инсульта отмечалось нарушение микроглиоза, что дает основания полагать, что TREM2 может играть важную роль в поддержании микроглиоза в ответ на патологию или повреждение центральной нервной системы (Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., 2016, 7: 420-427).

[0015] CSF1R представляет собой рецептор клеточной поверхности, главным образом для цитокина, колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1), до недавнего времени также известного как макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), который регулирует выживание, пролиферацию, дифференцировку и функцию мононуклеарных фагоцитарных клеток, включая микроглию центральной нервной системы. CSF1R состоит из высокогликозилированного внеклеточного лигандсвязывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного тирозинкиназного домена. Связывание CSF-1 с CSF1R приводит к образованию гомодимеров рецептора и последующему аутофосфорилированию нескольких тирозиновых остатков в цитоплазматическом домене, в частности, Syk. В головном мозге CSF1R экспрессируется преимущественно в клетках микроглии. Было обнаружено, что микроглия у CSF1R +/- пациентов истощена и характеризуется повышенным апоптозом (Oosterhof et al., 2018).

[0016] Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию того, что введение агониста TREM2 может восстанавливать утрату микроглии в клетках, имеющих мутации в CSF1R. Ранее было показано, что агонистическое антитело к TREM2 4D9 усиливает люминесценцию АТФ (показатель количества и активности клеток) дозозависимым образом при снижении уровней M-CSF в среде до 5 нг/мл (Schlepckow et al, EMBO Mol Med., 2020), и что агонист TREM2 AL002c усиливает люминесценцию АТФ при полном удалении M-CSF из среды (Wang et al, J. Exp. Med.; 2020, 217(9): e20200785). Это наблюдение дает основания полагать, что агонизм в отношении TREM2 может компенсировать дефицит передачи сигналов CSF1R, вызванный снижением концентрации его лиганда. В модели болезни Альцгеймера с амилоидной патологией на мышах 5xFAD дозы ингибитора CSF1R практически полностью уничтожали микроглию в головном мозге у животных дикого типа, при этом было показано выживание кластеров микроглии вокруг амилоидных бляшек (Spangenberg et al, Nature Communications 2019). Ранее было продемонстрировано, что присутствующий в бляшках амилоид является лигандом TREM2, и было показано, что захват амилоида клетками микроглии зависит от TREM2 (Condello et al, Nat Comm., 2015). Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию того,

что именно активация TREM2 восстанавливала микроглию в присутствии ингибитора CSF1R, и что данный эффект также наблюдается у пациентов, страдающих от утраты микроглии вследствие мутации CSF1R. Указанное открытие ранее не было раскрыто или не предполагалось в имеющемся уровне техники.

[0017] На момент подачи заявки ни в одном предыдущих исследовании не было показано, что агонизм в отношении TREM2, но не наличие ингибитора CSF1R или дефицит лиганда CSF1R, может восстанавливать утрату микроглии в клетках, где мутации киназного домена CSF1R снижают активность CSF1R. Кроме того, ни в одном из предыдущих исследований не было раскрыто и не предполагалось, что реверсию утраты микроглии вследствие мутации CSF1R посредством агонизма TREM2 можно применять при лечении заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с мутацией CSF1R.

[0018] Взрослая форма лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP), которую ранее считали наследственной диффузной лейкоэнцефалопатией с аксональными сфероидами (HDLS) или пигментной ортохроматической лейкодистрофией (POLD), представляет собой аутосомно-доминантное заболевание центральной нервной системы, которое проявляется в виде разнообразных изменений поведенческой, когнитивной и двигательной функции у пациентов, страдающих от этого заболевания. ALSP характеризуется «пятнистыми» аномалиями белого вещества головного мозга, видимыми при магнитно-резонансной томографии. Тем не менее, клинические симптомы и изменения на МРТ не являются специфичными для ALSP и характерны и для других неврологических состояний, включая болезнь Насу-Хакола (NHD) и БА, что делает постановку диагноза и лечение ALSP крайне затруднительным.

[0019] В недавних исследованиях было обнаружено, что ALSP представляет собой менделевское нарушение, при котором у пациентов имеется гетерозиготная мутация с потерей функции в киназном домене CSF1R, что позволяет предположить сниженный уровень передачи сигналов по оси макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) / CSF1R (Rademakers et al, Nat Genet 2012; Konno et al, Neurology 2018). Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к неожиданному открытию того, что активация пути TREM2 может восстанавливать утрату микроглии у CSF1R +/- пациентов с ALSP, предотвращая апоптоз микроглии и обеспечивая тем самым лечение состояния ALSP.

[0020] Настоящее изобретение также относится к неожиданному обнаружению того, что белки легкой цепи нейрофиламентов и тяжелой цепи нейрофиламентов могут служить в качестве терапевтического биомаркера для определения эффективности лечения у пациентов, страдающих от заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, такого как ALSP. Уровень легкой цепи нейрофиламента (NfL) значительно повышен в плазме крови и сыворотке крови пациентов с ALSP, в частности тех, у кого есть симптомы, а также у носителей этих мутаций, у которых еще нет симптомов (Hayer et al, American Academy of Neurology 2018). ALSP характеризуется тяжелым и быстрым разрушением миелина с последующей нейродегенерацией. Мыши, подвергнутые

воздействию купризона - модели острой демиелинизации - демонстрируют повышение уровня NfL в плазме крови (Taylor Meadows et al, European Charcot Foundation 25th Annual Meeting; November 30-December 2, 2017; Baveno, Italy). Кроме того, нокаутные по TREM2 мыши, подвергнутые воздействию купризона, демонстрируют повышенную нейротоксичность и дальнейшее повышение уровней NfL в плазме крови и СМЖ (Nugent et al, Neuron; 2020, 105(5): 837-854; O'Loughlin et al, Poster #694 ADPD Symposium, Lisbon Portugal, April 2019.) Также было продемонстрировано, что при введении дозы ингибитора CSF1R в купризоновой модели микроглия действительно истощается, и это приводит к количественному увеличению миелинового детрита и аксональной патологии, наблюдаемым у этих мышей (Beckmann et al. Acta Neuropathologica Communications (2018)). У пациентов с ALSP количественно меньше микроглии, чем у здоровых индивидуумов, в нескольких областях головного мозга (Oosterhof et al., 2018, Cell Reports 24, 1203-1217). Beckmann и соавт. не измеряли продукты деградации нейрофиламентов в плазме/сыворотке крови, но продемонстрировали снижение окрашивания на центральные уровни нейрофиламентов. Окрашивание на центральные уровни нейрофиламентов было снижено у мышей, которым вводили купризон, и еще больше снижено у мышей, которым вводили купризон на фоне истощения микроглии одновременным введением ингибитора CSF1R. Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию того, что нейрофиламент распадается в нейронах животных, страдающих от заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, такого как ALSP, приводя к увеличению количества продуктов распада нейрофиламентов в плазме крови, сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), и что эффективность лечения указанного заболевания или нарушения агонистом TREM2 может быть определена путем измерения центральных уровней нейрофиламента и уровней продуктов его деградации в центральной нервной системе (ЦНС), плазме крови и сыворотке крови, а именно, белков легкой цепи нейрофиламента и белков тяжелой цепи нейрофиламента. В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам отбора пациентов с ALSP, у которых, вероятно, будет наблюдаться прогрессирование их нейродегенеративного или других фенотипов заболевания, на основе уровней легкой цепи нейрофиламента или тяжелой цепи нейрофиламента, тем самым обеспечивая информацию о сроках лечения агонистом TREM2.

[0021] Настоящее изобретение также относится к неожиданному открытию того, что растворимый TREM2 (sTREM2) и растворимый CSF1R (sCSF1R) могут служить в качестве терапевтических биомаркеров для определения эффективности лечения у пациентов, страдающих от заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, такого как ALSP. Было показано, что агонистическое антитело к TREM2 AL002 вызывает дозозависимое снижение концентрации sTREM2 и повышение концентрации sCSF1R в спинномозговой жидкости (Wang et al, J. Exp. Med.; 2020, 217(9): e20200785). В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам отбора пациентов, у которых, вероятно, будет наблюдаться прогрессирование их нейродегенеративного или других

фенотипов заболевания, на основе концентраций sTREM2 и sCSF1R, тем самым обеспечивая информацию о сроках лечения агонистом TREM2.

Определения

[0022] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Соответственно, следующие термины имеют следующие значения.

[0023] «Агонист» или «активирующий» агент, такой как соединение или антитело, представляет собой агент, которое индуцирует (например, повышает) одну или более активностей или функций мишени (например, TREM2) агента после связывания агентом мишени.

[0024] «Антагонист» или «блокирующий» агент, такой как соединение или антитело, представляет собой агент, который уменьшает или устраняет (например, снижает) связывание мишени с одним или более лигандами после связывания мишени указанным агентом, и/или который уменьшает или устраняет (например, снижает) одну или более активностей или функций мишени после связывания мишени указанным агентом. В некоторых вариантах осуществления антагонистический агент или блокирующий агент по существу или полностью ингибирует связывание мишени с одним или более из ее лигандов и/или одну или более активностей или функций мишени.

[0025] «Антитело» применяется в самом широком смысле и относится к иммуноглобулину или его фрагменту, и охватывает любой такой полипептид, содержащий антигенсвязывающий фрагмент или область антитела. Идентифицированные гены иммуноглобулинов включают гены константной области каппа, лямбда, альфа, гамма, дельта, эпсилон и мю, а также множество генов вариабельной области иммуноглобулинов. Легкие цепи обычно классифицируют как каппа или лямбда. Тяжелые цепи классифицируют как гамма, мю, альфа, дельта или эпсилон, которые, в свою очередь, определяют классы иммуноглобулинов, IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, соответственно. Классы иммуноглобулинов также можно дополнительно разделить на подклассы, в том числе подклассы IgG: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4; и подклассы IgA: IgA1 и IgA2. Данный термин включает, не ограничиваясь перечисленным, поликлональные, моноклональные, моноспецифичные, мультиспецифичные (например, биспецифичные антитела), природные, гуманизированные, человеческие, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутированные, привитые, фрагменты антител (например, часть полноразмерного антитела, как правило, его антигенсвязывающая или вариабельная область, например, фрагменты Fab, Fab', F(ab')2 и Fv), и антитела, созданные in vitro, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность. Данный термин также включает одноцепочечные антитела, например, одноцепочечные Fv-антитела (sFv или scFv), в которых вариабельная тяжелая и вариабельная легкая цепи соединены вместе (непосредственно или через пептидный линкер) с образованием непрерывного полипептида.

[0026] Термин «выделенный» относится к изменению относительно естественного состояния, то есть, изменению и/или удалению из своей исходной среды. Например, полинуклеотид или полипептид (например, антитело) является выделенным, когда он отделен от материала, с которым он естественным образом связан в естественной среде. Таким образом, «выделенное антитело» представляет собой антитело, которое было отделено и/или извлечено из компонента его естественной среды.

[0027] «Очищенное антитело» относится к препарату антитела, в котором антитело составляет по меньшей мере 80 мас.% или более, по меньшей мере 85 мас.% или более, по меньшей мере 90 мас.% или более, по меньшей мере 95 мас.% или более по сравнению с другими загрязняющими веществами (например, другими белками) в препарате, например, при определении с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS) (PAGE) или капиллярного электрофореза (CE) в присутствии SDS в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях.

[0028] «Внеклеточный домен» и «эктодомен» используются взаимозаменяемо при использовании в отношении мембраносвязанного белка и относятся к части белка, которая экспонирована на внеклеточной стороне липидной мембраны клетки.

[0029] «Специфично связывается» в контексте любого связывающего агента, например, антитела, относится к связывающему агенту, который специфично связывается с антигеном или эпитопом, например, с высокой аффинностью, и не связывает в значительной степени другие неродственные антигены или эпитопы.

[0030] «Функциональный» относится к форме молекулы, которая обладает либо нативной биологической активностью природной молекулы ее типа, либо любой конкретной требуемой активностью, например, как определяют по оценке ее способности связываться с молекулами лиганда. Примеры «функциональных»полипептидов включают антитело, специфично связывающееся с антигеном посредством его антигенсвязывающей области.

[0031] «Антиген» относится к веществу, такому как, не ограничиваясь перечисленным, определенный пептид, белок, нуклеиновая кислота или углевод, которые могут связываться с определенным антителом.

[0032] «Эпитоп» или «антигенная детерминанта» относится к той части антигена, которая может быть распознана и специфично связана определенным антителом. Когда антиген представляет собой полипептид, эпитопы могут быть образованы из смежных аминокислот и/или несмежных аминокислот, сближенных за счет укладки белка в третичную структуру. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, образованный из смежных аминокислот в линейной последовательности аминокислот. Линейный эпитоп может сохраняться при денатурации белка. Конформационный или структурный эпитоп представляет собой эпитоп, состоящий из аминокислотных остатков, которые не являются смежными и, таким образом, состоит из отделенных частей линейной последовательности аминокислот, которые приближаются друг к другу посредством укладки молекулы, например, посредством вторичных, третичных и/или четвертичных структур.

Конформационный или структурный эпитоп может быть утрачен при денатурации белка. В некоторых вариантах осуществления эпитоп может содержать по меньшей мере 3, и чаще по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Таким образом, эпитоп в контексте настоящего документа охватывает определенный эпитоп, в котором антитело связывает только части определенного эпитопа. Из уровня техники известно множество способов картирования и определения местоположения эпитопов на белках, включая решение кристаллической структуры комплекса антитело-антиген, анализы конкуренции, анализы экспрессии фрагментов генов, анализы мутаций и анализы на основе синтетических пептидов, как описано, например, в источнике Using Antibodies: A Laboratory Manual, Chapter 11, Harlow and Lane, eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (1999).

[0033] «Белок», «полипептид» или «пептид» обозначает полимер, состоящий из по меньшей мере двух аминокислот, ковалентно связанных амидной связью, независимо от длины или посттрансляционной модификации (например, гликозилирования, фосфорилирования, липидизации, миристоилирования, убиквитинирования и т. д.). Данное определение охватывает D- и L-аминокислоты и смеси D- и L-аминокислот. Если не указано иное, аминокислотные последовательности белка, полипептида или пептида приведены в настоящем документе в традиционной ориентации от N-конца к С-концу.

[0034] «Полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к двум или более нуклеозидам, которые ковалентно связаны друг с другом. Полинуклеотид может полностью состоять из рибонуклеозидов (т. е. РНК), полностью состоять из 2'-дезоксирибонуклеотидов (т. е. ДНК) или смесей рибо- и 2'-дезоксирибонуклеозидов. Нуклеозиды, как правило, будут связаны друг с другом посредством сахарофосфатных связей (сахарно-фосфатный остов), но полинуклеотиды могут включать одну или более нестандартных связей. Неограничивающий пример таких нестандартных связей включает амидофосфаты, тиофосфаты и амиды (см., например, Eckstein, F., Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, Oxford University Press (1992)).

[0035] «Функционально связанный» или «функционально ассоциированный» относится к ситуации, в которой две или более полинуклеотидных последовательностей расположены с обеспечением их обычной функциональности. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он способен контролировать экспрессию указанной последовательности. Другие контрольные последовательности, такие как энхансеры, сайты связывания или посадки рибосомы, сигналы терминации, последовательности полиаденилирования и сигнальные последовательности, также функционально связаны с обеспечением их надлежащей функции в транскрипции или трансляции.

[0036] «Аминокислотное положение» и «аминокислотный остаток» используются взаимозаменяемо для обозначения положения аминокислоты в полипептидной цепи. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток может быть представлен как

«XN», где X обозначает аминокислоту, а N обозначает ее положение в полипептидной цепи. Если в одном и том же аминокислотном положении имеют место две или более вариаций, например, полиморфизмов, указанные вариации могут быть представлены с помощью «/», разделяющей вариации. Замена одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком в указанном положении остатка может быть представлена как XNY, где X обозначает исходную аминокислоту, N обозначает положение в полипептидной цепи, а Y обозначает замещающую или заменяющую аминокислоту. При использовании терминов для описания части полипептида или пептида в отношении более крупного полипептида или белка первое указанное число описывает положение, в котором начинается полипептид или пептид (т. е. аминоконец), а второе указанное число описывает, где заканчивается полипептид или пептид (т. е. карбоксиконец).

[0037] «Поликлональное» антитело относится к композиции различных молекул антител, которая способна связываться или вступать в реакцию с несколькими различными специфическими антигенными детерминантами на одном и том же или на разных антигенах. Поликлональное антитело также можно рассматривать в как «коктейль моноклональных антител». Поликлональные антитела могут иметь любое происхождение, например, могут быть химерными, гуманизированными или полностью человеческими.

[0038] «Моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены гибридомным методом, описанным Kohler et al., 1975, Nature 256:495-7, или методами рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены, например, из фаговых библиотек антител.

[0039] «Химерное антитело» относится к антителу, состоящему из компонентов из по меньшей мере двух разных источников. Химерное антитело может содержать часть антитела, полученного от первого вида, слитую с другой молекулой, например, частью антитела, полученного от второго вида. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит часть антитела, полученного от животного, отличного от человека, например, мыши или крысы, слитую с частью антитела, полученного от человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит всю или часть вариабельной области антитела, полученного от животного, отличного от человека, слитую с константной областью антитела, полученного от человека.

[0040] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, которое характеризуется специфичностью связывания донорного антитела, например, содержит области CDR донорного антитела, такого как мышиное моноклональное антитело, привитые на человеческие каркасные последовательности. «Гуманизированное антитело»

обычно связывается с тем же эпитопом, что и донорное антитело.

[0041] «Полностью человеческое антитело» или «человеческое антитело» относится к антителу, которое содержит только последовательности человеческого белка иммуноглобулина. Полностью человеческое антитело может содержать мышиные углеводные цепи, если оно продуцируется в клетке, отличной от человеческой, например, мыши, в клетке мыши или в гибридоме, полученной из клетки мыши.

[0042] «Полноразмерное антитело», «интактное антитело» или «целое антитело» используются взаимозаменяемо и обозначают антитело, такое как антитело к TREM2 согласно настоящему изобретению, в его по существу интактной форме, в отличие от фрагмента антитела. В частности, целые антитела включают антитела с тяжелыми и легкими цепями, включающими Fc-область. Константные домены могут представлять собой константные домены с нативной последовательностью (например, константные домены с человеческой нативной последовательностью) или их варианты по аминокислотной последовательности. В некоторых случаях интактное антитело может обладать одной или более эффекторными функциями.

[0043] «Фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающему или вариабельному домену. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')2 и Fv; диателла; линейные антитела; одноцепочечные антитела и мультиспецифичные антитела, образованные из фрагментов антител, которые связывают два или более различных антигенов. Несколько примеров фрагментов антител, характеризующихся повышенными стехиометриями связывания или варьирующими валентностями (2, 3 или 4), включают триателла, трехвалентные антитела и тримерные антитела, тетратела, tandAb®, ди-диателла и молекулы (sc(Fv)2)2, и все они могут быть использованы в качестве связывающих агентов для связывания с высокой аффинностью и авидностью с растворимыми антигенами (см., например, Cuesta et al., 2010, Trends Biotech. 28:355-62).

[0044] «Одноцепочечный Fv»- или «sFv»-фрагмент антитела содержит домены VH и VL антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который обеспечивает образование sFv необходимой структуры для связывания антигена. Обзор sFv см. в источнике за авто. Pluckthun в The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, стр. 269-315, Rosenberg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York (1994).

[0045] «Диателла» относятся к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, которые содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с вариабельным доменом легкой цепи (VL) в одной и той же полипептидной цепи (VH - VL). При использовании линкера, который является слишком коротким для спаривания между двумя доменами на одной и той же цепи, домены принудительно спариваются с комплементарными доменами другой цепи и создают два антигенсвязывающих сайта.

[0046] «Антигенсвязывающий домен» или «антигенсвязывающая часть» относится

к области или части антигенсвязывающей молекулы, которые специфично связываются с антигеном и комплементарны его части или ему целиком. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен может связываться только с определенной частью антигена (например, эпитопом), в частности, если антиген большого размера. Антигенсвязывающий домен может содержать одну или более вариабельных областей антитела, в частности, вариабельную область легкой цепи (VL) антитела и вариабельную область тяжелой цепи (VH) антитела, и, в частности, определяющие комплементарность области (CDR) на каждой из VH- и VL-цепей.

[0047] «Вариабельная область» и «вариабельный домен» используются взаимозаменяемо и они обозначают область полипептида, которая придает характеристики связывания и специфичности каждого конкретного антитела. Вариабельная область в тяжелой цепи антитела называется «VH», а вариабельная область в легкой цепи антитела называется «VL». Основная вариабельность в последовательности обычно локализована в трех областях вариабельного домена, обозначенных как «гипервариабельные области» или «CDR», в каждой из VL-области и VH-области, и образует антигенсвязывающий сайт. Более консервативные части вариабельных доменов называют FR каркасной области.

[0048] «Определяющая комплементарность область» и «CDR» используются взаимозаменяемо и обозначают несмежные антигенсвязывающие области, расположенные в пределах вариабельной области полипептидов тяжелой и легкой цепей молекулы антитела. В некоторых вариантах осуществления CDR также описаны как «гипервариабельные области» или «HVR». Как правило, встречающиеся в природе антитела содержат шесть CDR: три в VH (называемые CDR H1 или H1; CDR H2 или H2 и CDR H3 или H3) и три в VL (называемые CDR L1 или L1; CDR L2 или L2 и CDR L3 или L3). Границы доменов CDR были установлены с применением различных подходов, и следует понимать, что CDR, определенные по различным подходам, охватываются настоящим документом. В подходе «Kabat» для определения CDR используется вариабельность последовательностей, и он является наиболее часто используемым (Kabat et al., 1991, “Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed.” NIH 1:688-96). В «Chothia» используется расположение структурных петель (Chothia and Lesk, 1987, J Mol Biol. 196:901-17). CDR, определенные с помощью «AbM», представляют собой компромисс между подходами Kabat и Chothia, и их границы могут быть установлены с помощью программного обеспечения для моделирования антител AbM от Oxford Molecular (см. Martin et al., 1989, Proc. Natl Acad Sci USA. 86:9268; см. также веб-ссылку www.bioinf-org.uk/abs). Установление границ CDR «контактным» методом основаны на анализе известных кристаллических структур антитело-антиген (см., например, MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262, 732-45). Границы CDR, установленные этими методами, при сравнении друг с другом, как правило, включают перекрывающиеся аминокислотные остатки или подмножества аминокислотных остатков.

[0049] Следует понимать, что точные количества остатков, которые составляют конкретную CDR, будут варьировать в зависимости от последовательности и размера CDR,

и специалисты в данной области техники могут обычными методами определять, какие остатки составляют конкретную CDR, учитывая аминокислотную последовательность вариабельной области антитела.

[0050] Кроме того, в Kabat (см. выше) также была определена система нумерации для последовательностей вариабельного домена, которая применима к любому антителу. Система нумерации по Kabat обычно используется в отношении остатка в вариабельном домене (приблизительно остатков 1-107 легкой цепи и остатков 1-113 тяжелой цепи) (например, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). «Система нумерации EU или Kabat» или «индекс EU» обычно используют в отношении остатка в константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (например, индекс EU, описанный в Kabat et al. выше). «Индекс EU, как указано в Kabat» относится к нумерации остатков человеческого антитела IgGl EU. Ссылки на количества остатков в вариабельном домене антител означают нумерацию остатков согласно системе нумерации по Kabat. Ссылки на количества остатков в константном домене антител означают нумерацию остатков согласно системе нумерации EU или Kabat (см., например, публикацию патента США № 2010-280227). Специалист в данной области техники может применить эту систему «нумерации по Kabat» к любой последовательности вариабельного домена. Соответственно, если не указано иное, ссылки на количество конкретных аминокислотных остатков в антителе или антигенсвязывающем фрагменте соответствуют системе нумерации по Kabat.

[0051] «Каркасная область» или «FR-область» относится к аминокислотным остаткам, которые являются частью вариабельной области, но не являются частью CDR (например, с использованием определения по Kabat, Chothia или AbM). Вариабельная область антитела обычно содержит четыре FR-области: FR1, FR2, FR3 и FR4. Соответственно, FR-области в VL-области представлены в следующей последовательности: FR L1-CDR L1-FRL2-CDR L2-FRL3-CDR L3-FRL4, а FR-области в VH-области представлены в следующей последовательности: FR1H-CDR H1-FRH2-CDR H2-FRH3-CDR H3-FRH4.

[0052] «Константная область» или «константный домен» относится к области легкой цепи или тяжелой цепи иммуноглобулина, которая отличается от вариабельной области. Константный домен тяжелой цепи обычно содержит по меньшей мере один из домена CH1, шарнира (например, верхней, средней и/или нижней шарнирной области), домена CH2 и домена CH3. В некоторых вариантах осуществления антитело может иметь дополнительные константные домены CH4 и/или CH5. В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит полипептид, содержащий домен CH1; полипептид, содержащий домен CH1, по меньшей мере часть шарнирного домена и домен CH2; полипептид, содержащий домен CH1 и домен CH3; полипептид, содержащий домен CH1, по меньшей мере часть шарнирного домена и домен CH3, или полипептид, содержащий домен CH1, по меньшей мере часть шарнирного домена, домен CH2 и домен CH3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит

полипептид, который включает домен CH3. Константный домен легкой цепи обозначают как CL, и в некоторых вариантах осуществления он может представлять собой константную область каппа или лямбда. Однако специалисту в данной области техники будет ясно, что эти константные домены (например, тяжелой цепи или легкой цепи) могут быть модифицированы таким образом, чтобы они варьировали по аминокислотной последовательности относительно встречающейся в природе молекулы иммуноглобулина.

[0053] «Fc-область» или «Fc-часть» относится к С-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина. Fc-область может представлять собой Fc-область с нативной последовательностью или не встречающийся в природе вариант Fc-области. Как правило, Fc-область иммуноглобулина содержит константные домены CH2 и CH3. Несмотря на то, что границы Fc-области могут варьировать, в некоторых вариантах осуществления Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG может быть определена как лежащая от аминокислотного остатка в положении C226 или от P230 до его карбоксиконца. В некоторых вариантах осуществления «CH2-домен» Fc-области человеческого IgG, также обозначаемый как “ Cγ2”, обычно лежит от приблизительно аминокислотного остатка 231 до приблизительно аминокислотного остатка 340. В некоторых вариантах осуществления между двумя доменами CH2 интактной нативной молекулы IgG могут быть расположены N-связанные углеводные цепи. В некоторых вариантах осуществления домен CH3 Fc-области человеческого IgG содержит остатки, которые являются С-концевыми относительно домена CH2, например, от приблизительно аминокислотного остатка 341 до приблизительно аминокислотного остатка 447 Fc-области. «Функциональная Fc-область» обладает «эффекторной функцией» Fc-области с нативной последовательностью. Иллюстративные «эффекторные функции» Fc включают, среди прочего, связывание Clq; комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание с Fc-рецептором; антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, LT-рецептора) и т. д. Такие эффекторные функции обычно требуют объединения Fc-области со связывающим доменом (например, вариабельным доменом антитела) и могут быть оценены с помощью различных анализов, известных из уровня техники.

[0054] «Нативная последовательность Fc-области» содержит аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности Fc-области, встречающейся в природе. Человеческие Fc-области с нативной последовательностью включают Fc-область человеческого IgG1 с нативной последовательностью (аллотип A и отличные от A аллотипы); Fc-область человеческого IgG2 с нативной последовательностью; Fc-область человеческого IgG3 с нативной последовательностью и Fc-область человеческого IgG4 с нативной последовательностью, а также их встречающиеся в природе варианты.

[0055] «Вариантная Fc-область» содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от Fc-области с нативной последовательностью по меньшей мере одной аминокислотной модификацией, предпочтительно одной или более аминокислотными

заменами. Предпочтительно вариантная Fc-область имеет по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с Fc-областью с нативной последовательностью или с Fc-областью исходного полипептида, например, от приблизительно одной до приблизительно десяти аминокислотных замен и предпочтительно от приблизительно одной до приблизительно пяти аминокислотных замен в Fc-области с нативной последовательностью или в Fc-области исходного полипептида. Вариантная Fc-область в настоящем документе предпочтительно будет обладать по меньшей мере приблизительно 80% гомологией с Fc-областью с нативной последовательностью и/или с Fc-областью исходного полипептида, и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90% гомологией с ними, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% гомологией с ними.

[0056] Антитело «с созревшей аффинностью», такое как антитело к TREM2 с созревшей аффинностью согласно настоящему изобретению, представляет собой антитело с одним или более изменениями в одной или более его HVR, которые приводят к улучшению аффинности антитела к антигену по сравнению с исходным антителом, которое не имеет такого (таких) изменения. В одном из вариантов осуществления антитело с созревшей аффинностью обладает наномолярной или даже пикомолярной аффинностью к антигену-мишени. Антитела с созревшей аффинностью получают с помощью методик, известных из уровня техники. Например, Marks et al., Bio/Technology, 1992, 10:779-783 описывают созревание аффинности путем перестановки VH- и VL-доменов. Случайный мутагенез остатков HVR и/или каркасных остатков описан, например: Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci. USA., 1994, 91:3809-3813; Schier et al. Gene, 1995, 169: 147-155; Yelton et al., Immunol., 1995, 155: 1994-2004; Jackson et al., Immunol., 1995, 154(7):3310-9; и Hawkins et al, J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896.

[0057] «Аффинность связывания» относится к общей силе всех количества нековалентных взаимодействий между лигандом и его партнером по связыванию. В некоторых вариантах осуществления аффинность связывания представляет собой истинную аффинность, отражающую взаимодействие между лигандом и партнером по связыванию один к одному. Аффинность, как правило, выражают посредством равновесной константы ассоциации (KA) или диссоциации (KD), которые, в свою очередь, являются обратными отношениями констант скорости диссоциации (koff) и ассоциации (kon).

[0058] «Процент (%) идентичности последовательностей» и «процент гомологии последовательностей» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и обозначают сравнения между полинуклеотидами или полипептидами, и их определяют путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей в пределах окна сравнения, где часть полинуклеотидной или полипептидной последовательности в окне сравнения может содержать гэпы по сравнению с референсной последовательностью для оптимального выравнивания этих двух последовательностей. Указанный процент может быть рассчитан путем определения количества положений, в которых в обеих последовательностях присутствует идентичное основание нуклеиновой кислоты или

аминокислотный остаток для получения количества совпадающих положений, деления количества совпадающих положений на общее количество положений в окне сравнения и умножения результата на 100 для получения процента идентичности последовательностей. В качестве альтернативы, указанный процент может быть рассчитан путем определения количества положений, в которых либо в обеих последовательностях присутствует идентичное основание нуклеиновой кислоты или аминокислотный остаток, либо основание нуклеиновой кислоты или аминокислотный остаток выровнены с гэпом, для получения количества совпадающих положений, деления количества совпадающих положений на общее количество положений в окне сравнения и умножения результата на 100 для получения процента идентичности последовательностей. Специалистам в данной области техники ясно, что существует множество доступных известных алгоритмов для выравнивания двух последовательностей. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть выполнено, например, по алгоритму локальной гомологии по Smith and Waterman, 1981, Adv Appl Math. 2:482, по алгоритму выравнивания областей гомологии по Needleman and Wunsch, 1970, J Mol Biol. 48:443, способом поиска сходства по Pearson and Lipman, 1988, Proc Natl Acad Sci USA. 85:2444-8, и, в частности, посредством реализаций этих алгоритмов с помощью компьютера (например, BLAST, ALIGN, GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA; см., например, Mount, D.W., Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (2013)).

[0059] Примерами алгоритмов, которые подходят для определения процентной идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, FASTDB или ALIGN, которые являются общедоступными (например, NCBI: Национальный центр биотехнологической информации). Специалисты в данной области могут определять подходящие параметры для выравнивания последовательностей. Например, программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) может использовать по умолчанию длину слова (W) 11, ожидание (E) 10, M=5, N=-4 и сравнение обеих цепей. При сравнении аминокислотных последовательностей с применением BLASTP в качестве параметров по умолчанию можно использовать длину слова (W) 3, ожидание (E) 10, и матрицу замен BLOSUM62 (см. Henikoff and Henikoff, 1989, Proc Natl Acad Sci USA. 89:10915-9).

[0060] «Аминокислотная замена» относится к замене одной аминокислоты в полипептиде другой аминокислотой. «Консервативная аминокислотная замена» относится к взаимозаменяемости остатков, имеющих схожие боковые цепи, и, таким образом, как правило, предусматривает замену аминокислоты в полипептиде аминокислотами того же или аналогичного определенного класса аминокислот. В качестве неограничивающего примера, аминокислота с алифатической боковой цепью может быть заменена другой алифатической аминокислотой, например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, и метионин; аминокислота с гидроксильной боковой цепью заменяется другой аминокислотой с гидроксильной боковой цепью, например, серин и треонин; аминокислота, имеющая

ароматические боковые цепи, заменяется другой аминокислотой, имеющей ароматическую боковую цепь, например, фенилаланин, тирозин, триптофан и гистидин; аминокислота с основной боковой цепью заменяется другой аминокислотой с основной боковой цепью, например, лизин, аргинин и гистидин; аминокислота с кислой боковой цепью заменяется другой аминокислотой с кислой боковой цепью, например, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота; и гидрофобная или гидрофильная аминокислота заменяется другой гидрофобной или гидрофильной аминокислотой, соответственно.

[0061] «Аминокислотная инсерция» относится к включению по меньшей мере одной аминокислоты в заранее определенную аминокислотную последовательность. Инсерция может представлять собой инсерцию одного или двух аминокислотных остатков; однако в настоящем документе рассматриваются инсерции большего размера от приблизительно трех до приблизительно пяти или до приблизительно десяти или более аминокислотных остатков.

[0062] «Аминокислотная делеция» относится к удалению одного или более аминокислотных остатков из заранее определенной аминокислотной последовательности. Делеция может представлять собой удаление одного или двух аминокислотных остатков; однако в настоящем документе рассматриваются делеции большего размера от приблизительно трех до приблизительно пяти или до приблизительно десяти или более аминокислотных остатков.

[0063] «Субъект» относится к млекопитающему, включая, не ограничиваясь перечисленным, людей, отличных от человека приматов и неприматов, таких как козы, лошади и коровы. В некоторых вариантах осуществления термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе используются взаимозаменяемо в отношении субъекта-человека.

[0064] «Терапевтически эффективная доза», или «терапевтически эффективное количество», или «эффективная доза» относится к такому количеству соединения, включая биологическое соединение, или фармацевтической композиции, которое является достаточным для получения требуемой активности при введении нуждающемуся в этом млекопитающему. В контексте настоящего документа применительно к фармацевтическим композициям, содержащим антитело, термин «терапевтически эффективное количество/доза» относится к количеству/дозе антитела или содержащей его фармацевтической композиции, которые являются достаточными для получения эффективного ответа при введении млекопитающему.

[0065] «Фармацевтически приемлемый» относится к соединениям или композициям, которые в целом являются безопасными, нетоксичными и не являются нежелательными ни с биологической, ни с какой-либо иной точки зрения, и включают соединение или композицию, которые являются приемлемыми для фармацевтического применения у человека и ветеринарного применения. Соединение или композиция могут быть одобрены или одобряться регуляторным органом или перечислены в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, в том числе человека.

[0066] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или

адъювант» относится к вспомогательному веществу, носителю или адъюванту, которые можно вводить субъекту вместе с по меньшей мере одним терапевтическим агентом (например, антителом согласно настоящему изобретению), и которые не нарушают его фармакологическую активность и в целом являются безопасными, нетоксичными и не являются нежелательными ни с биологической, ни с какой-либо иной точки зрения при введении доз, достаточных для доставки терапевтического количества агента.

[0067] Термин «лечение» используется в настоящем документе взаимозаменяемо с термином «терапевтический способ» и относится как к 1) терапевтическим воздействиям или мерам, которые излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированных патологических состояний, заболевания или нарушения, и/или останавливают их прогрессирование, и 2) и профилактическим/превентивным мерам. Те, кто нуждается в лечении, могут включать индивидуумов, уже имеющих определенное медицинское заболевание или нарушение, а также тех, кто может в конечном итоге приобрести это нарушение (т. е. тех, кто находится в группе риска или нуждается в превентивных мерах).

[0068] Термин «субъект» или «пациент» в контексте настоящего документа относится к любому индивидууму, применительно к которому осуществляют рассматриваемые способы. Как правило, субъект представляет собой человека, хотя, как будет понятно специалистам в данной области техники, субъект может представлять собой любое животное.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В контексте настоящего документа термин «гематоэнцефалический барьер» или «ГЭБ» относится к ГЭБ как таковому, а также к гемато-спинномозговому барьеру. Гематоэнцефалический барьер, состоящий из эндотелия сосудов головного мозга, базальной мембраны и нейроглиальных клеток, обеспечивает ограничение проникновения веществ в головной мозг. В некоторых вариантах осуществления соотношение общей концентрации лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,01 после введения (например, перорального или внутривенного введения) пациенту. В некоторых вариантах осуществления соотношение общей концентрации лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,03. В некоторых вариантах осуществления соотношение общей концентрации лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,06. В некоторых вариантах осуществления соотношение общей концентрации лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,1. В некоторых вариантах осуществления соотношение общей концентрации лекарственного средства в головном мозге/плазме составляет по меньшей мере приблизительно 0,2.

[0070] Термин «гомолог», в частности, «гомолог TREM» в контексте настоящего документа относится к любому члену серии пептидов или молекул нуклеиновой кислоты, обладающих общей биологической активностью, в том числе антигенностью/иммуногенностью и активностью регуляции воспаления, и/или

структурным доменом, и имеющих достаточную идентичность аминокислотной или нуклеотидной последовательности, как определено в настоящем документе. Гомологи TREM могут быть получены от одного и того же или разных видов животных.

[0071] Термин «вариант» в контексте настоящего документа относится либо к встречающейся в природе аллельной вариации отдельно взятого пептида, либо к полученной рекомбинантным путем вариации отдельно взятого пептида или белка, при которой один или более аминокислотных остатков были модифицированы посредством аминокислотной замены, добавления или делеции.

[0072] Термин «производное» в контексте настоящего документа относится к вариации отдельно взятого пептида или белка, которые модифицированы иным образом, т. е. посредством ковалентного присоединения молекулы любого типа, предпочтительно характеризующейся биологической активностью, к пептиду или белку, в том числе не встречающихся в природе аминокислот.

Описание способов лечения согласно настоящему изобретению

[0073] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, которое повышает активность TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое повышает активность TREM2, является агонистом TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое повышает активность TREM2, представляет собой соединение, которое предотвращает деградацию TREM2.

[0074] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества агониста TREM2. В некоторых вариантах осуществления введение агониста TREM2 активирует сигнальные пути DAP12 у пациента, что приводит к повышению пролиферации микроглии, выживаемости микроглии и фагоцитоза микроглии, что, в свою очередь, приводит к замедлению прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или малую молекулу.

[0075] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 активирует передачу сигналов TREM2/DAP12 в миелоидных клетках, включая моноциты, дендритные клетки, клетки микроглии и макрофаги. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 активирует, индуцирует, способствует, стимулирует или иным образом повышает один или более видов активности TREM2. Виды активности TREM2, которые активируются или повышаются агонистом, включают, не ограничиваясь перечисленным: связывание TREM2 с DAP12; связывание DAP12 с TREM2; фосфорилирование TREM2, фосфорилирование DAP12; активацию PI3K; повышенные уровни растворимого TREM2 (sTREM2); повышенные уровни растворимого CSF1R (sCSF1R); повышенную экспрессию одного или более противовоспалительных медиаторов (например, цитокинов), выбранных из группы,

состоящей из IL-12p70, IL-6 и IL-10; сниженную экспрессию одного или более провоспалительных медиаторов, выбранных из группы, состоящей из IFN-a4, IFN-b, IL-6, IL-12 p70, IL-1β, TNF, TNF-α, IL-10, IL-8, CRP, TGF-бета, членов семейства хемокиновых белков, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP; повышенную экспрессию одного или более хемокинов, выбранных из группы, состоящей из CCL2, CCL4, CXCL10, CCL3 и CST7; сниженную экспрессию TNF-α, IL-6 или и того, и другого; фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK); повышенную экспрессию C-C-рецептора хемокина 7 (CCR7); индукцию хемотаксиса клеток микроглии в отношении клеток, экспрессирующих CCL19 и CCL21; увеличение, нормализацию или и то, и другое, способности дендритных клеток, происходящих из костного мозга, индуцировать антиген-специфическую пролиферацию Т-клеток; индукцию продуцирования остеокластов, повышение скорости остеокластогенеза или и то, и другое; повышение выживаемости и/или функции одного или более из дендритных клеток, макрофагов, клеток микроглии, макрофагов M1 и/или клеток микроглии, активированных макрофагов M1 и/или клеток микроглии, макрофагов M2 и/или клеток микроглии, моноцитов, остеокластов, клеток Лангерганса кожи и клеток Купфера; индукцию одного или более типов клиренса, выбранных из группы, состоящей из клиренса апоптотических нейронов, клиренса дебриса нервной ткани, клиренса дебриса ткани, отличной от нервной, клиренса бактерий или других инородных тел, клиренса болезнетворного белка, клиренса болезнетворного пептида и клиренса болезнетворной нуклеиновой кислоты; индукцию фагоцитоза одного или более из апоптотических нейронов, дебриса нервной ткани, дебриса ткани, отличной от нервной, бактерий, других инородных тел, болезнетворных белков, болезнетворных пептидов или болезнетворных нуклеиновых кислот; нормализацию нарушенной TREM2/DAP12-зависимой экспрессии гена; рекрутинг Syk, ZAP70 или и того, и другого к комплексу TREM2/DAP12; фосфорилирование Syk; повышенную экспрессию CD83 и/или CD86 на дендритных клетках, макрофагах, моноцитах и/или микроглии; сниженную секрецию одного или более воспалительных цитокинов, выбранных из группы, состоящей из TNF-α, IL-10, IL-6, MCP-1, IFN-a4, IFN-b, IL-1β, IL-8, CRP, TGF-бета, членов семейства хемокиновых белков, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP; сниженную экспрессию одного или более воспалительных рецепторов; повышение фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в условиях сниженных уровней MCSF; снижение фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в присутствии нормальных уровней MCSF; повышение активности одного или более TREM2-зависимых генов; или любую их комбинацию.

[0076] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 повышает уровни растворимого TREM2 (sTREM2). В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 снижает уровни растворимого TREM2 (sTREM2).

[0077] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 вызывает

повышенную экспрессию одного или более из IL-4, CCL8, FasL, CSF1, CSF2, FIZZ1, CD206, Arg1, Ym1, IGF-1, Chi3l3, Fzd1 и IL-34. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 вызывает сниженную экспрессию одного или более из IL-12 p40, IL-27, CSF3, CCR5, ABCD1 и CH25H.

[0078] В другом аспекте изобретение относится к агонисту TREM2 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R.

[0079] В другом аспекте изобретение относится к агонисту TREM2 для применения для лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека.

I. Заболевания и нарушения

[0080] Способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любого заболевания или нарушения, связанного с дисфункцией CSF1R. В некоторых вариантах осуществления субъекта отбирают для лечения на основании диагноза, который включает наличие мутации в гене CSF1R, влияющей на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления мутация в гене CSF1R представляет собой мутацию, которая вызывает снижение активности CSF1R или устранение активности CSF1R.

[0081] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано гетерозиготной мутацией CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано гомозиготной мутацией CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано мутацией сайта сплайсинга в гене csf1r. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано миссенс-мутацией в гене csf1r.

[0082] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано мутацией в каталитическом киназном домене CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано мутацией в иммуноглобулиновом домене CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано мутацией в эктодомене CSF1R.

[0083] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, вызванное изменением (например, повышением, снижением или устранением) активности CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, вызванное снижением или устранением активности CSF1R. Связанные с CSF1R виды активности, которые изменяются при заболевании или нарушении, включают, не ограничиваясь перечисленным: снижение или утрату функции микроглии; повышенный апоптоз микроглии; снижение передачи сигналов Src; снижение передачи сигналов Syk; сниженную пролиферацию микроглии; сниженный ответ микроглии на клеточный дебрис; сниженный фагоцитоз; и сниженное высвобождение цитокинов в ответ на стимулы.

[0084] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызвано мутацией с потерей функции в CSF1R. В некоторых вариантах осуществления мутация с

потерей функции приводит к полному устранению функции CSF1R. В некоторых вариантах осуществления мутация с потерей функции приводит к частичной потере функции CSF1R или к снижению активности CSF1R.

[0085] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией CSF1R.

[0086] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение костной системы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение костной системы, вызванное и/или связанное с дисфункцией CSF1R.

[0087] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбрано из взрослой формы лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами (HDLS), пигментной ортохроматической лейкодистрофии (POLD), детской формы лейкоэнцефалопатии, врожденного отсутствия микроглии или патологий головного мозга, нейродегенерации и дизостеосклероза (BANDDOS).

[0088] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбрано из болезни Насу-Хакола, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Паркинсона, черепно-мозговой травмы, повреждения спинного мозга, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, прионной болезни, инсульта, остеопороза, остеопетроза, остеосклероза, дисплазии скелета, дизостеоплазии, болезни Пайла, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, церебральной аутосомно-рецессивной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, цереброретинальной васкулопатии или метахроматической лейкодистрофии, где любое из вышеупомянутых заболеваний или нарушений присутствует у пациента, демонстрирующего дисфункцию CSF1R или имеющего мутацию в гене, влияющем на функцию CSF1R.

[0089] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой ALSP, которая включает как HDLS, так и POLD, и используется в качестве общего названия вместо них.

[0090] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой гомозиготную мутацию в CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой детскую форму лейкоэнцефалопатии. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой врожденное отсутствие микроглии. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой патологии головного мозга, нейродегенерацию и дизостеосклероз (BANDDOS).

[0091] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение

представляет собой дисплазию скелета, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой дисплазию скелета, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0092] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой остеосклероз, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой остеосклероз, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0093] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована болезнь Альцгеймера на основании нейропатологии, а также была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0094] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Насу-Хакола, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована болезнь Насу-Хакола на основании нейропатологии, а также была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Насу-Хакола, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0095] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована болезнь Паркинсона на основании нейропатологии, а также была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0096] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления у пациента был диагностирован рассеянный склероз на основании нейропатологии, а также была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз, где пациент имеет мутацию с потерей

функции в CSF1R.

[0097] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой ALS, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления у пациента была диагностирована ALS на основании нейропатологии, а также была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой ALS, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0098] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой синдром Гийена-Барре, где у пациента была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления у пациента был диагностирован синдром Гийена-Барре на основании нейропатологии, а также была обнаружена мутация в одном или более генах CSF1R, влияющая на функцию CSF1R. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой синдром Гийена-Барре, где пациент имеет мутацию с потерей функции в CSF1R.

[0099] В некоторых вариантах осуществления пациент также имеет мутацию в одном или более из NOTCH3, HTRA1, TREX1, ARSA, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 и EIF2B5.

[00100] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение проявляется одним или более симптомами, выбранными из нарушенной регуляции моторики, паркинсонизма, замедленности движений (брадикинезии), непроизвольного дрожания (тремора), мышечной скованности (ригидности), снижения когнитивных функций, деменции, неспособности говорить, неспособности ходить, потери памяти, изменений личности, судорожных припадков, депрессии, потери исполнительных функций, потери контроля побуждений, потери устойчивости внимания и недержания.

[00101] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение вызывает одну или более физиологических патологий, выбранных из, не ограничиваясь перечисленным, патологически измененного белого вещества головного мозга, кальцификации вещества головного мозга, агенезии мозолистого тела, синдрома Денди-Уокера и костных кист.

[00102] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, которое повышает активность TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое повышает активность TREM2, является агонистом TREM2. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое повышает активность TREM2, представляет собой соединение, которое предотвращает деградацию TREM2.

[00103] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества агониста TREM2. В некоторых вариантах осуществления

введение агониста TREM2 активирует сигнальные пути DAP12 у пациента, что приводит к повышению пролиферации микроглии, выживаемости микроглии и фагоцитоза микроглии, что, в свою очередь, приводит к замедлению прогрессирования заболевания при ALSP. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или малую молекулу.

[00104] В другом аспекте изобретение относится к агонисту TREM2 для изготовления лекарственного средства для лечения ALSP.

[00105] В другом аспекте изобретение относится к агонисту TREM2 для применения для лечения ALSP у пациента-человека.

II. Антитела

[00106] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка или антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, что повышает активность TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой агонист TREM2, который специфично связывается с TREM2 человека и активирует его.

[00107] Агонистические антитела к TREM2 специфично связываются с TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или с внеклеточным доменом (ECD) TREM2 человека (например, ECD, представленным в SEQ ID NO: 2), например, с равновесной константой диссоциации (KD) менее 50 нМ, менее 25 нМ, менее 10 нМ или менее 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 не вступают в перекрестную реакцию с другими белками TREM, такими как TREM1 человека. В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 не связываются с TREM1 человека (SEQ ID NO: 4).

[00108] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается с остатками TREM2 человека 19-174 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается с областью IgV TREM2 человека, например, с остатками 19-140 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1).

[00109] В отдельных вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 29-112 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 29-112 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 29-41 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 29-41 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 47-69 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах

аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 47-69 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 76-86 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 76-86 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 91-100 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 91-100 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 99-115 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 99-115 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 104-112 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 104-112 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 114-118 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 114-118 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 130-171 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 130-171 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 139-153 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 139-153 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 139-146 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 139-146 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 130-144 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 130-144 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 158-171 TREM 2 человека (SEQ ID

NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 158-171 в SEQ ID NO: 1.

[00110] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 43-50 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 43-50 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 49-57 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 49-57 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 139-146 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 139-146 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 140-153 TREM 2 человека (SEQ ID NO: 1) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 140-153 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается со стеблевой областью TREM2 человека, например, аминокислотными остатками 145-174 TREM2 человека.

[00111] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывает TREM2 и предотвращают деградацию или расщепление TREM2.

[00112] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело, в частности полностью человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифичное или другое мультивалентное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой одноцепочечное антитело.

[00113] В некоторых вариантах осуществления активирующее TREM2 антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, описанные в настоящем документе.

[00114] В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно настоящему изобретению содержат по

меньшей мере одну вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и по меньшей мере одну вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, из агонистического антитела к TREM2, описанного в настоящем документе.

[00115] В некоторых вариантах осуществления активирующее TREM2 антитело содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, описанные в настоящем документе. Вариабельные области или CDR легкой цепи и тяжелой цепи могут быть получены из любого из антител к TREM2 или их варианта, описанных в настоящем документе.

A. *Публикация PCT заявки на патент № WO2018/195506A1*

[00116] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антигенсвязывающий белок или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT заявки на патент № WO2018/195506A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00117] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены, где аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 представлены в таблицах 1A и 1B ниже, наряду с иллюстративными вариабельными областями легкой и тяжелой цепи.

Таблица 1A. Иллюстративные аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи антитела к TREM2 человека

Идентификатор антитела	Группа VL	Аминокислотная последовательность VL	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
12G10	LV-01	QAVPTQPSSLSASPGVLASLTCTLRSGINVGTYRIYWYQQKPGSPPQYLLRYKSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWYS	TLRSGINVGTYRIY (SEQ ID NO: 5)	YKSDSDKQQGS (SEQ ID NO: 19)	MIWYSSAVV (SEQ ID NO: 31)

		SAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 46)			
26A10	LV-02	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSNTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 47)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 20)	QAWDSNTVV (SEQ ID NO: 32)
26C10	LV-03	SFELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPMLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 48)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDTKRPS (SEQ ID NO: 21)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 33)
26F2	LV-04	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVLVIFQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 49)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 20)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 33)

33B12	LV-05	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 50)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 20)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 33)
24C12	LV-06	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKVLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYNCQQYYITPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 51)	KSSRSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 7)	WASTRES (SEQ ID NO: 22)	QQYYITPIT (SEQ ID NO: 34)
24G6	LV-07	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAFYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 52)	KSSQSVLYSSNNKHFLA (SEQ ID NO: 8)	WASTRES (SEQ ID NO: 22)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO: 35)
24A10	LV-08	DIVMTQSPDSLAVSLGERATITCKSSHNVLYSSNNKNY	KSSHNVLYSSNNKNYLA	WASTRES (SEQ ID	HQYYSTPCS (SEQ ID

		LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYYSTPCSFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 9)	NO: 22)	NO: 36)
10E3	LV-09	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSVSGSGTEFTLTISSLQSEDFAFYYCLQDNNWPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 54)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 10)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	LQDNNWPPT (SEQ ID NO: 37)
13E7 14C12	LV-10	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSVSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQDNNWPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 55)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 10)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	LQDNNWPPT (SEQ ID NO: 37)
25F12	LV-11	EKVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNNNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISS	RASQSVNNNLA (SEQ ID NO: 11)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	QQYNNWPRT (SEQ ID NO: 38)

		LQSEDFAVYYCQQYNNWPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56)			
32E3	LV-12	EFVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQIISSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYSASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFDSSPITFGRGTRLDIK (SEQ ID NO: 57)	RASQIISSNYLA (SEQ ID NO: 12)	SASSRAT (SEQ ID NO: 24)	QQFDSSPIT (SEQ ID NO: 39)
24F4	LV-13	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFALYYCQQYDTSPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 58)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 13)	GASSRAT (SEQ ID NO: 25)	QQYDTSPFT (SEQ ID NO: 40)
16B8	LV-14	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTVTCRASQDINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYSCQQSNSFPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:	RASQDINSWLA (SEQ ID NO: 14)	AASSLQT (SEQ ID NO: 26)	QQSNSFPIT (SEQ ID NO: 41)

		59)			
4C5	LV-15	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQVGVPLRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADSFPRNFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 60)	RASQGISNWLA (SEQ ID NO: 15)	AASSLQV (SEQ ID NO: 27)	QQADSFPRN (SEQ ID NO: 42)
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
5E3	LV-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 62)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 17)	AASSLQS (SEQ ID NO: 29)	QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 44)
4G10	LV-18	DIQMTQSPSSLSA	RASQGIRNDL	AASSLPS	LQHNSYP

		SVGDRVTITCRAS QGIRNDLGWYQQ KPGNAPKRLIYAA SSLPSGVPSRFSGS GSGPEFTLTISSLQ PEDFATYYCLQH NSYPWTFGQGTK VEIT (SEQ ID NO: 63)	G (SEQ ID NO: 18)	(SEQ ID NO: 30)	WT (SEQ ID NO: 45)

Таблица 1B. Иллюстративные аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела к TREM2 человека

Идентификатор антитела	**Группа VH**	**Аминокислотная последовательность VH**	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
12G10 24C12	HV-01	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS AIGGGGVSTYCA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAK FYIAVAGSHFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 110)	SYAMS (SEQ ID NO: 77)	AIGGGGV STYCADS VKG (SEQ ID NO: 87)	FYIAVAG SHFDY (SEQ ID NO: 95)
26A10	HV-02	EVQLVESGGALV QRGGSLRLSCAAS RFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVS YISSSSFTIYYADS VKGRFTISRDNAK NSFYLQMNSLRD	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISSSSFTI YYADSVK G (SEQ ID NO: 88)	EGGLTMV RGVSSYG LDV (SEQ ID NO: 96)

		EDTAVYYCAREG GLTMVRGVSSYG LDVWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 111)			
26C10	HV-03	EVQLVESGGALV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVS YISSSSFTIYYADS VKGRFTISRDNAK NSFYLQMNSLRD EDTAVYFCVREG GITMVRGVSSYG MDVWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 112)	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISSSSFTI YYADSVK G (SEQ ID NO: 88)	EGGITMV RGVSSYG MDV (SEQ ID NO: 97)
26F2	HV-04	EVQLVESGGALV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWIS YISSSSFTIYYADS VKGRFTISRDNAK NSFYLQMNSLRD EDTAVYFCAREG GITMVRGVSSYG MDVWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 113)	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISSSSFTI YYADSVK G (SEQ ID NO: 88)	EGGITMV RGVSSYG MDV (SEQ ID NO: 97)
33B12	HV-05	EVQLVESGGALV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVS	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISKSSFTI YYADSVK G (SEQ ID	EGGLTMV RGVSSYG LDV (SEQ

		YISKSSFTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSFYLQMNSLRDEDTAVYYCAREGGLTMVRGVSSYGLDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 114)		NO: 89)	ID NO: 96)
24G6	HV-06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 115)	SYAMS (SEQ ID NO: 77)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 90)	AYTPMAFFDY (SEQ ID NO: 98)
24A10	HV-07	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGWELFYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 116)	NYAMS (SEQ ID NO: 79)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 90)	GGWELFY (SEQ ID NO: 99)
10E3	HV-08	EVQLVQSGAEVKKPGESLMISCKGS	NYWIG (SEQ	IIYPGDSDTRYSPSFQ	RRQGIWG

		GYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSP SFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARRR QGIWGDALDIWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 117)	ID NO: 80)	G (SEQ ID NO: 91)	DALDI (SEQ ID NO: 100)
13E7 14C12	HV-09	EVQLVQSGAEVK KPGESLMISCKGS GYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSP SFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARRR QGIWGDALDFWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 118)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDSD TRYSPSFQ G (SEQ ID NO: 91)	RRQGIWG DALDF (SEQ ID NO: 101)
25F12	HV-10	QVQLQQWGAGL LKPSETLSLTCAV YGGSFSSYYWSW IRQPPGKGLEWIG EINHSGNTNYNPS LKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAREGY YDILTGYHDAFDI WDQGTMVTVFS (SEQ ID NO: 119)	SYYWS (SEQ ID NO: 82)	EINHSGNT NYNPSLK S (SEQ ID NO: 92)	EGYYDIL TGYHDAF DI (SEQ ID NO: 102)

32E3	HV-11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSTLKASDTAIYYCARHDIIPAAPGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 120)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	HDIIPAAPGAFDI (SEQ ID NO: 103)
24F4	HV-12	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAIYYCTRQAIAVTGLGGFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 121)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QAIAVTGLGGFDP (SEQ ID NO: 104)
16B8	HV-13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARRGYSYGSFDYWGQGTLVTVSS	NYGIS (SEQ ID NO: 83)	WISAYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO: 93)	RGYSYGSFDY (SEQ ID NO: 105)

		(SEQ ID NO: 122)			
4C5	HV-14	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GHSFTNYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSP SFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKA SDTAVYFCARQR TFYYDSSGYFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123)	NYWIA (SEQ ID NO: 84)	IIYPGDSD TRYSPSFQ G (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYD SSGYFDY (SEQ ID NO: 106)
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFTSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSP SFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARQR TFYYDSSDYFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPSFQ G (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYD SSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
5E3	HV-16	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKA SGYTFTGYYIHW VRQAPGLGLEWM GWINPYSGGTTSA QKFQGRVTMTRD TSISSAYMELSRL RSDDTAVYYCAR DGGYLALYGTDV	GYYIH (SEQ ID NO: 86)	WINPYSG GTTSAQK FQG (SEQ ID NO: 94)	DGGYLAL YGTDV (SEQ ID NO: 108)

		WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 125)			
4G10	HV-17	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGS GYSFPSYWIAWV RQMPGKGLEWM GIIYPGDSDTRYSP SFQGQVTISADKS ISTAFLKWSSLKA SDTAMYFCARQG IEVTGTGGLDVW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 126)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPSFQ G (SEQ ID NO: 91)	QGIEVTG TGGLDV (SEQ ID NO: 109)

[00118] Как указано выше, агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 может содержать одну или более CDR, представленных в таблице 1A (CDR легкой цепи; т. е. CDRL) и таблице 1B (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH).

[00119] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит одну или более CDR легкой цепи, выбранных из (i) CDRL1, выбранной из SEQ ID NO: 5-18, (ii) CDRL2, выбранной из SEQ ID NO: 19-30, и (iii) CDRL3, выбранной из SEQ ID NO: 31-45, и (iv) CDRL согласно (i), (ii) и (iii), которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеции или инсерции не более пяти, четырех, трех, двух, или одной аминокислоты. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит одну или более CDR тяжелой цепи, выбранных из (i) CDRH1, выбранной из SEQ ID NO: 77-86, (ii) CDRH2, выбранной из SEQ ID NO: 87-94, и (iii) CDRH3, выбранной из SEQ ID NO: 95-109, и (iv) CDRL согласно (i), (ii) и (iii), которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеции или инсерции не более пяти, четырех, трех, двух, или одной аминокислоты.

[00120] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вариантных форм CDR, перечисленных в таблицах 1A и 1B, при этом каждая из них обладает по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичностью последовательности CDR, перечисленной в таблицах 1A и 1B. В некоторых вариантах осуществления агонистический

антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из CDR, перечисленных в таблицах 1A и 1B, каждая из которых отличается не более чем 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотами от CDR, перечисленных в этих таблицах.

[00121] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-18, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19-30, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 31-45, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 77-86, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 87-94, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 95-109, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены.

[00122] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-18; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19-30; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 31-45; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 77-86; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 87-94; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 95-109.

[00123] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 5, 19 и 31, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 20 и 32, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 21 и 33, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 20 и 33, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 7, 22 и 34, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 8, 22 и 35, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 9, 22 и 36, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 37, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 11, 23 и 38, соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 12, 24 и 39, соответственно; (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 13, 25 и 40, соответственно; (l) CDRL1, CDRL2 и

CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 14, 26 и 41, соответственно; (m) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 15, 27 и 42, соответственно; (n) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно; (o) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, или (p) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 18, 30 и 45, соответственно.

[00124] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 87 и 95, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 96, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 97, соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 89 и 96, соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 90 и 98, соответственно; (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 79, 90 и 99, соответственно; (g) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 80, 91 и 100, соответственно; (h) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 101, соответственно; (i) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 82, 92 и 102, соответственно; (j) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 103, соответственно; (k) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 104, соответственно; (l) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 83, 93 и 105, соответственно; (m) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 84, 91 и 106, соответственно; (n) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (o) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 108, соответственно, или (p) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 109, соответственно.

[00125] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где:

(a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 5, 19 и 31, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 87 и 95, соответственно;

(b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 20 и 32, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 96, соответственно;

(c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 21

и 33, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 97, соответственно;

(d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 20 и 33, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 97, соответственно;

(e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 20 и 33, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 89 и 96, соответственно;

(f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 7, 22 и 34, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 87 и 95, соответственно;

(g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 8, 22 и 35, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 90 и 98, соответственно;

(h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 9, 22 и 36, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 79, 90 и 99, соответственно;

(i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 37, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 80, 91 и 100, соответственно;

(j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 37, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 101, соответственно;

(k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 11, 23 и 38, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 82, 92 и 102, соответственно;

(l) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 12, 24 и 39, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 103, соответственно;

(m) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 13, 25 и 40, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 104, соответственно;

(n) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 14, 26 и 41, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 83, 93 и 105, соответственно;

(o) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 15, 27 и 42, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 84, 91 и 106, соответственно;

(p) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно

SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно;

(q) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 108, соответственно; или

(r) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 18, 30 и 45, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 109, соответственно.

[00126] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 37, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 80, 91 и 100, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 37, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 101, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 15, 27 и 42, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 84, 91 и 106, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 108, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 8, 22 и 35, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID

NO: 77, 90 и 98, соответственно.

[00127] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 46, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 47, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 48, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 49, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 50, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 51, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 53, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 56, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 119. В некоторых вариантах

осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 57, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 58, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 121. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 59, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 122. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 63, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 126. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115.

[00128] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 может содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17 и LV-18, в соответствии с таблицей 1A, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16 и HV-17, в соответствии с таблицей 1B, и функциональные фрагменты, производные, мутеины и варианты этих вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи.

[00129] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в таблице 1A, может быть объединена с любой из вариабельных областей тяжелой цепи, перечисленных в таблице 1B, с образованием связывающего домена к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно настоящему

изобретению. Примеры таких комбинаций включают, не ограничиваясь перечисленным: LV-01 (SEQ ID NO: 46) и HV-01 (SEQ ID NO: 110); LV-02 (SEQ ID NO: 47) и HV-02 (SEQ ID NO: 111); LV-03 (SEQ ID NO: 48) и HV-03 (SEQ ID NO: 112); LV-04 (SEQ ID NO: 49) и HV-04 (SEQ ID NO: 113); LV-05 (SEQ ID NO: 50) и HV-05 (SEQ ID NO: 114); LV-06 (SEQ ID NO: 51) и HV-01 (SEQ ID NO: 110); LV-07 (SEQ ID NO: 52) и HV-06 (SEQ ID NO: 115); LV-08 (SEQ ID NO: 53) и HV-07 (SEQ ID NO: 116); LV-09 (SEQ ID NO: 54) и HV-08 (SEQ ID NO: 117); LV-10 (SEQ ID NO: 55) и HV-09 (SEQ ID NO: 118); LV-11 (SEQ ID NO: 56) и HV-10 (SEQ ID NO: 119); LV-12 (SEQ ID NO: 57) и HV-11 (SEQ ID NO: 120); LV-13 (SEQ ID NO: 58) и HV-12 (SEQ ID NO: 121); LV-14 (SEQ ID NO: 59) и HV-13 (SEQ ID NO: 122); LV-15 (SEQ ID NO: 60) и HV-14 (SEQ ID NO: 123); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-17 (SEQ ID NO: 62) и HV-16 (SEQ ID NO: 125); и LV-18 (SEQ ID NO: 63) и HV-17 (SEQ ID NO: 126).

[00130] В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-09 (SEQ ID NO: 54), и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-08 (SEQ ID NO: 117). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-10 (SEQ ID NO: 55), и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-09 (SEQ ID NO: 118). В других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-15 (SEQ ID NO: 60), и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-14 (SEQ ID NO: 123). В других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-16 (SEQ ID NO: 61), и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-15 (SEQ ID NO: 124). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-17 (SEQ ID NO: 62), и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-16 (SEQ ID NO: 125). В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-07 (SEQ ID NO: 52), и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-06 (SEQ ID NO: 115).

[00131] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность смежных аминокислот, которая отличается от последовательности вариабельной области легкой цепи в таблице 1A, т. е. VL, выбранной

из LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17 или LV-18, на всего 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков, где каждое такое различие последовательностей независимо представляет собой делецию, инсерцию или замену одной аминокислоты, причем указанные делеции, инсерции и/или замены приводят к не более чем 15 аминокислотным изменениям относительно вышеупомянутых последовательностей вариабельного домена. Вариабельная область легкой цепи в некоторых агонистических антигенсвязывающих белках к TREM2 содержит последовательность аминокислот, которая обладает по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотным последовательностям согласно SEQ ID NO: 46-63 (т. е. вариабельным областям легкой цепи в таблице 1A). В одном из вариантов осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 46-63. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 46-63. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61. В отдельных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52.

[00132] В этих и других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность смежных аминокислот, которая отличается от последовательности вариабельной области тяжелой цепи в таблице 1B, т. е. VH, выбранной из HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-

12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16 или HV-17, на всего 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков, где каждое такое различие последовательностей независимо представляет собой делецию, инсерцию или замену одной аминокислоты, причем указанные делеции, инсерции и/или замены приводят к не более чем 15 аминокислотным изменениям относительно вышеупомянутых последовательностей вариабельного домена. Вариабельная область тяжелой цепи в некоторых агонистических антигенсвязывающих белках к TREM2 содержит последовательность аминокислот, которая обладает по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотным последовательностям согласно SEQ ID NO: 110-126 (т. е. вариабельным областям тяжелой цепи в таблице 1B). В одном из вариантов осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 110-126. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 110-126. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124. В отдельных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115.

[00133] В некоторых вариантах осуществления варианты антител к TREM2 могут быть созданы путем замены одной или более аминокислот в вариабельных областях легкой цепи или тяжелой цепи для устранения химических неустойчивостей (например, изомеризации аспартата, дезамидирования аспарагина, окисления триптофана и метионина) или исправления нарушений ковариации (см., например, источник WO 2012/125495, настоящим включенный посредством ссылки в полном объеме). Такие

варианты могут характеризоваться улучшенными биофизическими свойствами, свойствами экспрессии и/или стабильности по сравнению с исходным антителом. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи, имеющие одну или более аминокислотных заменам, представленных в любой из таблиц 2A-2F ниже.

[00134] В некоторых вариантах осуществления дополнительные варианты антител к TREM2, описанных в настоящем документе, могут быть созданы путем модуляции аффинности любого из антител к TREM2, описанных в настоящем документе. «Антитело с модулированной аффинностью» представляет собой антитело, которое содержит одну или более аминокислотных замен в его последовательности вариабельной области легкой цепи и/или последовательности вариабельной области тяжелой цепи, которые увеличивают или уменьшают аффинность антитела к целевому антигену по сравнению с исходным антителом, которое не содержит аминокислотных замен. Способы модуляции аффинности антитела известны специалистам в данной области техники и могут включать мутагенез посредством прогулки CDR («CDR walking») (Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), перестановку цепей (Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), использование мутантных штаммов E. coli (Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996), перестановку сегментов ДНК (Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 1997, 8:724-733), фаговый дисплей (Thompson et al., J. Mol. Biol., 1996, 256:7-88), методы ПЦР (Crameri, et al., Nature, 1998, 391:288-291) и другие стратегии мутагенеза (Barbas et al., Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813, 1994; Schier et al., Gene 169:147-155, 1995; Yelton et al., J. Immunol. 155:1994-2004, 1995; Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9, 1995; и Hawkins et al., J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896). Способы модуляции аффинности обсуждаются в источниках Hoogenboom, Trends in Biotechnology, 1995, 15:62-70 и Vaughan et al., Nature Biotechnology, 1998, 16535-539. Одним отдельным способом создания вариантов антител к TREM2, описанных в настоящем документе, с модулированной аффинностью является применение библиотеки дрожжевого дисплея мутагенеза Fab.

[00135] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, которая представляет собой вариант вариабельной области легкой цепи любого из антител к TREM2, описанных в настоящем документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 91% идентична, по меньшей мере 92% идентична, по меньшей мере 93% идентична, по меньшей мере 94% идентична или по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 46-63. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 могут содержать вариабельную область легкой цепи из любого из сконструированных вариантов антител к TREM2, представленных в таблицах 2A-2F ниже.

[00136] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 85, 94 и/или 100. В некоторых таких вариантах осуществления мутация представляет собой V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 94 и/или 100. Такие мутации могут включать V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 60, 92 и/или 93. Мутация в таких вариантах осуществления может быть выбрана из L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 56, 57, 92 и/или 93. В таких вариантах осуществления мутация может представлять собой N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A или их комбинации. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62 с мутацией в аминокислотном положении 36, 46, 61 и/или 100. Такие мутации могут включать F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R или их комбинации. В частных вариантах осуществления мутация представляет собой F36Y, K61R, P100Q или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52 с мутацией в аминокислотном положении 91, которая может быть выбрана из F91V, F91I, F91T, F91L или F91D. В одном из вариантов осуществления мутация представляет собой F91V.

[00137] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, которая представляет собой вариант вариабельной области тяжелой цепи из любого из антител к TREM2, описанных в настоящем документе. Таким образом, в некоторых

вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 91% идентична, по меньшей мере 92% идентична, по меньшей мере 93% идентична, по меньшей мере 94% идентична или по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 110-126. Например, агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 могут содержать вариабельную область тяжелой цепи из любого из сконструированных вариантов антител к TREM2, представленных в таблицах 2A-2F ниже. В одном из вариантов осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. В некоторых таких вариантах осуществления мутация представляет собой M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. Такие мутации могут включать M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. Мутация в таких вариантах осуществления может быть выбрана из D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A или их комбинации. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 43, 76, 85, 99, 100 и/или 116. Такие мутации могут включать L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S,

D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой L43Q, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115 с мутацией в аминокислотном положении 62 и/или 63. В таких вариантах осуществления мутация может быть выбрана из D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой D62E, D62Q, S63A или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи из любого из вариантов антител к TREM2, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B и 19. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 91% идентична, по меньшей мере 92% идентична, по меньшей мере 93% идентична, по меньшей мере 94% идентична или по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 61, 153-162 и 295-300. В этих и других вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична, по меньшей мере 91% идентична, по меньшей мере 92% идентична, по меньшей мере 93% идентична, по меньшей мере 94% идентична или по меньшей мере 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 124, 180-190 и 307-312.

[00138] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 85, 94 и/или 100. Такие мутации могут включать V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. В отдельных вариантах осуществления мутация выбрана из M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинаций.

[00139] В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 94 и/или 100. В некоторых вариантах

осуществления мутация выбрана из V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления мутация выбрана из V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q или их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55 с одной или более мутациями, выбранными из V64G, Q79E, S80P, W94Y и P100Q. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. Такие мутации могут включать M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления мутация выбрана из M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T или их комбинаций.

[00140] В некоторых других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 60, 92 и/или 93. Мутация может быть выбрана из L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций.

[00141] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 56, 57, 92 и/или 93. В отдельных вариантах осуществления мутация выбрана из N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A или их комбинаций. В частных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с одной или более мутациями, выбранными из N56S, D92E и S93A. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 55, 56, 57, 58, 105

и/или 106. Мутация может быть выбрана из D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с одной или более мутациями, выбранными из D55E, S56A, D57E, D105E и S106A.

[00142] В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62 с мутацией в аминокислотном положении 36, 46, 61 и/или 100. В частных вариантах осуществления мутация выбрана из F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой F36Y, K61R, P100Q или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой S46L, P100Q или их комбинации. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 43, 76, 85, 99, 100 и/или 116. Мутация может быть выбрана из L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления мутация представляет собой L43Q, I76T, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L или их комбинации.

[00143] В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52 с мутацией в аминокислотном положении 91. Мутация может быть выбрана из F91V, F91I, F91T, F91L или F91D. В одном из вариантов осуществления мутация представляет собой F91V. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115 с мутацией в аминокислотном положении 62 и/или 63. В частных вариантах осуществления мутация выбрана из D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из D62E, D62Q, S63A или их комбинаций.

Таблица 2А. Сконструированные варианты антитела 10E3

Положение в последовательности VL или последовательности	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены

VH 10E3				
Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 54)				
64	FR3	Нарушитель ковариации	V	G, A
79	FR3	Нарушитель ковариации	Q	E, D
80	FR3	Нарушитель ковариации	S	P, A
85	FR3	Нарушитель ковариации	F	V, L, A, D, I, L, M, T
94	CDR3	Возможное место окисления триптофана	W	F, Y, S, T, A, H, I, Q
100	FR4	Нарушитель ковариации	P	R, Q, G
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 117)				
19	FR1	Нарушитель ковариации	M	K, R, T, E, N, Q
55-56	CDR2	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, NS, DQ, TS, DV
57-58	CDR2	Возможное место изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
104	CDR3	Возможное место окисления триптофана	W	F, Y, T, S, A, H, I, Q

Таблица 2B. Сконструированные варианты антитела 13E7

Положение в последовательности VL или последовательности VH 13E7	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 55)				
64	FR3	Нарушитель ковариации	V	G, A
79	FR3	Нарушитель ковариации	Q	E, D
80	FR3	Нарушитель ковариации	S	P, A
94	CDR3	Возможное место окисления триптофана	W	F, Y, S, T, A, H, I, Q
100	FR4	Нарушитель ковариации	P	R, Q, G
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 118)				
19	FR1	Нарушитель ковариации	M	K, R, T, E, N, Q
55-56	CDR2	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, NS, TS, DV
57-58	CDR2	Возможное место изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
104	CDR3	Возможное место окисления триптофана	W	F, Y, T, S, A, H, I, Q

Таблица 2C. Сконструированные варианты антитела 4C5

Положение в последовательности VL или последовательности VH 4C5	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 60)				
60	FR3	Нарушитель ковариации	L	S, P, D, A
92-93	CDR3	Возможное	DS	ES, QS, DA, DN,

		место изомеризации		DQ, TS, NS, DV
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 123)				
27	FR1	Нарушитель ковариации	H	Y, D, F, N
55-56	CDR2	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS
57-58	CDR2	Возможное место изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT
105-106	CDR3	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS, GT

Таблица 2D. Сконструированные варианты антитела 6E7

Положение в последовательности VL или последовательности VH 6E7	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 61)				
56-57	граница CDR2/ FR3	Возможное место дезамидирования	NG	SG, TG, QG, NA, EG, NV
92-93	CDR3	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DN, DQ, DV, TS, NS
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 124)				
55-56	CDR2	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS
57-58	CDR2	Возможное место изомеризации	DT	ST, ET, DA, DV, QT

Положение в последовательности VL или последовательности VH 6E7	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
105-106	CDR3	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS, GT

Таблица 2E. Сконструированные варианты антитела 5E3

Положение в последовательности VL или последовательности VH 5E3	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 62)				
36	FR2	Нарушитель консенсусной последовательности	F	Y
46	FR2	Нарушитель ковариации	S	L, R, V, F
61	FR3	Нарушитель консенсусной последовательности	K	R
100	FR4	Нарушитель ковариации	P	Q, G, R
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 125)				
43	FR2	Нарушитель ковариации	L	Q, K, H
76	FR3	Нарушитель ковариации	I	T
85	FR3	Нарушитель ковариации	R	S, G, N, D
99-100	CDR3	Возможное место изомеризации	DG	EG, DA, DY, DV, QG, SG, TG

116	FR4	Нарушитель ковариации	T	L, M, P, R

Таблица 2F. Сконструированные варианты антитела 24G6

Положение в последовательности VL или последовательности VH 24G6	Область	Горячая точка	Исходная аминокислота	Аминокислотные замены
Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 52)				
91	FR3	Нарушитель ковариации	F	V, I, T, L, D
Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 115)				
62-63	CDR2	Возможное место изомеризации	DS	ES, QS, DA, DQ, TS, DV, NS

[00144] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат одну или более CDR варианта антител к TREM2, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 могут содержать одну или более CDR вариантов антител к TREM2, представленных в таблицах 3A, 3B, 3C, 3D и 3E ниже.

[00145] В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи из варианта антитела 6E7 с модулированной аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи, имеющую одну или более аминокислотных заменам, представленных в таблице 2G.

Таблица 2G. Варианты антитела 6E7 с модулированной аффинностью

	Замены относительно последовательности VH 6E7 (SEQ ID NO: 124)	Замены относительно последовательности VL 6E7 (SEQ ID NO: 61)	Сигнал связывания (кратность изменения относительно исходного антитела 6E7)

Идентификатор варианта Ab	**HC FR1-CDR1**	**HC CDR2**	**HC CDR3**	**LC CDR1**	**LC CDR2**	**LC CDR3**	1-й скрининг 110 нМ или 10 нМа	2-й скрининг 2 нМ	2-й скрининг 10 нМ	2-й скрининг 100 нМ
V1	Y32S		Q99S		Q55T	F94Y	1.68	1.29	1.92	
V2	Y27S	S56G	Q99S		L54R	S93R	2.55	2.23	2.90	
V3	T30A	G66D	Q99G		L54R	S93R	1.97	1.95	2.24	
V4	T30G	Y60V	Q99S		S53R	F94Y	6.00	5.88	5.51	
V5		I50T				F94H	2.73	1.25	2.84	
V6	Y32M						0.20*			0.56
V7	Y32E						0.11*			0.32
V8		R59K					0.28*			0.77
V9			T101G				0.67*			0.54
V10					A50S		0.76*			0.70
V11						D92A	0.79*			0.42
V12	S28E	T58V	Q99G		N56R		2.29	1.04	2.58	
V13	T30G	P62A	Q99G		N56G	F94M	1.31	1.15	1.35	
V14	T30G	S56Q	Q99G		S53R		4.71	2.57	4.64	
V15	T30A	I50T	Q99S		S53W	F94Y	5.23	4.72	4.78	
V16	F29M	S56G	Q99S		S53N		4.01	3.57	4.04	
V17	T30G		Q99S		L54R	F94S	5.37	4.22	5.51	
V18	W33H						0.17*			0.42
V19	Y32S						0.59*			0.48
V20		I50R					0.18*			0.52
V21			Y109F				0.76*			0.68
V22					A50R		0.30*			0.71
V23						R96L	0.40*			0.40
V24		T58V	Q99S		N56	R96H	2.64	1.42	2.90	

					K					
V25	T30G	I50L	Q99S		Q55A	F94M	4.23	3.15	4.70	
V26	A35G	I50T	F102M, Y112A		N56R	F94Y	3.57	2.83	3.47	
V27		S61A	Q99S		N56R		5.50	5.67	5.69	
V28	T30Q	I50T	Y103F		N56S	F94L	3.08	2.63	3.61	
V29	T30K						1.53	0.84	1.67	
V30	Y27S						0.79*			0.72
V31		D57E					0.61*			0.73
V32		P62N					0.82*			0.89
V33			Y104G				0.23*			0.34
V34					N56D		0.34*			1.02
V35						D92Y	0.21*			0.29
V36	I34L		Q99S		L54R	F94Y	3.38	4.00	3.44	
V37	F29H	Q65A	Q99S		N56W	F94Y	3.46	3.69	3.49	
V38	T30G	T58V			L54R	F94H	4.34	3.44	4.36	
V39	T30G	S61N	Q99G		Q55V	F94S	6.15	5.11	5.81	
V40	T30G	T58V	F110S		N56L	S93R	4.48	3.41	4.16	
V41		I50T					1.74	0.58	1.72	
V42	Y32A						0.45*			0.41
V43		D57G					0.20*			0.33
V44		G54S					0.65*			0.52
V45				W32F			0.43*			0.53
V46					S53T		0.83*			0.96
V47						R96M	0.42*			0.47
V48	T30G	T58V	Q99M		N56T	F94L	2.42	2.30	2.54	
V49	T30N	I50T,	Q99S		L54R	F94Y	6.51	5.02	6.58	

		Y60L								
V50	T30G	I50V	F110L		L54R	F94L	4.10	3.39	4.16	
V51		T58V	Q99G, Y112N		L54R		2.81	1.83	3.18	
V52	T30E		Q99G		N56R	S93R	3.00	1.78	3.09	
V53		S63H					1.25	0.66	1.17	
V54	Y32Q						0.55*			0.54
V55		R59I, F64H					0.24*			0.66
V56		S61Q					0.23*			0.59
V57				R24A			0.84*			0.85
V58					A50K		0.28*			0.68
V59						Q89M	0.19*			0.60
V60	S28H	T58V	F110S		N56R	Q89G	3.26	3.35	3.63	
V61	T30S	S61N	Q99G		Q55V	F94L	5.08	3.63	5.22	
V62	T30G	S61A	D108G		N56R	Q89G	2.49	1.87	2.89	
V63	T30R		Q99S		N56R	S93R	3.76	4.91	3.71	
V64	T30Q		Q99G		Q55A	F94Y	5.41	4.88	5.48	
V65			Q99S				2.05	1.29	2.75	
V66	Y27T						0.25*			0.74
V67		I50M					0.80*			0.84
V68			Y103R				0.44*			0.43
V69				W32Y			0.41*			0.40
V70					S52G		0.79*			0.84
V71						F94E	0.37*			0.48
V72	A35G		Q99G		Q55	F94Y	3.64	2.50	4.01	

					V					
V73	T30G	S63G	Q99G		L54R	F94Y	5.12	4.17	5.44	
V74	T30A	T58V	Q99G		N56L		3.94	2.54	4.01	
V75			Q99G		N56A	F94Y	4.64	3.74	4.52	
V76	T30G	S63E	F110S		N56K		4.57	4.34	4.93	
V77					L54R		1.43	0.83	1.38	
V78	S28R						0.86*			1.11
V79		R59N					0.70*			0.52
V80			T101N				0.59*			0.50
V81				W32L			0.17*			0.23
V82					A51G		0.30*			0.79
V83						D92V	0.20*			0.29
V84	S28G		F110S		A50G		1.44	1.45	1.62	
V85	T30R	I50T	Q99S		L54R		5.41	5.41	5.37	
V86	T30G, I34L	Q65E	Q99S		L54R		4.80	5.17	5.02	
V87	T30R	T58V, S63D	Q99S		N56W		3.84	4.86	3.93	
V88	T30G				S53R, N56R	F94S	4.92	5.57	5.30	
V89						F94H	1.33	0.94	1.46	
V90	Y32E			S31R			0.33*			0.36
V91		G54D					0.25*			0.61
V92			Y103H				0.22*			0.65
V93				S31G			0.35*			1.05
V94					S52A		0.31*			0.87

[00146] Значения сигнала связывания, отмеченные *, были получены с

концентрацией Ab 110 нМ, тогда как остальные значения в колонке были получены с концентрацией Ab 10 нМ

[00147] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 24, 31, 50, 52, 54, 56, 89, 92, 93, 94 и/или 96. В отдельных вариантах осуществления мутация выбрана из R24A, S31R, A50S, A50G, S52G, L54R, N56K, N56R, N56L, N56T, Q89G, D92V, S93R, F94Y, F94L, R96H, R96L или их комбинаций. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 28, 30, 32, 50, 54, 58, 60, 61, 63, 66, 99, 101, 103, 104 и/или 110. В некоторых вариантах осуществления мутация выбрана из Y27S, S28G, S28H, T30N, T30G, T30E, T30A, Y32E, I50T, G54S, T58V, Y60L, S61A, S63G, S63E, G66D, Q99G, Q99S, Q99M, T101G, Y103R, Y104G, F110S или их комбинаций. Аминокислотные последовательности для вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи и соответствующие CDR иллюстративных вариантов антитела 6E7 с улучшенной аффинностью представлены ниже в таблицах 3A и 3B, соответственно. Аминокислотные последовательности для вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи и соответствующие CDR иллюстративных вариантов антитела 6E7 со сниженной аффинностью представлены ниже в таблицах 3C и 3D, соответственно. Соответствующие последовательности антитела 6E7 приведены для сравнения.

Таблица 3A. Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи для антител к TREM2 с улучшенной аффинностью

Идентификатор антитела	Группа VL	Аминокислотная последовательность VL	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
V3	LV-101	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKL	RASQGISSWLA (SEQ ID NO:	AASSRQN (SEQ ID NO: 143)	QQADRFPRT (SEQ ID NO: 148)

		LIYAASSRQNGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADR FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 153)	16)		
V24	LV-102	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQKGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADS FPHTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 154)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQK (SEQ ID NO: 144)	QQADSFP HT (SEQ ID NO: 149)
V27	LV-103	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQRGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADS FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 155)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQR (SEQ ID NO: 145)	QQADSFP RT (SEQ ID NO: 43)
V40	LV-104	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQLGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADR FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 156)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQL (SEQ ID NO: 146)	QQADRFP RT (SEQ ID NO: 148)
V48	LV-105	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADS	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQT (SEQ ID NO: 26)	QQADSLP RT (SEQ ID NO: 150)

		LPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 157)			
V49 V73	LV-106	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSRQNGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADS YPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 158)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSRQN (SEQ ID NO: 143)	QQADSYP RT (SEQ ID NO: 151)
V52	LV-107	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQRGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADR FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 159)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQR (SEQ ID NO: 145)	QQADRFP RT (SEQ ID NO: 148)
V60	LV-108	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQRGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCGQADS FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 160)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQR (SEQ ID NO: 145)	GQADSFP RT (SEQ ID NO: 152)
V76	LV-109	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQKGVPSRF SGSGSGRDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADS FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 161)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQK (SEQ ID NO: 144)	QQADSFP RT (SEQ ID NO: 43)
V84	LV-110	DIQMTQSPSSVSASVG	RASQGISS	GASSLQN	QQADSFP

		DRVTITCRASQGISSW LAWYQQKPGKAPKL LIYGASSLQNGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADS FPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 162)	WLA (SEQ ID NO: 16)	(SEQ ID NO: 147)	RT (SEQ ID NO: 43)

Таблица 3B. Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи для антител к TREM2 с улучшенной аффинностью

Идентификатор антитела	Группа VH	Аминокислотная последовательность VH	Граница FR1/ CDRH1	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGY SFTSYWIAWVRQ MPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARQRTFYY DSSDYFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPSFQ G (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYD SSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V3	HV-101	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGY SFASYWIAWVRQ MPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPSFQ DQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARGRTFYY DSSDYFDYWGQG	YSFA (SEQ ID NO: 164)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPSFQ D (SEQ ID NO: 170)	GRTFYYD SSDYFDY (SEQ ID NO: 176)

		TLVTVSS (SEQ ID NO: 180)				
V24	HV-102	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARSRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 181)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	SRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 177)
V27	HV-103	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCVRSRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 182)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYAPSFQG (SEQ ID NO: 172)	SRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 177)
V40	HV-104	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFGSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYSDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 183)	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	QRTFYYDSSDYSDY (SEQ ID NO: 178)

V48	HV-105	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFGSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARMRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 184)	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	MRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 179)
V49	HV-106	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIAWVRQMPGKGLEWMGTIYPGDSDTRLSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARSRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 185)	YSFN (SEQ ID NO: 166)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	TIYPGDSDTRLSPSFQG (SEQ ID NO: 173)	SRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 177)
V52	HV-107	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFESYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARGRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 186)	YSFE (SEQ ID NO: 167)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	GRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 176)
V60	HV-108	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGY	YHFT (SEQ ID	SYWIA (SEQ ID	IIYPGDSDVRYSPSF	QRTFYYDSSDYSDY

		HFTSYWIAWVRQ MPGKGLEWMGIIY PGDSDVRYSPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARQRTFYY DSSDYSDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 187)	NO: 168)	NO: 85)	QG (SEQ ID NO: 171)	(SEQ ID NO: 178)
V73	HV-109	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGY SFGSYWIAWVRQ MPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPGFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARGRTFYY DSSDYFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 188)	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPGF QG (SEQ ID NO: 174)	GRTFYYD SSDYFDY (SEQ ID NO: 176)
V76	HV-110	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGY SFGSYWIAWVRQ MPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPEFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARQRTFYY DSSDYSDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 189)	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPEFQ G (SEQ ID NO: 175)	QRTFYYD SSDYSDY (SEQ ID NO: 178)
V84	HV-111	EVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGY GFTSYWIAWVRQ MPGKGLEWMGIIY	YGFT (SEQ ID NO: 169)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSD TRYSPSFQ G (SEQ ID	QRTFYYD SSDYSDY (SEQ ID NO: 178)

		PGDSDTRYSPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARQRTFYY DSSDYSDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 190)			NO: 91)	

[00148] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать одну или более CDR из вариантов с улучшенной аффинностью, представленных в таблице 3A (CDR легкой цепи; т. е. CDRL) и таблице 3B (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDR, полученную из вариантов с улучшенной аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL2, представляющую собой X1ASSX2QX3 (SEQ ID NO: 139), где X1 представляет собой A или G; X2 представляет собой L или R; и X3 представляет собой N, K, R, L или T. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL3, представляющую собой X1QADX2X3PX4T (SEQ ID NO: 140), где X1 представляет собой Q или G; X2 представляет собой S или R; X3 представляет собой F, L или Y; и X4 представляет собой R или H. В еще одном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH2, представляющую собой X1IYPGDSDX2RX3X4PX5FQX6 (SEQ ID NO: 141), где X1 представляет собой I или T; X2 представляет собой T или V; X3 представляет собой Y или L; X4 представляет собой S или A; X5 представляет собой S, G или E; и X6 представляет собой G или D. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH3, представляющую собой X1RTFYYDSSDYX2DY (SEQ ID NO: 142), где X1 представляет собой Q, G, S или M; и X2 представляет собой F или S.

[00149] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 16, CDRL2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 139, CDRL3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 140, CDRH1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 85, CDRH2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 141, и CDRH3 содержит консенсусную

последовательность согласно SEQ ID NO: 142.

[00150] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 16; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 26 и 143-147; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 43 и 148-152; CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 85; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 91 и 170-175; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 176-179.

[00151] В частных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 148, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 149, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 43, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 146 и 148, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 26 и 150, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 151, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 148, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 152, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 43, соответственно; или (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 147 и 43, соответственно.

[00152] В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 170 и 176, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 177, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 172 и 177, соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 178, соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 179, соответственно; (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 173 и 177, соответственно; (g) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 176, соответственно; (h) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 174 и 176, соответственно; (i) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 175 и 178, соответственно; или (j) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 178, соответственно.

[00153] В некоторых вариантах осуществления агонистические

антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 148, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 170 и 176, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 149, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 177, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 172 и 177, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 146 и 148, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 178, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 26 и 150, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 179, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 151, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 173 и 177, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 148, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 176, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 152, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 178, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 151, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 174 и 176, соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 175 и 178, соответственно; или (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 147 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 178, соответственно.

[00154] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-101, LV-102, LV-103, LV-104, LV-105, LV-106, LV-107, LV-108, LV-109 и LV-110, в соответствии с таблицей 3A, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-101, HV-102, HV-103, HV-104, HV-105, HV-106, HV-107, HV-108, HV-109, HV-110 и HV-111, в соответствии с таблицей 3B, или последовательностей, которые по меньшей мере на 80% идентичны, по меньшей мере на 85% идентичны, по меньшей мере на 90% идентичны или по меньшей мере на 95% идентичны любой из последовательностей в таблицах 3A и 3B. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат

вариабельную область легкой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 153-162, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 153-162, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 153-162. В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 180-190, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 180-190, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 180-190.

[00155] Каждая из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в таблице 3A, может быть объединена с любой из вариабельных областей тяжелой цепи, перечисленных в таблице 3B, с образованием связывающего домена к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают, не ограничиваясь перечисленным: LV-101 (SEQ ID NO: 153) и HV-101 (SEQ ID NO: 180); LV-102 (SEQ ID NO: 154) и HV-102 (SEQ ID NO: 181); LV-103 (SEQ ID NO: 155) и HV-103 (SEQ ID NO: 182); LV-104 (SEQ ID NO: 156) и HV-104 (SEQ ID NO: 183); LV-105 (SEQ ID NO: 157) и HV-105 (SEQ ID NO: 184); LV-106 (SEQ ID NO: 158) и HV-106 (SEQ ID NO: 185); LV-107 (SEQ ID NO: 159) и HV-107 (SEQ ID NO: 186); LV-108 (SEQ ID NO: 160) и HV-108 (SEQ ID NO: 187); LV-106 (SEQ ID NO: 158) и HV-109 (SEQ ID NO: 188); LV-109 (SEQ ID NO: 161) и HV-110 (SEQ ID NO: 189); и LV-110 (SEQ ID NO: 162) и HV-111 (SEQ ID NO: 190).

Таблица 3C. Аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи для антител к TREM2 со сниженной аффинностью

Идентификатор антитела.	Группа VL	Аминокислотная последовательность VL	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)

V9 V30 V33 V44 V68	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
V10	LV-201	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 295)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	SASSLQN (SEQ ID NO: 292)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
V23	LV-202	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 296)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPLT (SEQ ID NO: 294)
V57	LV-203	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCAASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC	AASQGISSWLA (SEQ ID NO: 290)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)

		QQADSFPRTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 297)			
V70	LV-204	DIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCRASQGIS SWLAWYQQKPGKA PKLLIYAAGSLQNG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYFC QQADSFPRTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 298)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AAGSLQN (SEQ ID NO: 293)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
V83	LV-205	DIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCRASQGIS SWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQNGV PSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYFC QQAVSFPRTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 299)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQAVSFPRT (SEQ ID NO: 271)
V90	LV-206	DIQMTQSPSSVSASV GDRVTITCRASQGIS RWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQNGV PSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYFC QQADSFPRTFGQGT KLEIK (SEQ ID NO: 300)	RASQGISR WLA (SEQ ID NO: 291)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)

Таблица 3D. Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи для антител к TREM2 со сниженной аффинностью

Идентификатор антитела	Группа VH	Аминокислотная последовательность VH	Граница FR1/ CDRH1	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V9	HV-201	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRGFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 307)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRGFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 304)
V10 V23	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWI	YSFT (SEQ ID	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID

V57 V70 V83		AWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	NO: 163)		ID NO: 91)	NO: 107)
V30	HV-202	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 308)	SSFT (SEQ ID NO: 301)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V33	HV-203	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYGDSSDYFDYWGQGTLVT	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYGDSSDYFDY (SEQ ID NO: 305)

		VSS (SEQ ID NO: 309)				
V44	HV-204	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 310)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPSDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 303)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V68	HV-205	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFRYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 311)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFRYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 306)
V90	HV-206	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSEWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQG	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SEWIA (SEQ ID NO: 302)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)

		QVTISADKSIST AYLQWSSLKAS DTAMYFCARQ RTFYYDSSDYF DYWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 312)				

[00156] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать одну или более CDR из вариантов со сниженной аффинностью, представленных в таблице 3C (CDR легкой цепи; т. е. CDRL) и таблице 3D (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDR, полученную из вариантов со сниженной аффинностью. Например, в одном из вариантов осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL1, представляющую собой X1ASQGISX2WLA (SEQ ID NO: 284), где X1 представляет собой R или A; и X2 представляет собой S или R. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL2, представляющую собой X1AX2SLQN (SEQ ID NO: 285), где X1 представляет собой A или S; и X2 представляет собой S или G. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL3, представляющую собой QQAX1SFPX2T (SEQ ID NO: 286), где X1 представляет собой D или V; и X2 представляет собой R или L. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH1, представляющую собой SX1WIA (SEQ ID NO: 287), где X1 представляет собой Y или E. В еще одном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH2, представляющую собой IIYPX1DSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 288), где X1 представляет собой G или S. В еще одном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH3, представляющую собой QRX1FX2X3DSSDYFDY (SEQ ID NO: 289), где X1 представляет собой T или G; X2 представляет собой Y или R; и X3 представляет собой Y или G. В некоторых вариантых осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 284, CDRL2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 285,

CDRL3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 286, CDRH1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 287, CDRH2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 288, и CDRH3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 289.

[00157] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 16, 290 и 291; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 28, 292 и 293; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 43, 294 и 271; CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 85 или SEQ ID NO: 302; CDRH2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 91 или SEQ ID NO: 303; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 107 и 304-306.

[00158] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 292 и 43, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 294, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 290, 28 и 43, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 293 и 43, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 271, соответственно; или (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 291, 28 и 43, соответственно.

[00159] В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 304, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 305, соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 303 и 107, соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 306, соответственно; или (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 302, 91 и 107, соответственно.

[00160] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1,

CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 304, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 292 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 294, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 305, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 303 и 107, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 290, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 306, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 293 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 271, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; или (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 291, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 302, 91 и 107, соответственно.

[00161] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-16, LV-201, LV-202, LV-203, LV-204, LV-205 и LV-206, в соответствии с таблицей 3C, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-15, HV-201, HV-202, HV-203, HV-204, HV-205 и HV-206, в соответствии с таблицей 3D, или последовательностей, которые по меньшей мере на 80% идентичны, по меньшей мере на 85% идентичны, по меньшей мере на 90% идентичны или по меньшей мере на 95% идентичны любой из последовательностей в таблицах 3C и 3D. Например, в отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 61 и 295-300, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 61 и 295-300, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 61 и 295-300. В связанных вариантах осуществления

агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 124 и 307-312, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 124 и 307-312, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 124 и 307-312

[00162] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в таблице 3C, может быть объединена с любой из вариабельных областей тяжелой цепи, перечисленных в таблице 3D, с образованием связывающего домена к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают, не ограничиваясь перечисленным: LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-201 (SEQ ID NO: 307); LV-201 (SEQ ID NO: 295) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-202 (SEQ ID NO: 296) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-202 (SEQ ID NO: 308); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-203 (SEQ ID NO: 309); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-204 (SEQ ID NO: 310); LV-203 (SEQ ID NO: 297) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-205 (SEQ ID NO: 311); LV-204 (SEQ ID NO: 298) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-205 (SEQ ID NO: 299) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); и LV-206 (SEQ ID NO: 300) и HV-206 (SEQ ID NO: 312).

[00163] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат одну или более CDR вариантов антител к TREM2, представленных в таблице 3E. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи вариантов антител к TREM2, представленных в таблице 3E.

Таблица 3E. Иллюстративные аминокислотные последовательности вариабельной области сконструированных антител

Идентификатор антитела	Вариабельная область LC	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
24G6 (SST28347 и SST204812)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 326)	KSSQSVLYSSNNKHFLA (SEQ ID NO: 8)	WASTRES (SEQ ID NO: 22)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO: 35)
6E7 (SST29857)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG	RASQGISSWLA	AASSLQS (SEQ ID	QQADAFPRT

	SGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADAFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 328)	(SEQ ID NO: 16)	NO: 369)	(SEQ ID NO: 370)
13E7 (SST202443)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIK (SEQ ID NO: 330)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 10)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	LQDNNFPPT (SEQ ID NO: 372)
5E3 (SST29825)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPFTFGQGTKVDIK (SEQ ID NO: 332)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 17)	AASSLQS (SEQ ID NO: 29)	QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 44)
Идентификатор антитела	Вариабельная область HC	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
24G6 (SST28347 и SST204812)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 327)	SYAMS (SEQ ID NO: 77)	AISGSGGSTYYAESVKG (SEQ ID NO: 368)	AYTPMAFFDY (SEQ ID NO: 98)
6E7 (SST29857)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 329)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDADARYSPSFQG (SEQ ID NO: 371)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)

13E7 (SST202443)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDADARYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYFCARRRQGIFGDAL DFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 331)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDAD ARYSPSF QG (SEQ ID NO: 373)	RRQGIFG DALDF (SEQ ID NO: 374)
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYIHWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGGTTSAQK FQGRVTMTRDTSTSSAYMELS RLRSDDTAVYYCARDAGYLAL YGTDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 333)	GYYIH (SEQ ID NO: 86)	WINPYSG GTTSAQK FQG (SEQ ID NO: 94)	DAGYLAL YGTDV (SEQ ID NO: 375)

[00164] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 369 и 370, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 372, соответственно; или (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 21 и 33, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 6, 20 и 33, соответственно.

[00165] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 368 и 98, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 371 и 107, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно; или (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 375, соответственно.

[00166] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2, и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2, и CDRH3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 8, 22 и 35, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 368 и 98, соответственно; (b)

CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 369 и 370, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 371 и 107, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно; или (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 375, соответственно.

[00167] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно.

[00168] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего CDRL1, CDRL2 и CDRL3, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO 81, 373 и 374, соответственно. В отдельных вариантах осуществления антитело является человеческим. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 326, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 327; (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 328, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 329; (c) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331; или (d) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 332, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 333.

[00169] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331.

[00170] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее

изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331. В отдельных вариантах осуществления антитело является человеческим.

[00171] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 326, 328, 330 или 332. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 327, 329, 331 или 333. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 326, и вариабельная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 327. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 328, и вариабельная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 329. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 330, и вариабельная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 331. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 332, и вариабельная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 333.

[00172] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, раскрытых в таблицах 1A, 3A, 3C и 3E, и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в таблицах 1B, 3B, 3D и 3E, могут быть присоединены к

константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

[00173] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные агонистические антитела к TREM2, имеющие вариабельную область легкой цепи с константным доменом легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи с константной областью тяжелой цепи, раскрыты в таблице 3F.

Таблица 3F. Аминокислотные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи иллюстративных антител

Идентификатор антитела		Последовательность
24G6 (SST28347)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 335)

24G6 (SST204812)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGERA TINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYA ESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTP MAFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 336)
6E7 (SST29857)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADAFPRTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 337)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESLK ISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYS PSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFY YDSSDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ

		DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 338)
13E7 (SST202443)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 339)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESLK ISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADARYS PSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIF GDALDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 340)
5E3 (SST29825)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPFTFGQGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 341)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPYSGGTT SAQKFQGRVTMTRDTSTSSAYMELSRLRSDDTAVYYCARDA GYLALYGTDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSEST

		AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 342)
24G6-1 (SST28347-1)	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 2768)
	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2769)
24G6-1 (SST28347-1)	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 2768)
	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG

		KGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2770)
6E7-1 (SST29857-1)	LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYF CQQADAFPRTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2771)
	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2772)
13E7-1 (SST202443-1)	LC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYY CLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

		(SEQ ID NO: 2773)
	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2774)
5E3-1 (SST29825-1)	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGK APKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYSTYPFTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 2775)
	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAP GQGLEWMGWINPYSGGTTSAQKFQGRVTMTRDTSTSSAYME LSRLRSDDTAVYYCARDAGYLALYGTDVWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 2776)
Вариант 13E7	LC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYY CLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

		VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 2777)
	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPG KGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 2778)

[00174] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 335. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 336. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 337, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 338. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 339, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 340. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 341, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 342. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2768, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2769. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2768, и тяжелую цепь,

содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2770. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2771, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2772. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2773, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2774. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2775, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2776.

[00175] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 335. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 336. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 337, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 338. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 339, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 340. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 341, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 342. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2768, и тяжелую цепь, содержащую

последовательность согласно SEQ ID NO: 2769. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2768, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2770. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2771, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2772. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2773, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2774. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2775, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2776. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2777, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2778.

[00176] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 334, 337, 339 или 341. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2768, 2771, 2773 или 2775. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат тяжелую цепь, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 335, 336, 338, 340 или 342. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат тяжелую цепь, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2769, 2770, 2772, 2774 или 2776. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к

TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь и тяжелую цепь, где: (a) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 335; (b) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 336; (c) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 337, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 338; (d) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 339, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 340; или (e) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 341, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 342.

[00177] В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь и тяжелую цепь, где: (a) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2768, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2769; (b) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2768, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2770; (c) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2771, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2772; (d) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2773, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2774; (e) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2775, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2776; или

(f) легкая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2777, и тяжелая цепь состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 2778.

[00178] Если не указано иное посредством ссылки на конкретную последовательность в таблицах 1A, 1B, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E и в связанных обсуждениях, нумерация аминокислотных остатков в тяжелой цепи или легкой цепи иммуноглобулина соответствует нумерации Kabat-EU, описанной в Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242, pp 662,680,689 (1991) и Edelman et al., Proc. Natl. Acad. USA, Vol. 63: 78-85

(1969). Схема нумерации Kabat, как правило, используется при обозначении положения аминокислоты в вариабельных областях, тогда как схема нумерации EC обычно используется при обозначении положения аминокислоты в константной области иммуноглобулина.

[00179] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок к TREM2 включает антитело, которое конкурирует с антителом, содержащим CDRL1, CDRL2, CDRL3 или вариабельную область легкой цепи, раскрытые в таблицах 1A, 3A, 3C и 3E, и вариабельную область тяжелой цепи, раскрытую в таблицах 1B, 3B, 3D и 3E. В некоторых вариантах осуществления в подходящем анализе для выявления конкурентного связывания используются кинетические датчики, применяемые с системами Octet® (Pall ForteBio), которые измеряют связывающие взаимодействия с применением методики биослойной интерферометрии. Одна группа антител, антитела 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10, 32E3 и 6E7, конкурировали друг с другом за связывание с TREM2 человека, что свидетельствует о том, что они имеют один и тот же или схожий эпитоп на TREM2 человека. Антитела 16B8, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12 и 5E3 конкурируют друг с другом за связывание TREM2, но не конкурируют с антителами в первой группе или антителами 24A10, 24G6 или 25F12, что свидетельствует о том, что эта вторая группа антител связывается с отличающимся эпитопом на TREM2 человека. Антитела 24A10 и 24G6 имеют схожий эпитоп на TREM2 человека, поскольку эти два антитела конкурируют друг с другом за связывание TREM2 человека, но не конкурируют с каким-либо другим антителом. Антитело 25F12 не конкурировало ни с одним из других протестированных антител за связывание TREM2 человека, что свидетельствует о том, что это антитело связывается с еще одним отличающимся эпитопом.

[00180] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 153-162, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 180-190. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 61 и 295-300, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 124 и 307-312. В отдельных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению конкурирует за связывание с

TREM2 человека с одним или более антителами к TREM2, описанными в настоящем документе, включая 12G10, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 24C12, 24G6, 24A10, 10E3, 13E7, 14C12, 25F12, 32E3, 24F4, 16B8, 4C5, 6E7, 5E3, 4G10, V3, V9, V10, V23, V24, V27, V30, V33, V40, V44, V48, V49, V52, V57, V60, V68, V70, V73, V76, V83, V84 и V90.

[00181] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 6E7 или любое из других антител 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10 и 32E3.

[00182] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 5E3 или любое из других антител 16B8, 26A10, 26C10, 26F2 и 33B12.

[00183] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 24G6 или антитело 24A10.

[00184] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 56, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 119. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 25F12.

[00185] В некоторых вариантах осуществления выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие связывающий домен к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно

изобретению, могут быть использованы для синтеза антигенсвязывающего белка или использованы для создания вариантов. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может содержать нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 95% идентична или по меньшей мере на 98% идентична любой из нуклеотидных последовательностей, перечисленных в таблице 3G.

Таблица 3G. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты вариабельной области антитела к TREM2

Идентификатор антитела	Обозначение группы VL или VH	Последовательность нуклеиновой кислоты	SEQ ID NO:
Вариабельные области легкой цепи			
12G10	LV-01	CAGGCTGTGCCGACTCAGCCGTCTTCCCTC TCTGCATCTCCTGGAGTATTAGCCAGTCTC ACCTGCACCTTACGCAGTGGCATCAATGTT GGTACCTACAGGATATACTGGTACCAGCA GAAGCCAGGGAGTCCTCCCCAGTATCTCC TGAGGTACAAATCAGACTCAGATAAGCAG CAGGGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCT GGATCCAAGGATGCTTCGGCCAATGCAGG GATTTTACTCATCTCTGGGCTCCAGTCTGA GGATGAGGCTGACTATTACTGTATGATTTG GTACAGCAGTGCTGTGGTATTCGGCGGAG GGACCAAACTGACCGTCCTA	208
26A10	LV-02	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTG TCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCAT CACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGAGATA AGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCA GGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC AGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGG CTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAG GCGTGGGACAGTAACACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	209
26C10	LV-03	TCCTTTGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTG TCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCAT CACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATA AGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCA GGCCAGTCCCCTATGTTGGTCATCTATCAA	210

		GATACCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGA ACGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC AGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGG CTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAG GCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTCTTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
26F2	LV-04	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTG TCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCAT CACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATA AGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCA GGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTTTCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC AGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGG CTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAG GCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	211
33B12	LV-05	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTG TCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCAT CACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATA AGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCA GGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACAC AGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGG CTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAG GCGTGGGACAGTAGCACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	212
24C12	LV-06	GGCATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCGGAGTGTT TTGTACAGCTCCAACAATAAGAACTACTT AGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGC CTCCTAAGGTGCTCATTTACTGGGCATCTA CCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTC AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAG ATGTGGCAGTTTATAACTGTCAGCAATATT ATATTACTCCGATCACCTTCGGCCAAGGG ACACGACTGGAGATTAAA	213

24G6	LV-07	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTT TTATACAGCTCCAACAATAAGCACTTCTTA GCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTAC CCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGA TGTGGCATTTTATTACTGTCAGCAATATTA TAGTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAA	214
24A10	LV-08	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCA CCATCACCTGCAAGTCCAGCCACAATGTTT TATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTA GCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAACTGCTCATTTACTGGGCATCTAC CCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGA TGTGGCAGTTTATTACTGTCACCAATATTA TAGTACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA	215
10E3	LV-09	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTA GCAGCAACTTAGCCTGGTTCCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCTTCCACCAGGGCCACTGGTATTCCA GCCAGGTTCAGTGTCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCATTTTATTACTGTC TGCAGGATAATAATTGGCCTCCCACTTTCG GCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA	216
13E7	LV-10	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTA GCAGCAACTTAGCCTGGTTCCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT	217

		GGTGCTTCCACCAGGGCCACTGGTATTCCA GCCAGGTTCAGTGTCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC TGCAGGATAATAATTGGCCTCCCACTTTCG GCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA	
25F12	LV-11	GAAAAAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTA ACAACAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCC AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTATAATAACTGGCCTCGGACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	218
32E3	LV-12	GAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCGGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGATTATTAG CAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATAGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT GTCAGCAGTTTGATAGCTCACCGATCACCT TCGGCCGAGGGACACGACTGGACATTAAA	219
24F4	LV-13	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTA GCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCA TCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG ACTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTGTATTA CTGTCAGCAGTATGATACCTCACCATTCAC TTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AA	220

16B8	LV-14	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CGTCACTTGTCGGGCGAGTCAGGATATTA ACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCTCTTTGCAAACTGGGGTCCC TTCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTCTTGTC AACAGTCTAACAGTTTCCCGATCACCTTCG GCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA	221
4C5	LV-15	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAGTTGGGGTCCC ATTAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCAATTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	222
6E7 V9 V30 V33 V44 V68	LV-16	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	223
5E3	LV-17	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCA CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTA GCAATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAATCCCTGATCTAT GCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCC ATCAAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA	224

		CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCC AACAGTATAGTACTTACCCATTCACTTTCG GCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA	
4G10	LV-18	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATAA GAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAATGCCCCTAAGCGCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGC CAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGTCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTC TACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCACA	225
V3	LV-101	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTAGGCAAAATGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGGTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	226
V24	LV-102	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAAGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTTCCCTCATACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	227
V27	LV-103	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA	228

		GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAACGTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
V40	LV-104	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAACTTGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	229
V48	LV-105	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAACGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTTGCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	230
V49	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTCGGCAAAATGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTATCCTCGCACTTTT	231

		GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
V52	LV-107	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	232
V60	LV-108	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT GGGCAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	233
V73	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTCGTCAAAATGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTATCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	234
V76	LV-109	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAAGGGGGTCC	235

		CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG AGAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
V84	LV-110	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGGTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTTCCCGCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	236
V10	LV-201	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TTCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	313
V23	LV-202	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCTTACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	314
V57	LV-203	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC	315

		CATCACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
V70	LV-204	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCAGGGAGTTTGCAAAATGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGT CAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	316
V83	LV-205	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGTGAGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	317
V90	LV-206	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCC GTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTA GCAGATGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCC ATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTC	318

		AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
Вариабельные области тяжелой цепи			
12G10 24C12	HV-01	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTA GCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGCTATTGGTGGTGGTGGTGTTAGCACAT ACTGCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCG AAATTTTATATAGCAGTGGCTGGTTCTCAC TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCA	237
26A10	HV-02	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGC CTTGGTACAGCGGGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTAGATTCACCTTCA GTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCATATA TTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCA TTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGA CGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GAGAGGGGGGTCTTACTATGGTTCGGGGA GTCTCTTCCTACGGTTTGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	238
26C10	HV-03	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGC CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCATATA CTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCG TTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGA CGAGGACACGGCTGTGTATTTCTGTGTGA GAGAGGGGGGTATAACTATGGTTCGGGGA	239

		GTCTCTTCCTACGGTATGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	
26F2	HV-04	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGC CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTC ATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCATATA CTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCA TTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGA CGAGGACACGGCTGTGTATTTCTGTGCGA GAGAGGGGGGTATTACTATGGTTCGGGGA GTCTCTTCCTACGGTATGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	240
33B12	HV-05	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGC CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAAAAGTAGTTTTACCATATA CTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCA TTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGA CGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GAGAGGGGGGTCTTACTATGGTTCGGGGA GTCTCTTCCTACGGTTTGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	241
24G6	HV-06	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTA GCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTCTC AGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT ACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCG AAGGCGTATACACCTATGGCATTCTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT	242

		CTCCTCA	
24A10	HV-07	GAGGTGCAGGTGTTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTA GCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT ACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCG AAAGGAGGGTGGGAGCTATTTTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	243
10E3	HV-08	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGATGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTA CCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGAGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACGGAGACAGGGGATCTGGGGTGATGCTC TTGATATCTGGGGCCAAGGGACATTGGTC ACCGTCTCTTCA	244
13E7	HV-09	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGATGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTA CCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGAGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACGGAGACAGGGGATCTGGGGTGATGCTC TTGATTTCTGGGGCCAAGGGACATTGGTC ACCGTCTCTTCA	245
25F12	HV-10	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGG	246

		ACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAG TAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGC CCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGG GAAATCAATCATAGTGGAAACACCAACTA CAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCA TATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGC GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG AGGGGTATTACGATATCTTGACTGGTTATC ATGATGCTTTTGATATTTGGGACCAAGGG ACAATGGTCACCGTNTTTTCA	
32E3	HV-11	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTA CCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCAGTGGAGCACCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATATATTACTGTGCGCG ACATGACATTATACCAGCAGCCCCTGGTG CTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATG GTCACCGTCTCTTCA	247
24F4	HV-12	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACACCTTTA CCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGTCGACAAGTCCAGCAGCACC GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATATATTACTGTACGA GACAGGCCATAGCAGTGACTGGTTTGGGG GGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCA	248
16B8	HV-13	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG	249

		TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTA CCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAA ACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACACATCCACGAGTAC AGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAT CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGACGGGGATACAGCTATGGTTCCTTTGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG TCTCCTCA	
4C5	HV-14	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA AGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGACACAGTTTTA CCAACTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCGTGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTACTATGATAGTAGTG GTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA	250
6E7	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA	251
5E3	HV-16	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCA	252

		CCGGCTACTATATACACTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACTAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAACCCTTACAGTGGTGGCACAA CCTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCTC AGCCTACATGGAACTGAGCAGGCTGAGAT CTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGAGATGGAGGCTACCTGGCCCTCTACGG TACGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG TCACCGTCTCCTCA	
4G10	HV-17	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTC CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTTTTTGAAGTGGAGTAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGCG ACAGGGTATAGAAGTGACTGGTACGGGAG GTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA	253
V3	HV-101	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTG CGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGATCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG AGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	254
V24	HV-102	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATTGCCTGGGTGCGCCAG	255

		ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ATCTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGA TTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTGTCCTCA	
V27	HV-103	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACGCTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCAC CATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCG CCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGTGAGA AGTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGAT TATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTGTCCTCA	256
V40	HV-104	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTG GGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTTAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTCGGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	257
V48	HV-105	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTG GTAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG	258

		GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG AATGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	
V49	HV-106	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA ATAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GACGATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ACTGAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG AAGTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	259
V52	HV-107	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTG AGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG AGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	260
V60	HV-108	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACCATTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAG	261

		ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATAGTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	
V73	HV-109	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTG GTAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGGGGTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG AGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	262
V76	HV-110	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTG GGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGGAGTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATAGTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	263
V84	HV-111	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACGGGTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACAGTGATACCA GATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTC	264

		ACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC CGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGG CCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGT GATTATTCGGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTGTCCTCA	
V9	HV-201	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGGGGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	319
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	320
V30	HV-202	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATCGAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC	321

		GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	
V33	HV-203	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATGGGGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	322
V44	HV-204	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTAGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	323
V68	HV-205	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC	324

		CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTAGGTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	
V90	HV-206	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTA CCAGCGAGTGGATCGCCTGGGTGCGCCAG ATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAG ATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCA CCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTG ATTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTGTCCTCA	325

[00186] В некоторых вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 95% идентична или по меньшей мере на 98% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 208-236 и 313-318. В отдельных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 208-236 и 313-318. В связанных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 95% идентична или по меньшей мере на 98% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 237-264 и 319-325. В других связанных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 237-264 и 319-325.

[00187] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует полноразмерную легкую цепь и полноразмерную тяжелую цепь. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности представлены в таблице 3F.

B. *Патент США № 8231878*

[00188] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в патенте США № 8231878, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой

моноклональное антитело 29E3 или его фрагмент, гомолог, производное или вариант.

[00189] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1, CDRL2 и CDRL3 вариабельной области легкой цепи и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 вариабельной области тяжелой цепи моноклонального антитела 29E3. Моноклональное антитело 29E3 дополнительно описано в источнике Bouchon et al., J Exp Med., 2001, 194(8):1111-1122.

[00190] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 29E3.

[00191] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок к TREM2 представляет собой химерное антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи моноклонального антитела 29E3 и человеческую константную область тяжелой цепи, такую как человеческая Fc-область, или ее сконструированный вариант.

[00192] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок к TREM2, например, антитело к TREM2, конкурирует со связыванием моноклонального антитела 29E3 с TREM2.

C. *Публикация заявки на патент США № US2019/0010230A1*

[00193] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации заявки на патент США № US2019/0010230A1 («заявка ’230»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00194] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (также называемые HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, соответственно), и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно (также называемые HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответственно), раскрытые в описании заявки ’230. В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки ’230.

[00195] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и/или HVR-H3 моноклонального антитела Ab52; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и/или HVR-L3 моноклонального антитела Ab52. В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 772. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 773. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 774. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID

NO: 775. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 776. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 777. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 772 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 772; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 773 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 773; и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 774 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 774; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 775 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 775; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 776 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 776; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 777 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 777. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и/или HVR-H3 моноклонального антитела Ab21; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и/или HVR-L3 моноклонального антитела Ab21. В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 778. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 779. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 780. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 781. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 782. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 783. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 778 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95%

гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 778; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 779 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 779; и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 780 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 780; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 781 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 781; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 782 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 782; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 783 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 783.

[00196] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и/или HVR-H3 моноклонального антитела Ab52; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и/или HVR-L3 моноклонального антитела Ab52. В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 772. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 773. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 774. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 775. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 776. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 777. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 772, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 773, и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 774, и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 775, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 776, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 777.

[00197] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ

ID NO: 772 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 772; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 773 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 773; и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 774 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 774; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 775 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 775; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 776 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 776; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 777 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 777.

[00198] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и/или HVR-H3 моноклонального антитела Ab21; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и/или HVR-L3 моноклонального антитела Ab21. В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 778. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 779. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 780. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 781. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 782. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 783. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 778, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 779, и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 780, и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 781, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 782, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 783.

[00199] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи

содержит: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 778 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 778; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 779 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 779; и/или (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 780 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 780; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 781 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 781; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 782 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 782; и/или (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 783 или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 95% гомологией аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 783.

[00200] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, где вариабельный домен тяжелой цепи содержит: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3-24, 772 и 778; HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25-49, 773 и 779; и (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 50-119, 774 и 780; и/или где вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 120-137, 775 и 781; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 138-152, 776 и 782; и (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 153-236, 777 и 783. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления вариабельный домен легкой цепи и/или вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией указанной аминокислотной последовательности.

[00201] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах 1A, 1B и 8 и на фигурах 20A и 20B публикации заявки на патент США № US2019/0010230A1, воспроизведенных ниже в виде таблиц 6A-6E.

Таблица 6A: Последовательности CDR тяжелой цепи по Kabat

Название антитела	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab21	YSFTTYWIG (SEQ ID NO:778)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO:779)	ARAGHYDGGHLGMDV (SEQ ID NO:780)
Ab52	YTFTSYYIH (SEQ ID NO:772)	IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO:773)	AREADDSSGYPLGLDV (SEQ ID NO:774)

Таблица 6B: Последовательности CDR легкой цепи по Kabat

Название антитела	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab21	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:781)	GASNRAT (SEQ ID NO:782)	QQDDSAPYT (SEQ ID NO:783)
Ab52	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:775)	GASTRAT (SEQ ID NO:776)	QQVNSLPPT (SEQ ID NO:777)

Таблица 6C: Последовательности CDR по Kabat

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab1	FTFSSYAMS	VISGSGGSTYYADS VKG	AKGTPTLLFQH	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQLPYWPPT
	(SEQ ID NO:377)	(SEQ ID NO:399)	(SEQ ID NO:424)	(SEQ ID NO:494)	(SEQ ID NO:512)	(SEQ ID NO:527)
Ab2	FTFSSSAMS	AISGSGGSTYYADS VKG	AKVPSYDYW SGYSN YYYYMDV	RASQSVGSNLA	GASTRAT	QQYI-1-YPPT
	(SEQ ID NO:378)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:425)	(SEQ ID NO:495)	(SEQ ID NO:512)	(SEQ ID NO:528)
Ab3	GTFSSYAIS	GIIPIFGTANYAQKF QG	AREQYHVGMDV	QASQDISNYLN	DASNLAT	QQPFNFPYT
	(SEQ ID NO:379)	(SEQ ID NO:401)	(SEQ ID NO:426)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:513)	(SEQ ID NO:529)
Ab4	GTFSSYAIS	GIIPIFGTASYAQKFQ G	ARGVDSIMDY	RASQSVSSNLA	SASTRAT	QQDHDYPFT
	(SEQ ID NO:379)	(SEQ ID NO:402)	(SEQ ID NO:427)	(SEQ ID NO:494)	(SEQ ID NO:514)	(SEQ ID NO:530)
Ab5	YTFTSYYIH	IINPSGGSTSYAQKF QG	ARAPQESPYVFDI	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQYFSSPFT
	(SEQ ID NO:380)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:428)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:531)
Ab6	YTFTSYYMH	IINPGGGSTSYAQKF QG	ARGSPTYGYLYDP	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRVNLPPT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:404)	(SEQ ID NO:429)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:532)
Ab7	YTFTSYYMH	IINPSGGSTTYAQKF QG	ARTSSKERDY	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRISYPIT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:405)	(SEQ ID NO:430)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:533)
Ab8	GSISSSSYYWG	SISYSGSTYYNPSLK	ARGPYRLLLGMD	RASQSISSYLN	GASSLQS	QQIDDTPIT

		S	V			
	(SEQ ID NO:382)	(SEQ ID NO:406)	(SEQ ID NO:431)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:517)	(SEQ ID NO:534)
Ab9	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTTYSPSFQG	ARLHISGEVNWFDP	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQFSYWPWT

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:407)	(SEQ ID NO:432)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:535)
Ab10	YSFTSNWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	AREAGYDYGELAFDI	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQHDSSPPT
	(SEQ ID NO:384)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:433)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:536)
Abl11	YSFTTYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARAGHYDGGHLGMDV	RASQSVSSDYLA	GASSRAT	QQDYSYPWT
	(SEQ ID NO:385)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:434)	(SEQ ID NO:500)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:537)
Ab12	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARLGHYSGTVSSYG MDV	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQEYAVPYT
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:435)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:538)
Ab13	YTFTSYGIS	WISAYNGNTNYAQKLQG	ARGPSHYYDLA	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQVSNYPIT
	(SEQ ID NO:386)	(SEQ ID NO:409)	(SEQ ID NO:436)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:539)
Ab14	GSISSGGYYWS	NIYYSGSTVYNPSLKS	ARGLYGYGVLDV	QASQDISNYLN	DASNLET	QQVDNIPPT
	(SEQ ID NO:387)	(SEQ ID NO:410)	(SEQ ID NO:437)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:540)
Ab15	GSISSGGYYWS	NIYYSGSTVYNPSLKS	ARGLYGYGVLDV	QASQDISNYLN	DASNLET	QQFDTYPT
	(SEQ ID NO:387)	(SEQ ID NO:410)	(SEQ ID NO:437)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:541)

Ab16	GSISSNSYYWG	SIYYSGSTYYNPSKS	ARGVLGYGVFDY	QASQDISNYLN	DASNLET	QQFLNFPT
	(SEQ ID NO:388)	(SEQ ID NO:411)	(SEQ ID NO:438)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:542)
Abl7	GSISSNSYYWG	SIYYSGSTYYNPSLKS	ARGVLGYGVFDY	QASQDISNYLN	DASNLET	QQFFNFPT
	(SEQ ID NO:388)	(SEQ ID NO:411)	(SEQ ID NO:438)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:543)
Ab18	GSISSYYWS	SIYYSGSTNYNPSLKS	ARDGGGEYPSGTPFDI	QASQDISNYLN	DASNLET	QQFIDLPFT
	(SEQ ID NO:389)	(SEQ ID NO:412)	(SEQ ID NO:439)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:544)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab19	GSISSYYWS	SIYYSGSTNYNPSLK S	ARDGGGEYPSGTPF DI	QASQDISNYLN	DASNLET	QQYYDLPFT
	(SEQ ID NO:389)	(SEQ ID NO:412)	(SEQ ID NO:439)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:545)
Ab20	GSISSYYWS	SIYYSGSTNYNPSLK S	ARSGMASFFDY	RASQSVSSDYLA	GASSRAT	QQFSSHPFT
	(SEQ ID NO:389)	(SEQ ID NO:412)	(SEQ ID NO:440)	(SEQ ID NO:500)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:546)
Ab22	YSFTTYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARAGHYDGGHLGM DV	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQDDRSPYT
	(SEQ ID NO:385)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:434)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:547)
Ab23	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKLGGHSMDV	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQAYLPPIT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:441)	(SEQ ID NO:501)	(SEQ ID NO:521)	(SEQ ID NO:548)
Ab24	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKPLKRGRGFY	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQAFSPPPWT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:442)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:549)
Ab25	FTFSSYAMS	VISGSGGSTYYADSVKG	AKEGRTITMD	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQDDRSPT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:399)	(SEQ ID NO:443)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:550)
Ab26	FTFSSYAMS	VISGSGGSTYYADSVKG	AKDQYSVLDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQEFDLPFT

	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:399)	(SEQ ID NO:444)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:551)
Ab27	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKKYSSRGVYFDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQYNNFPPT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:445)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:552)
Ab28	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARLGGAVGARHVTYFDY	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRYLRPIT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:446)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:553)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab29	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADS VKG	ARGQYYGGSGWFDP	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQPGAVPT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:413)	(SEQ ID NO:447)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:554)
Ab30	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARLGQEYAYFQH	RASQSISSYLN	GASSLQS	QQVYITPIT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:448)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:517)	(SEQ ID NO:555)
Ab31	FTFSSYGMH	LIWYDGSNKYYADSVKG	ARRRDGYYDEVFDI	QASQDISNFLN	DASNLET	QQPVDLPEI
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:414)	(SEQ ID NO:449)	(SEQ ID NO:502)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:556)
Ab32	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARVPKHYVVLDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQYSH-PPT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:450)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:557)
Ab33	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADS VKG	ARAGGHLFDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQDSSFPPT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:413)	(SEQ ID NO:451)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:558)
Ab34	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADS VKG	ARDRGGEYVDFAFDI	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSDFPPWT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:413)	(SEQ ID NO:452)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:559)
Ab35	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARTRSGYGASNYFDV	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQGYSAPIT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:453)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:560)
Ab36	FTFSTYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	ARGTGAAAASPAFDI	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQLFDWPT
	(SEQ ID NO:391)	(SEQ ID NO:415)	(SEQ ID NO:454)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:561)
Ab37	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARVGQYMLGMDV	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRAFLFT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:455)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:562)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab38	FTFSTYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	ARGAPVDYGGIEPEYFQH	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQIDFLPYT
	(SEQ ID NO:391)	(SEQ ID NO:415)	(SEQ ID NO:456)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:563)
Ab39	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKHYHVGIAFDI	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQVYSPPIT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:457)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:564)
Ab40	FTFSSYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARTRSGYGASNYFDY	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQGYAAPIT
	(SEQ ID NO:337)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:453)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:565)
Ab41	FTFSTYAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	ARAMARKSVAFDI	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRYALPIT
	(SEQ ID NO:392)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:458)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:566)
Ab42	FTFSSSAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKVPSYQRGTAFDP	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQYASPPIT
	(SEQ ID NO:378)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:459)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:567)
Ab43	FTFSSSAMS	AISGSGGSTYYADSVKG	AKSPAVAGIYRADY	RASQSISRYLN	AASSLQS	QQVYSTPIT
	(SEQ ID NO:378)	(SEQ ID NO:400)	(SEQ ID NO:460)	(SEQ ID NO:503)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:568)
Ab44	FTFSTYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	ARGTGAAAASPAFDI	RASQSVSSYLA	DSSNRAT	QQLVHWPT

	(SEQ ID NO:391)	(SEQ ID NO:415)	(SEQ ID NO:454)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:522)	(SEQ ID NO:569)
Ab45	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGPGYTTALDYYYMDV	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQLDDWFT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:461)	(SEQ ID NO:494)	(SEQ ID NO:512)	(SEQ ID NO:570)
Ab46	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARPAKTADY	RASQSVSSYLA	DSSNRAT	QQRSNYPIT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:462)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:522)	(SEQ ID NO:571)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab47	YTFTSYYMH	IINPSGGSTTYAQK F QG	ARPGKSMDV	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRILYPIT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:405)	(SEQ ID NO:463)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:572)
Ab48	YTFTSYYMH	IINPSGGSTTYAQK F QG	ARPGKSMDV	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRAAYPIT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:405)	(SEQ ID NO:463)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:573)
Ab49	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQK F QG	ARPAKTADY	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRTSHPIT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:462)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:574)
Ab50	YTFTSYYIH	IINPSGGSTSYAQK F QG	ARAPQESPYVFDI	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQYAGSPFT
	(SEQ ID NO:380)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:428)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:575)
Ab51	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQK F QG	ARGVGGQDYYYM D V	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQFDDVFT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:464)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:576)
Ab53	YTFTSYYIH	IINPSGGSTSYAQK F QG	ARAPQESPYVFDI	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	QQYVNSPFT

	(SEQ ID NO:380)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:428)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:515)	(SEQ ID NO:577)
Ab54	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARGPGYTTALDYYYMDV	RASQSINSYLN	AASSLQS	QQSDDDPFT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:461)	(SEQ ID NO:504)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:578)
Ab55	YTFTGSYMH	WINPNSGGTNYAQKFQG	ARGPLYHPMIFDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQLSTYPLT
	(SEQ ID NO:393)	(SEQ ID NO:416)	(SEQ ID NO:465)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:579)
Ab56	YTFTGYYMH	SINPNSGGTNYAQK FQG	ARASSVDN	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSVYPIT
	(SEQ ID NO:394)	(SEQ ID NO:417)	(SEQ ID NO:466)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:580)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab57	YTFTNYGIS	WISAYNGNTNYAQKLQG	ARGPTKAYYGSGSYVVFDP	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQVSLFPLT
	(SEQ ID NO:395)	(SEQ ID NO:409)	(SEQ ID NO:467)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:581)
Ab58	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARLGIYSTGATAFDI	RASQSISSWLA	DASSLES	LDYNSYSPIT
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:468)	(SEQ ID NO:505)	(SEQ ID NO:523)	(SEQ ID NO:582)
Ab59	YTFTGSYMH	WINPNSGGTNYAQKFQG	ARGGVWYSLFDI	QASQDISNYLN	DASNLET	QQHIALPFT
	(SEQ ID NO:393)	(SEQ ID NO:416)	(SEQ ID NO:469)	(SEQ ID NO:496)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:583)
Ab60	YTFTGYYMH	WINPNSGGTSYAQKFQG	ARASKMGDD	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQRASMPIT
	(SEQ ID NO:394)	(SEQ ID NO:418)	(SEQ ID NO:470)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:584)
Ab61	YTFTSYGIH	WISAYNGNTNYAQKLQG	ARGGVPRVSYFQH	RASQSVSSYLA	DSSNRAT	QQAFNRPPT
	(SEQ ID NO:396)	(SEQ ID NO:409)	(SEQ ID NO:471)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:522)	(SEQ ID NO:585)
Ab62	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARAGHYDDWSGLG LDV	RASQSVSSYLA	DASKRAT	QQSSVHPYT
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:472)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:516)	(SEQ ID NO:586)
Ab63	YTFTSYGIS	WISTYNGNTNYAQK	ARGSGSGYDSWYD	RASQGIDSWLA	AASSLQS	QQAYSLPPT

		LQG				
	(SEQ ID NO:386)	(SEQ ID NO:419)	(SEQ ID NO:473)	(SEQ ID NO:506)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:587)
Ab64	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARLGRWSSGSTAFDI	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQDDDGYT
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:474)	(SEQ ID NO:494)	(SEQ ID NO:512)	(SEQ ID NO:588)
Ab65	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	ARLGRKPSGSVAFDI	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQDYSWPYT
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:408)	(SEQ ID NO:475)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:589)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab66	YTFTGSYMH	WINPNSGGTNYAQKFQG	ARAGHKTHDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSAYPIT
	(SEQ ID NO:393)	(SEQ ID NO:416)	(SEQ ID NO:476)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:590)
Ab67	YTFTSYYMH	IINPSGGSTTYAQKFQG	ARPGKSMDV	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSTFPIT
	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:405)	(SEQ ID NO:463)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:591)
Ab68	FTFSSYGMH	LIWYDGSNKYYADSVKG	AKPGSMTDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRANYPIT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:414)	(SEQ ID NO:477)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:592)
Ab69	YTFTGSYMH	WINPNSGGTNYAQKFQG	ARAKSVDHDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRADYPIT
	(SEQ ID NO:393)	(SEQ ID NO:416)	(SEQ ID NO:478)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:593)
Ab70	YTFTGYYMH	WINPNSGGTSYAQKFQG	ARASKMGDD	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSVYPIT
	(SEQ ID NO:394)	(SEQ ID NO:418)	(SEQ ID NO:470)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:580)
Ab71	YTFTSYYMH	IINPSGGSTSYAQKFQG	ARDISTHDYDLAFDI	RASQSVSSSYLA	GASNRAT	QQAGSHPFT

	(SEQ ID NO:381)	(SEQ ID NO:403)	(SEQ ID NO:479)	(SEQ ID NO:497)	(SEQ ID NO:524)	(SEQ ID NO:594)
Ab72	GSISSYYWS	SIYYSGSTNYNPSLKS	ARSGTETLFDY	QASQDITNYLN	DASNLET	QQDVNYPPT
	(SEQ ID NO:389)	(SEQ ID NO:412)	(SEQ ID NO:480)	(SEQ ID NO:507)	(SEQ ID NO:520)	(SEQ ID NO:595)
Ab73	YSFTSYWIG	IIYPGDSDTTYSPSFQG	ARAKMLDDGYAFDI	RASQSVSSNLA	GASTRAT	QQDDNYPYT
	(SEQ ID NO:383)	(SEQ ID NO:407)	(SEQ ID NO:481)	(SEQ ID NO:494)	(SEQ ID NO:512)	(SEQ ID NO:596)
Ab74	YTFTGSYMH	WINPNSGGTNYAQKFQG	ARAGHKTHDY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQRSTFPIT
	(SEQ ID NO:393)	(SEQ ID NO:416)	(SEQ ID NO:476)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:597)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab75	YTFTGYYMH	WINPNSGG TNYAQK FQG	ARDLGYSSLLALDI	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQVSNYPFI
	(SEQ ID NO:394)	(SEQ ID NO:416)	(SEQ ID NO:482)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:598)
Ab76	FTFSSYSMN	SISSSSSYIYYADSV K G	ARGGGRRGDNNW F DP	KSSQSVLYSSNN KNYLA	WASTRES	QQYHDAPIT
	(SEQ ID NO:397)	(SEQ ID NO:420)	(SEQ ID NO:483)	(SEQ ID NO:501)	(SEQ ID NO:521)	(SEQ ID NO:599)
Ab77	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYAD S VKG	ARGPPHEMDY	KSSQSVLYSSNN KNYLA	WASTRES	QQAYVVPPT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:413)	(SEQ ID NO:484)	(SEQ ID NO:501)	(SEQ ID NO:521)	(SEQ ID NO:600)
Ab78	FTFSSYGMH	VIWYDGSN KYYADS VKG	ARTPYPWIYFDL	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQADNWPFT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:415)	(SEQ ID NO:485)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:601)
Ab79	FTFSSYSMN	YISGSSSTIYYADS V KG	ARGGRRHYGGMD V	RSSQSLLHSNGY NYLD	LGSHRAS	MQALESPRT
	(SEQ ID NO:397)	(SEQ ID NO:421)	(SEQ ID NO:486)	(SEQ ID NO:508)	(SEQ ID NO:525)	(SEQ ID NO:602)
Ab80	GTFSSYAIS	GIIPIFGTANYAQK F QG	ARGGGTFWSGSW A LY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQYVNWPFT
	(SEQ ID NO:379)	(SEQ ID NO:401)	(SEQ ID NO:487)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:603)

Ab81	GTFSSYAIS	GIIPIFGTANYAQKF QG	ARDSGNYDYWSGA LRY	RASQSVSSYLA	DASNRAT	QQSSNWPWT
	(SEQ ID NO:379)	(SEQ ID NO:401)	(SEQ ID NO:488)	(SEQ ID NO:498)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:604)
Ab82	GSISSGGYYWS	YIYYSGSTVYNPSLK S	ARVSSSWYKA	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQASTFPIT
	(SEQ ID NO:387)	(SEQ ID NO:422)	(SEQ ID NO:489)	(SEQ ID NO:509)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:605)
Ab83	GSFSGYYWS	EIDHSGSTKYNPSLK S	ARVGVVVGRPGYSA FDI	RASQGISSWLA	AASSLQS	QQRNSLPLT
	(SEQ ID NO:398)	(SEQ ID NO:423)	(SEQ ID NO:490)	(SEQ ID NO:509)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:606)

Название антитела	**CDR H1**	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR Ll**	**CDR L2**	**CDR L3**
Ab84	YTFTSYGIS	WISTYNGNTNYAQKLQG	ARGSGSGYDSWYD	RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYDFPIT
	(SEQ ID NO:386)	(SEQ ID NO:419)	(SEQ ID NO:473)	(SEQ ID NO:499)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:607)
Ab85	FTFSSYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	AKDLGGYYGGAAY GMDV	RASQDISSWLA	AASSLQS	QQEVDYPPLT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:415)	(SEQ ID NO:491)	(SEQ ID NO:510)	(SEQ ID NO:519)	(SEQ ID NO:608)
Ab86	FTFSSYGMH	VISYDGSNKYYADS VKG	AKDGVYYGLGNWF DP	RASQSISSWLA	KASSLES	QQLNSYSPT
	(SEQ ID NO:390)	(SEQ ID NO:413)	(SEQ ID NO:492)	(SEQ ID NO:505)	(SEQ ID NO:526)	(SEQ ID NO:609)
Ab87	GSISSYYWS	SIYYSGSTNYNPSLKS	ARHGWDRVGWFDP	RASQSVSRYLA	DASNRAT	QQYIFWPPT
	(SEQ ID NO:389)	(SEQ ID NO:412)	(SEQ ID NO:493)	(SEQ ID NO:511)	(SEQ ID NO:518)	(SEQ ID NO:610)

Таблица 6D - вариабельные области тяжелой цепи

Ab (антитело)	1	SEQ ID NO:	616	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGTPTLLFQHWGQGTLVTVSS
Ab	2	SEQ ID NO:	618	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVPSYDYWSGYSNYYYYMDVWGK GTTVTVSS
Ab	3	SEQ ID NO:	620	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA REQYHVGMDVWGKGTTVTVSS
Ab	4	SEQ ID NO:	622	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RGVDSIMDYWGQGTLVTVSS
Ab	5	SEQ ID NO:	624	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARAPQESPYVFDIWGQGTMVTVSS
Ab	6	SEQ ID NO:	626	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARGSPTYGYLYDPWGQGTLVTVSS
Ab	7	SEQ ID NO:	628	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARTSSKERDYWGQGTLVTVSS
Ab	8	SEQ ID NO:	630	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGPYRLLLGMDVWGQGTTVTVSS
Ab	9	SEQ ID NO:	632	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTTY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLHISGEVNWFDPWGQGTLVTVSS
Ab	10	SEQ ID NO:	634	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSNWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY

		SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA REAGYDYGELAFDIWGQGTMVTVSS
Ab 11	SEQ ID NO: 636	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RAGHYDGGHLGMDVWGQGTTVTVSS
Ab 12	SEQ ID NO: 638	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLGHYSGTVSSYGMDVWGQGTTV TVSS
Ab 13	SEQ ID NO: 640	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGPSHYYDLAWGQGTLVTVSS
Ab 14	SEQ ID NO: 642	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWS WIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTV YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGLYGYGVLDVWGQGTMVTVSS
Ab 15	SEQ ID NO: 642	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWS WIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTV YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGLYGYGVLDVWGQGTMVTVSS
Ab 16	SEQ ID NO: 645	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVLGYGVFDYWGQGTLVTVSS
Ab 17	SEQ ID NO: 645	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVLGYGVFDYWGQGTLVTVSS
Ab 18	SEQ ID NO: 648	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DGGGEYPSGTPFDIWGQGTMVTV SS
Ab 19	SEQ ID NO: 648	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DGGGEYPSGTPFDIWGQGTMVTV

			SS
Ab	20	SEQ ID NO:	651	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR SGMASFFDYWGQGTLVTVSS
Ab	22	SEQ ID NO:	636	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RAGHYDGGHLGMDVWGQGTTVTVSS
Ab	23	SEQ ID NO:	654	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLGGHSMDVWGQGTTVTVSS
Ab	24	SEQ ID NO:	656	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKPLKRGRGFYWGQGTLVTVSS
Ab	25	SEQ ID NO:	658	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKEGRTITMDWGQGTLVTVSS
Ab	26	SEQ ID NO:	660	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDQYSVLDYWGQGTLVTVSS
Ab	27	SEQ ID NO:	662	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKKYSSRGVYFDYWGQGTLVTVSS
Ab	28	SEQ ID NO:	664	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARLGGAVGARHVTYFDYWGQGTLV TVSS
Ab	29	SEQ ID NO:	666	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGQYYGGSGWFDPWGQGTLVTVSS
Ab	30	SEQ ID NO:	668	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY

			ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARLGQEYAYFQHWGQGTLVTVSS
Ab	31	SEQ ID NO:	670 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVALIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRRDGYYDEVFDIWGQGTMVTVSS
Ab	32	SEQ ID NO:	672 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARVPKHYVVLDYWGQGTLVTVSS
Ab	33	SEQ ID NO:	674 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARAGGHLFDYWGQGTLVTVSS
Ab	34	SEQ ID NO:	676 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRGGEYVDFAFDIWGQGTMVTVSS
Ab	35	SEQ ID NO:	678 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARTRSGYGASNYFDYWGQGTLVTVSS
Ab	36	SEQ ID NO:	680 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGTGAAAASPAFDIWGQGTMVTVSS
Ab	37	SEQ ID NO:	682 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARVGQYMLGMDVWGQGTTVTVSS
Ab	38	SEQ ID NO:	684 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGAPVDYGGIEPEYFQHWGQGTL VTVSS
Ab	39	SEQ ID NO:	686 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKHYHVGIAFDIWGQGTMVTVSS
Ab	40	SEQ ID	678 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW

		NO:	VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARTRSGYGASNYFDYWGQGTLVTVSS
Ab	41	SEQ ID NO:	689 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARAMARKSVAFDIWGQGTMVTVSS
Ab	42	SEQ ID NO:	691 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVPSYQRGTAFDPWGQGTLVTVSS
Ab	43	SEQ ID NO:	693 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKSPAVAGIYRADYWGQGTLVTVSS
Ab	44	SEQ ID NO:	680 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGTGAAAASPAFDIWGQGTMVTVSS
Ab	45	SEQ ID NO:	696 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARGPGYTTALDYYYMDVWGKGTTV TVSS
Ab	46	SEQ ID NO:	698 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARPAKTADYWGQGTLVTVSS
Ab	47	SEQ ID NO:	700 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARPGKSMDVWGQGTTVTVSS
Ab	48	SEQ ID NO:	700 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARPGKSMDVWGQGTTVTVSS
Ab	49	SEQ ID NO:	698 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARPAKTADYWGQGTLVTVSS

Ab	50	SEQ ID NO:	624	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARAPQESPYVFDIWGQGTMVTVSS
Ab	51	SEQ ID NO:	705	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARGVGGQDYYYMDVWGKGTTVTVSS
Ab	53	SEQ ID NO:	624	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARAPQESPYVFDIWGQGTMVTVSS
Ab	54	SEQ ID NO:	696	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARGPGYTTALDYYYMDVWGKGTTV TVSS
Ab	55	SEQ ID NO:	709	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARGPLYHPMIFDYWGQGTLVTVSS
Ab	56	SEQ ID NO:	711	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGSINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARASSVDNWGQGTLVTVSS
Ab	57	SEQ ID NO:	713	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGPTKAYYGSGSYVVFDPWGQGT LVTVSS
Ab	58	SEQ ID NO:	715	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLGIYSTGATAFDIWGQGTMVTVSS
Ab	59	SEQ ID NO:	717	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARGGVWYSLFDIWGQGTMVTVSS
Ab	60	SEQ ID NO:	719	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSY

		AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARASKMGDDWGQGTLVTVSS
Ab 61	SEQ ID NO: 721	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGIHW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGGVPRVSYFQHWGQGTLVTVSS
Ab 62	SEQ ID NO: 723	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RAGHYDDWSGLGLDVWGQGTMVTVSS
Ab 63	SEQ ID NO: 725	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGSGSGYDSWYDWGQGTLVTVSS
Ab 64	SEQ ID NO: 727	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLGRWSSGSTAFDIWGQGTMVTVSS
Ab 65	SEQ ID NO: 729	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLGRKPSGSVAFDIWGQGTMVTVSS
Ab 66	SEQ ID NO: 731	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARAGHKTHDYWGQGTLVTVSS
Ab 67	SEQ ID NO: 700	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARPGKSMDVWGQGTTVTVSS
Ab 68	SEQ ID NO: 734	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVALIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKPGSMTDYWGQGTLVTVSS
Ab 69	SEQ ID NO: 736	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARAKSVDHDYWGQGTLVTVSS
Ab 70	SEQ ID NO: 719	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSY

		AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARASKMGDDWGQGTLVTVSS
Ab 71	SEQ ID NO: 739	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDISTHDYDLAFDIWGQGTMVTVSS
Ab 72	SEQ ID NO: 741	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR SGTETLFDYWGQGTLVTVSS
Ab 73	SEQ ID NO: 743	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTTY SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RAKMLDDGYAFDIWGQGTMVTVSS
Ab 74	SEQ ID NO: 731	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGSYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARAGHKTHDYWGQGTLVTVSS
Ab 75	SEQ ID NO: 746	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYC ARDLGYSSLLALDIWGQGTMVTVSS
Ab 76	SEQ ID NO: 748	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNW VRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGGRRGDNNWFDPWGQGTLVTVSS
Ab 77	SEQ ID NO: 750	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGPPHEMDYWGQGTLVTVSS
Ab 78	SEQ ID NO: 752	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARTPYPWIYFDLWGRGTLVTVSS
Ab 79	SEQ ID NO: 754	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNW VRQAPGKGLEWVSYISGSSSTIYY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGRRHYGGMDVWGQGTTVTVSS
Ab 80	SEQ ID NO: 756	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY

		AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGGTFWSGSWALYWGQGTLVTVSS
Ab 81	SEQ ID NO: 758	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RDSGNYDYWSGALRYWGQGTLVTVSS
Ab 82	SEQ ID NO: 760	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWS WIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTV YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARVSSSWYKAWGQGTMVTVSS
Ab 83	SEQ ID NO: 762	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTKYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR VGVVVGRPGYSAFDIWGQGTMVTVSS
Ab 84	SEQ ID NO: 725	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISTYNGNTNY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARGSGSGYDSWYDWGQGTLVTVSS
Ab 85	SEQ ID NO: 765	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDLGGYYGGAAYGMDVWGQGTTV TVSS
Ab 86	SEQ ID NO: 767	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGVYYGLGNWFDPWGQGTLVTVSS
Ab 87	SEQ ID NO: 769	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR HGWDRVGWFDPWGQGTLVTVSS

Таблица 6E - вариабельные области легкой цепи

Ab 1	SEQ ID NO: 617	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLPYWPPTFGG GTKVEIK
Ab 2	SEQ ID NO: 619	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYFFYPPTFGG

				GTKVEIK
Ab	3	SEQ NO:	ID	621	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQPFNFPYTFGGGTKVEIK
Ab	4	SEQ NO:	ID	623	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDHDYPFTFGGGTKVEIK
Ab	5	SEQ NO:	ID	625	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYFSSPFTFGGGTKVEIK
Ab	6	SEQ NO:	ID	627	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRVNLPPTFGGGTKVEIK
Ab	7	SEQ NO:	ID	629	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISYPITFGGGTKVEIK
Ab	8	SEQ NO:	ID	631	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIDDTPITFGGGTKVEIK
Ab	9	SEQ NO:	ID	633	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFSYWPWTFGGGTKVEIK
Ab	10	SEQ NO:	ID	635	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDSSPPTFGGGTKVEIK
A	11	SEQ	ID	637	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQ

b		NO:	KPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYSYPWTF GGGTKVEIK
A b	12	SEQ ID NO:	639 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYAVPYTFGG GTKVEIK
A b	13	SEQ ID NO:	641 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSNYPITFGG GTKVEIK
A b	14	SEQ ID NO:	643 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQVDNIPPTFGGG TKVEIK
A b	15	SEQ ID NO:	644 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFDTYPTFGGG TKVEIK
A b	16	SEQ ID NO:	646 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFLNFPTFGGGT KVEIK
A b	17	SEQ ID NO:	647 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFFNFPTFGGGT KVEIK
A b	18	SEQ ID NO:	649 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFIDLPFTFGGG TKVEIK
A b	19	SEQ ID NO:	650 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYDLPFTFGG

				GTKVEIK
Ab	20	SEQ NO:	ID 652	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFSSHPFTFGGGTKVEIK
Ab	22	SEQ NO:	ID 653	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDDRSPYTFGGGTKVEIK
Ab	23	SEQ NO:	ID 655	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQAYLPPITFGGGTKVEIK
Ab	24	SEQ NO:	ID 657	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFSPPPWTFGGGTKVEIK
Ab	25	SEQ NO:	ID 659	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDDRSPTFGGGTKVEIK
Ab	26	SEQ NO:	ID 661	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQEFDLPFTFGGGTKVEIK
Ab	27	SEQ NO:	ID 663	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYNNFPPTFGGGTKVEIK
Ab	28	SEQ NO:	ID 665	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRYLRPITFGGGTKVEIK
A	29	SEQ	ID 667	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK

b		NO:	PGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQPGAVPTFGG GTKVEIK
Ab	30	SEQ ID NO:	669 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYGASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYITPITFGGG TKVEIK
Ab	31	SEQ ID NO:	671 DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNFLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQPVDLPFTFGG GTKVEIK
Ab	32	SEQ ID NO:	673 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYSFFPPTFGG GTKVEIK
Ab	33	SEQ ID NO:	675 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSSFPPTFGG GTKVEIK
Ab	34	SEQ ID NO:	677 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDFPPWTFGG GTKVEIK
Ab	35	SEQ ID NO:	679 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSAPITFGG GTKVEIK
Ab	36	SEQ ID NO:	681 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLFDWPTFGGG TKVEIK
Ab	37	SEQ ID NO:	683 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRAFLFTFGGG

				TKVEIK
Ab	38	SEQ NO:	ID 685	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQIDFLPYTFGG GTKVEIK
Ab	39	SEQ NO:	ID 687	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSPPITFGG GTKVEIK
Ab	40	SEQ NO:	ID 688	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYAAPITFGG GTKVEIK
Ab	41	SEQ NO:	ID 690	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFTVYYCQQRYALPITFGG GTKVEIK
Ab	42	SEQ NO:	ID 692	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYASPPITFG GGTKVEIK
Ab	43	SEQ NO:	ID 694	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSTPITFGG GTKVEIK
Ab	44	SEQ NO:	ID 695	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDSSNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLVHWPTFGG GTKVEIK
Ab	45	SEQ NO:	ID 697	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLDDWFTFGG GTKVEIK
A	46	SEQ	ID 699	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP

b		NO:	GQAPRLLIYDSSNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNYPITFGG GTKVEIK
A b	47	SEQ ID NO:	701 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRILYPITFGGG TKVEIK
A b	48	SEQ ID NO:	702 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRAAYPITFGG GTKVEIK
A b	49	SEQ ID NO:	703 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASKRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRTSHPITFGG GTKVEIK
A b	50	SEQ ID NO:	704 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPFTFG GGTKVEIK
A b	51	SEQ ID NO:	706 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDDVFTFGGG TKVEIK
A b	53	SEQ ID NO:	707 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVNSPFTFG GGTKVEIK
A b	54	SEQ ID NO:	708 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDDDPFTFGG GTKVEIK
A b	55	SEQ ID NO:	710 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLSTYPLTFGG

				GTKVEIK
Ab	56	SEQ NO:	ID 712	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSVYPITFGGGTKVEIK
Ab	57	SEQ NO:	ID 714	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSLFPLTFGGGTKVEIK
Ab	58	SEQ NO:	ID 716	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLDYNSYSPITFGGGTKVEIK
Ab	59	SEQ NO:	ID 718	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHIALPFTFGGGTKVEIK
Ab	60	SEQ NO:	ID 720	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRASMPITFGGGTKVEIK
Ab	61	SEQ NO:	ID 722	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQAFNRPPTFGGGTKVEIK
Ab	62	SEQ NO:	ID 724	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSVHPYTFGGGTKVEIK
Ab	63	SEQ NO:	ID 726	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSLPPTFGGGTKVEIK
A	64	SEQ	ID 728	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK

b		NO:		PGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDDDGYTFGG GTKVEIK
Ab	65	SEQ NO:	ID 730	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDYSWPYTFG GGTKVEIK
Ab	66	SEQ NO:	ID 732	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSAYPITFGG GTKVEIK
Ab	67	SEQ NO:	ID 733	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSHFPITFGGG TKVEIK
Ab	68	SEQ NO:	ID 735	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANYPITFGG GTKVEIK
Ab	69	SEQ NO:	ID 737	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRADYPITFGG GTKVEIK
Ab	70	SEQ NO:	ID 738	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSVYPITFGG GTKVEIK
Ab	71	SEQ NO:	ID 740	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASNRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAGSHPFTFG GGTKVEIK
Ab	72	SEQ NO:	ID 742	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGSRSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQDVNYPPTFGG

					GTKVEIK
A b	73	SEQ NO:	ID	744	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDDNYPYTFG GGTKVEIK
A b	74	SEQ NO:	ID	745	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSTFPITFGGG TKVEIK
A b	75	SEQ NO:	ID	747	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSNYPFTFGG GTKVEIK
A b	76	SEQ NO:	ID	749	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYHD APITFGGGTKVEIK
A b	77	SEQ NO:	ID	751	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQAYV VPPTFGGGTKVEIK
A b	78	SEQ NO:	ID	753	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQADNWPFTFG GGTKVEIK
A b	79	SEQ NO:	ID	755	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSHRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALES PRTFGGGTKVEIK
A b	80	SEQ NO:	ID	757	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYVNWPFTFG GGTKVEIK
A	81	SEQ	ID	759	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP

b	NO:	GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPWTFG GGTKVEIK
Ab 82	SEQ ID NO: 761	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASTFPITFGGG TKVEIK
Ab 83	SEQ ID NO: 763	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRNSLPLTFGG GTKVEIK
Ab 84	SEQ ID NO: 764	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDFPITFGG GTKVEIK
Ab 85	SEQ ID NO: 766	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEVDYPPLTFG GGTKVEIK
Ab 86	SEQ ID NO: 768	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLNSYSPTFGG GTKVEIK
Ab 87	SEQ ID NO: 770	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYIFWPPTFGG GTKVEIK

[00202] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению содержат (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере одну, две или три HVR, выбранные из HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 любого из антител, перечисленных в таблице 6C или выбранных из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Abl11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75,

Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86 и Ab87; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере одну, две или три HVR, выбранные из HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 любого из антител, выбранных из Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86 и Ab87.

[00203] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела, перечисленного в таблице 6C или выбранного из группы, состоящей из: Abl, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86 и Ab87.

[00204] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 человека представляет собой антитело, которое конкурирует с моноклональным антителом, выбранным из группы, состоящей из: Abl, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, A11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, Ab36, Ab37, Ab38, Ab39, Ab40, Ab41, Ab42, Ab43, Ab44, Ab45, Ab46, Ab47, Ab48, Ab49, Ab50, Ab51, Ab52, Ab53, Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab59, Ab60, Ab61, Ab62, Ab63, Ab64, Ab65, Ab66, Ab67, Ab68, Ab69, Ab70, Ab71, Ab72, Ab73, Ab74, Ab75, Ab76, Ab77, Ab78, Ab79, Ab80, Ab81, Ab82, Ab83, Ab84, Ab85, Ab86 и Ab87, за связывание с TREM2.

В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, раскрытых в таблицах 6A-6C, и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в таблицах 6A-6C, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

D. *Публикация патентной заявки PCT № WO2017/062672A1*

[00205] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2017/062672A1 («заявка '672»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00206] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (также называемые HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, соответственно), и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно (также называемые HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответственно), раскрытые в описании заявки '672. В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '672.

[00207] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, где вариабельный домен легкой цепи, или вариабельный домен тяжелой цепи, или оба из них содержат по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять, или шесть HVR, выбранных из HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, так что: (a) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 829-843, 1401, 1510-1514, 1554-1558 и 1646-1648; (b) HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 844-853, 1515-1517 и 1559-1563; (c) HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 854-867, 1402, 1403, 1518-1522 и 1564-1566; (d) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 868-885, 1404, 1523-1525, 1567-1574 и 1649-1655; (e) HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 886-904, 1405-1407, 1526-1528, 1575-1582, 1656-1662 и 1708; или (f) HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 905-992, 1408, 1409, 1529, 1530 и 1583-1590. В некоторых вариантах осуществления: (a) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 831, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 846, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 856, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 871, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 889, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 908; (b) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 834, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 848, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 859, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 873, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 891, и HVR-H3 содержит

аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 910; (c) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 831, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 846, HVR- L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 856, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 871, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 889, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 908; (d) HVR-Ll содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 836, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 849, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 855, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 875, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 893, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 912; (e) HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 978, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 896, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 915; (f) HVR-Ll содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 839, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 848, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 863, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 880, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 898, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 917; (g) HVR-Ll содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 840, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 848, HVR- L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 868, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 881, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 899, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 918; (h) HVR-Ll содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 841, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 852, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 865, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 882, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 900, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 919; (i) HVR-Ll содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 842, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 849, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 866, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 883, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 902, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 920; или (j) HVR-Ll содержит

аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 936, HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 849, HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 855, HVR-Hl содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 885, HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 904, и HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, где вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) HVR-Ll, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 829-843, 1401, 1510-1514, 1554-1558 и 1646-1648, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 829-843, 1401, 1510-1514, 1554-1558 и 1646-1648; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 844-853, 1515-1517 и 1559-1563, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 844-853, 1515-1517 и 1559-1563; и (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 854-867, 1402, 1403, 1518-1522 и 1564-1566, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 854-867, 1402, 1403, 1518-1522 и 1564-1566; и где вариабельный домен тяжелой цепи содержит: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 868-885, 1404, 1523-1525, 1567-1574 и 1649-1655, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 868-885, 1404, 1523-1525, 1567-1574 и 1649-1655; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 886-904, 1405-1407, 1526-1528, 1575-1582, 1656-1662 и 1708, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 886-904, 1405-1407, 1526-1528, 1575-1582, 1656-1662 и 1708; и (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 905-992, 1408, 1409, 1529, 1530 и 1583-1590, или аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 905-992, 1408, 1409, 1529, 1530 и 1583-1590. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1039-1218, 1422-1454, 1499-1509, 1544-1550, 1629-1636, 1641, 1643, 1664, 1669 и 1670; и/или вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1219-1400, 1455-1498, 1551-1553 и 1637-1640, 1642-1645

и 1665-1667.

[00208] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, где: (a) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1153, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1341; (b) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1670, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1341; (c) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1154, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1342; (d) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1155, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1343; (e) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1156, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1344; (f) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1157, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1345; (g) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1158, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1346; (h) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1159, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1346; (i) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1160, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1347; (j) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1161, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1348; (k) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1162, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1349; (l) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1163, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1350; (m) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1663, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1665; (n) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1664, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1666; (o) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1664, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1667; (p)

вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1039, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1219; (q) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1050, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1229; (r) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1072, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1239; (s) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1061, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1249; (t) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1669, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1249; (u) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1083, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1259; (v) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1094, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1269; (w) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1105, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1279; (x) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1106, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1280; (y) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1107, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1281; (z) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1118, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1249; (aa) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1119, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1291; (bb) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1130, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1281; (cc) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1499, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1301; (dd) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1131, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1311; (ee) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1142, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1331; (ff)

вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1164, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1351; (gg) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1175, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1455; (hh) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1185, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1361; (ii) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1216, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1371; (jj) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1217, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1381; (kk) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1218, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1391; (11) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1544, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1551; (мм) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1629, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1551; (nn) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1545, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1552; (oo) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1546, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1551; (pp) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1546, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1637; (qq) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1547, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1551; (rr) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1548, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1553; (ss) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1630, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1638; (tt) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1631, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1553; (uu) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1549, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1551; (vv)

вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1632, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1639; (ww) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1549, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1640; (xx) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1550, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1551; (yy) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1633, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1551; (zz) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1634, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1642; (aaa) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1635, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1644; или (bbb) вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1636, и вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1645. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления вариабельный домен легкой цепи и/или вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере приблизительно 90% гомологией указанной аминокислотной последовательности.

[00209] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 7A и 7B публикации патентной заявки PCT № WO2017/062672A1, воспроизведенных ниже в виде таблиц 7A-7H.

Таблица 7A. Последовательности HVR легкой цепи согласно EU или Kabat

AT	**HVRL1**	**HVRL2**	**HVRL3**
4D11	RASENIYSFLA (SEQ ID NO: 829)	NSKTFAE (SEQ ID NO: 844)	QHHYGTPPWT (SEQ ID NO: 854)
78C5	RASENIYSFLA (SEQ ID NO: 829)	NSKTFAE (SEQ ID NO: 844)	QHHYGTPPWT (SEQ ID NO: 854)
6G12	KSSQSLLYSSNQKNCLA (SEQ ID NO: 830)	WAFTRES (SEQ ID NO: 845)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO: 855)
8F11	KSSQSLLYSSNQKNCLA (SEQ ID NO: 830)	LVSKLDS (SEQ ID NO: 846)	MQGTHFPLT (SEQ ID NO: 856)
8E10	KSSQSLLDSDGKTYLN (SEQ ID NO: 832)	LSVSKLDS (SEQ ID NO: 846)	WQGTHFPYT (SEQ ID NO: 857)
7E5	KSSQSLLYSNGKTFLS (SEQ ID NO:831)	LVSKLDS (SEQ ID NO:846)	MQGTHFPLT (SEQ ID NO:856)
7F8	SASSSVSYMY (SEQ ID NO:833)	LTSILAS (SEQ ID NO:847)	QQWSFNPYT (SEQ ID NO:858)

8F8	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:834)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
H7	SASSSVSYMY (SEQ ID NO:833)	LTSILAS (SEQ ID NO:847)	QQWSFNPYT (SEQ ID NO:858)
2H8	SASSSVSYMY (SEQ ID NO:13)	LTSILAS (SEQ ID NO:847)	QQWSFNPYT (SEQ ID NO:858)
3A2	RSSQTIIHSNGNTYLE (SEQ ID NO:835)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 848)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:860)
3A7	KSSQSLLYSNGKTFLS (SEQ ID NO:831)	LVSKLDS (SEQ ID NO:846)	MQGTHFPLT (SEQ ID NO:856)
3B10	KSSQSLLYSSDQKNYL A (SEQ ID NO:836)	WASTRES (SEQ ID NO: 849)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
4F11	RSSQTIIHSNGNTYLE (SEQ ID NO:835)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:860)
6H6	KSSQSVFYSSNQKNYL A (SEQ ID NO:1401)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	HQYLSSLT (SEQ ID NO:1402)
7A9	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:837)	KAKTLAE (SEQ ID NO:850)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO:861)
8A1	RTSENVYSNLA (SEQ ID NO:838)	AATNLAD (SEQ ID NO:851)	HHFWGTPYT (SEQ ID NO:862)
9F5	RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO:839)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTRVPYT (SEQ ID NO:863)
9G1	RFSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:840)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 848)	SQSTRVPPT (SEQ ID NO:864)
9G3	KASSNVNYMS (SEQ ID NO:841)	FTSNLPS (SEQ ID NO:852)	SGEVTQFT (SEQ ID NO:865)
10A9	RSSQTIIHSNGNTYLE (SEQ ID NO:835)	KVSNRFC (SEQ ID NO:853)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:860)
11A8	KSSQSLLNSGNQKKYL T (SEQ ID NO:842)	WASTRES (SEQ ID NO: 849)	QNDYGFPLT (SEQ ID NO:866)
12D9	KSSQSLLYSGNQKNFL A (SEQ ID NO:843)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPFT (SEQ ID NO:867)
12F9	KSSQSLLYSSDQKNYL A (SEQ ID NO:846)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
10C1	KSSQSVFYSSNQKNYL A (SEQ ID NO: 1401	WASTRES (SEQ ID NO:849)	HQYLSSLT (SEQ ID NO: 1402)
7E9	KSSQSLLYSSNQKNCLA (SEQ ID NO:830)	WASTRES (SEQ ID NO:849)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:855)
8C3	RSSQSLVHSNGNTYLH	KVSNRFS (SEQ ID	SQSTHVPPT (SEQ ID

	(SEQ ID NO:834)	NO:848)	NO:1403)
IB4v1	SQDVSTTVA (SEQ ID NO:1510)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYSTPPT (SEQ ID NO:1518)
IB4v2	SQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:1554)	KVSNRVS (SEQ ID NO:1559)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
6H2	SQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO:1511)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	FQGSHVPFT (SEQ ID NO:1519)
7B11	SQGVSTAVA (SEQ ID NO:1512)	WASTRHT (SEQ ID NO:1516)	HQHYSTYT (SEQ ID NO:1520)
18D8	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
18E4v1	SENVVTYVS (SEQ ID NO:1514)	GASNRYT (SEQ ID NO:1517)	GQGYSYPYT (SEQ ID NO:1522)
18E4v2	SQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:1554)	KVSDRFS (SEQ ID NO:1560)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
29F6v1	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
29F6v2	SQSLVHSNGDTYLH (SEQ ID NO:1555)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)
40D5	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
43B9	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
44A8v1	SQDVSTTVA(SEQ ID NO:1510)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYSTPPT (SEQ ID NO:1518)
44A8v2	SESVDYHGTSLMQ (SEQ ID NO:1556)	AASNVES (SEQ ID NO:1561)	QQNRKILWT (SEQ ID NO:1564)
44B4v1	SQDVRTAVA (SEQ ID NO:1513)	SASYRYT (SEQ ID NO:1515)	QQHYGTPPWT (SEQ ID NO:1521)
44B4v2	SENIZYSLA (SEQ ID NO:1557)	NANSLED (SEQ ID NO:1562)	KQAYDVPWT (SEQ ID NO:1565)
29F7	RASQSIGTSIH (SEQ ID NO:1558)	FASESIS (SEQ ID NO:1563)	QQTNTWPIT (SEQ ID NO:1566)
32G1	RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO:834)	KVSNRFS (SEQ ID NO:848)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO:859)

Таблица 7B: Консенсусные последовательности HVR легкой цепи согласно EU или Kabat

	HVR 1,1
Консенсусная 1	RXSENXYSXLA (SEQ ID NO:1646)
Консенсусная 2	RSSQXXXHSNGXTYLX (SEQ ID NO:1647)
Консенсусная 3	KSSQSXXXSXXQKXXLX (SEQ ID NO:1648)

Таблица 7C: Последовательности HVR тяжелой цепи согласно EU или Kabat

Идентификатор AT	**HVR H1**	**HVR H2**	**HVR H3**
4D11	FTLSSYAMS (SEQ ID NO:868)	VASISRGGSTYYP (SEQ ID NO:886)	TRGYGYYRTPFAN (SEQ ID NO:905)
78C5	FTLSSYAMS (SEQ ID NO:868)	VASISRGGSTYYP (SEQ ID NO:886)	TRGYGYYRTPFAN (SEQ ID NO:905)
6G12	YTFTEYTMH (SEQ ID NO:869)	IGGINPNNGGTSYS (SEQ ID NO:887)	ARGGSHYYAMDY (SEQ ID NO:906)
8E10	YTFTDYEMH (SEQ ID NO:870)	IGVIDPETGGTAYN (SEQ ID NO:888)	TSPDYYGSSYPLYYAMDY (SEQ ID NO:907)
7E5	FTFSDAWMG (SEQ ID NO:871)	VAEIRDKVKNHATYYA (SEQ ID NO:889)	RLGVFDY (SEQ ID NO:908)
7F8	FSFNTYAMN (SEQ ID NO:872)	IARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:890) NO:69)	VRHGDGNLWYIDV (SEQ ID NO:909)
8F8	YTVSRYWMH (SEQ ID NO:873)	IGRIDPNSGGTKYN (SEQ ID NO:891)	VLTGTDFDY (SEQ ID NO:90)
1H7	FSFNTYAMN (SEQ ID NO:872)	IARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:890)	VRHGDGNLWYIDV (SEQ ID NO:909)
2H8	FSFNTYAMN (SEQ ID NO:872)	IARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:890)	VRHGDGNLWYIDV (SEQ ID NO:909)
3A2	YPFSNFWIT (SEQ ID NO:874)	IGDIYPGSDNSNYN (SEQ ID NO:892)	AREAYYTNPGFAY (SEQ ID NO:911)
3A7	FTFSDAWMG (SEQ ID NO:871)	VAEIRDKVKNHATYYA (SEQ ID NO:889)	RLGVFDY (SEQ ID NO:908)
3B10	LTSNTYTQT (SEQ ID NO:875)	ESVIRSKSNNFSTLYA (SEQ ID NO:893)	VRHKSNRYPGVY (SEQ ID NO:912)
4F11	YPFSNFWIT (SEQ ID NO:874)	IGDIYPGSDNSNYN (SEQ ID NO:892)	AREAYYTNPGFAY (SEQ ID NO:911)
6H6	FTFSDAWMD (SEQ ID NO:876)	VAEIRNKVNNHATYYA (SEQ ID NO:894)	TSLYDGYYLRFAY (SEQ ID NO:913)
7A9	FTFNTYSMN (SEQ ID NO:877)	VAHIKTKZNNFATFYA (SEQ ID NO:895)	VZHZSNNYPFAY (SEQ ID NO:914)

7B3	YTFTTYWIH (SEQ ID NO:878)	IGRNDPNSGGSNYN (SEQ ID NO:896)	VRTNWDGDF (SEQ ID NO:915)
8A1	YAFSNYWMS (SEQ ID NO:879)	IGQIYPGDGDTKYN (SEQ ID NO:897)	SREKGADYYGSTYSAWFSY (SEQ ID NO:916)
9F5	YAFSSSWMN (SEQ ID NO:880)	IGRIYPGDGDTNYN (SEQ ID NO:898)	ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:917)
9F5a	YAFSSSWMN (SEQ ID NO:880)	RIYPGDGDTNYNGEFRV (SEQ ID NO:888)	ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO:917)
9G1	YIFTTYWIH (SEQ ID NO:881)	IGRIDPNNGDTNYN (SEQ ID NO:899)	VMTGTDFDY (SEQ ID NO:918)
9G3	FNFNTYAMK (SEQ ID NO:882)	IARIRSNSNDYATNYS (SEQ ID NO:900)	VGHKINNYPFAH (SEQ ID NO:919)
10A9	YPFSNFWIT (SEQ ID NO:874)	IGDIYPGSDNRNFN (SEQ ID NO:901)	AREAYYTNPGFAY (SEQ ID NO:911)
11A8	FNFNTYAMN (SEQ ID NO:883)	VARIRSKSNNYATYYA (SEQ ID NO:902)	VRHYSNYGWGFAY (SEQ ID NO:920)
12D9	YTFSDYYIH (SEQ ID NO:884)	IGYIYPNNGDNGYN (SEQ ID NO:903)	ARRGYYGGSYDY (SEQ ID NO:921)
12F9	FRFNTYAMT (SEQ ID NO:885)	EGVIRRKSSNFATLYA (SEQ ID NO:904)	VRHKSNKYPFVY (SEQ ID NO:922)
10C1	FTFSDAWMD (SEQ ID NO:876)	VAEIRNKINNHATYYA(SEQ ID NO:1405)	TSLYDGSYLRFAY (SEQ ID NO:1408)
7E9	YTFTEYTMH (SEQ ID NO:869)	IGGINPNNGGTSYK (SEQ ID NO:1406)	ARGGSHYYAMDY (SEQ ID NO:906)
8C3	YSFTGYYMH (SEQ ID NO:1404)	IGRVNPNNGGTSYN (SEQ ID NO:1407)	VLTGGYFDY (SEQ ID NO:1409)
1B4	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
6H2	SAFSLTNYAVH (SEQ ID NO:1524)	LGVIWSGGSTAFN (SEQ ID NO:1527)	ATHYYRSTYAFSY (SEQ ID NO:1530)
7B11v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
7B11v2	SGYTFTDFYMN (SEQ ID NO:1567)	IGDINPNNGHTTYN (SEQ ID NO:1575)	AREPYSYGSSPWYFLV (SEQ ID NO:1583)
18D8	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
18E4v1	SRFTFSSYAVS (SEQ ID NO:1525)	VATISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1528)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)

18E4v2	SGYTFTAYWMH (SEQ ID NO:1568)	IGRTHPSDSDTNYN (SEQ ID NO:1576)	ATYSNYVTGAMDS (SEQ ID NO:1584)
29F6v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
29F6v2	SGFNIKNTYIH (SEQ ID NO:1569)	IGRIDPAIGNTNYA (SEQ ID NO:1577)	VSPGMDY (SEQ ID NO:1585)
40D5v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
40D5v2	SGYTFTNYWIH (SEQ ID NO:1570)	IGRIHPSDSDINYN (SEQ ID NO:1578)	VKTGTSFAS (SEQ ID NO:1586)
43B9	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
44A8	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
44B4v1	SRFTFSSYAMS (SEQ ID NO:1523)	VAAISGGGRYTYYP (SEQ ID NO:1526)	ARHYDGYLDY (SEQ ID NO:1529)
44B4v2	SGYTFTSATMH (SEQ ID NO:1571)	IGYINPNSGYSKYN (SEQ ID NO:1579)	ARWGIDGNYGGGFFDV (SEQ ID NO:1587)
45D6	YSFTDYNIH (SEQ ID NO:1572)	IGYINPNSDNTRYI (SEQ ID NO:1580)	TRGFSNLGAMDY (SEQ ID NO:1588)
29F7	FTLSNYWMN (SEQ ID NO:1573)	VAQIRLKSDNYATHYA (SEQ ID NO:1581	TGAGGNHENY (SEQ ID NO:1589)
32G1	YTFTDYNIH (SEQ ID NO:1574)	IGYINPNNGGTTYN (SEQ ID NO:1582	ATTYVSFSY (SEQ ID NO:1590)

Таблица 7D: Консенсусные последовательности HVR тяжелой цепи согласно EU или Kabat

	HVR H1	**HVR H2**
Консенсусная 1	YX1X2X3XYXXH X1 представляет собой T или S X2 представляет собой F или V X3 представляет собой T или S (SEQ ID NO: 1649)	IGXXXPX1X2X3X4X5XYX6 X1 представляет собой N или E X2 представляет собой N, S или T X3 представляет собой G или D X4 представляет собой G, D или N X5 представляет собой T, S или N X6 представляет собой N, S, K или I (SEQ ID NO: 1656)
Консенсусная 2	YTFTXYXXH (SEQ ID NO: 1650)	IGXXXPNNGGTXYN (SEQ ID NO: 1657)
Консенсусная 3	FTFSDAWMX1 X1 представляет собой D или G	VAEIRX1KX2X3NHATYYA X1 представляет собой N или D

	(SEQ ID NO: 1651)	X2 представляет собой V или I X3 представляет собой N или K (SEQ ID NO: 1658)
Консенсусная 4	FXX1X2X3YX4MX5 X1 представляет собой F или L X2 представляет собой N или S X3 представляет собой T или N X4 представляет собой A, S или W X5 представляет собой N, K или T (SEQ ID NO: 1652)	XX1XIX2X3X4X5X6X7X8ATXYX9 X1 представляет собой A или G X2 представляет собой R или K X3 представляет собой S, T, R или L X4 представляет собой K или N X5 представляет собой S, E или Q X6 представляет собой N, S или D X7 представляет собой N или D X8 представляет собой Y или F X9 представляет собой A или S (SEQ ID NO: 1659)
Консенсусная 5	FXFNTYAMN (SEQ ID NO: 1653)	XAXIRSKSNNYATXYA (SEQ ID NO: 1660)
Консенсусная 6	YXFX1X2XWX3X Xi представляет собой S или T X2 представляет собой N, S или T X3 представляет собой I или M (SEQ ID NO: 1654)	IGXIX1PX2XX3X4X5X6X7N X1 представляет собой Y или D X2 представляет собой G или N X3 представляет собой G или D X4 представляет собой N или D X5 представляет собой T, R или S X6 представляет собой N или K X7 представляет собой Y или F (SEQ ID NO: 1661)
Консенсусная 7	YXFSNXWIX (SEQ ID NO: 1655)	IGXIYPGXGDTNYN (SEQ ID NO: 1662)

Таблица 7E: Каркасные последовательности легкой цепи согласно EU или Kabat

Идентификатор антитела	**VL FR1**	**VL FR2**	**VL FR3**	**VL FR4**
4D11	DIZVTQSPASLS**A** SVGETVTITC (SEQ ID NO:923)	WYQLKQGKSP QLLVY (SEQ ID NO:940)	GVPSRFSGSGSGTQFS LRINSLQPEDFGSYYC (SEQ ID NO:950)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
78C5	DIZVTQSPASLSA SVGETVTITC (SEQ ID NO:923)	WYQLKQGKSP QLLVY (SEQ ID NO:940)	GVPSRFSGSGSGTQFS LRINSLQPEDFGSYYC (SEQ ID NO:950)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)

6G12	TMSQSPSSLAVS VGEKVTMSC (SEQ ID NO:924)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVKAEDLAVYYC (SEQ ID NO:951)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
8F11	DVZMTQTPLTLS VTIGQPASISC (SEQ ID NO:925)	WLLQRPGQSP KRLIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGTDFT LKISRLEADDLGIYYC (SEQ ID NO:952)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
8E10	DVZMTQTPLTLS VTIGQPASISC (SEQ ID NO:925)	WLLQRPGQSP KRLIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFTGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYC (SEQ ID NO:953)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
7E5	DVZMTQTPLTLS VTIGQPASISC (SEQ ID NO:925)	WLLQRPGQSP KRLIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGTDFT LKISRLEADDLGIYYC (SEQ ID NO:952)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
7E5v2	DVVMTQTPLTLS VTIGQPASISC (SEQ ID NO:931)	WLLQRPGQSP KRLIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGTDFT LKISRLEADDLGIYYC (SEQ ID NO:952)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
7F8	VLTQSPALMSAS PGEKVTMTC (SEQ ID NO:926)	WYQQKPRSSP KPWIY (SEQ ID NO:943)	GVPARFSGSGSGTSYS LTINNMEAEDAATYY C (SEQ ID NO:954)	FGGGTKLVIK (SEQ ID NO:970)
8F8	DVZMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:927)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
1H7	VLTQSPAIMZASP GEKVTMTC (SEQ ID NO:928)	WYQQKPRSSP KPWIY (SEQ ID NO:943)	GVPARFSGSGSGTSYS LTISSMEAEDAATYYC (SEQ ID NO:956)	FGGGTKLVIK (SEQ ID NO:970)
2H8	NVLTQSPALMSA SPGEKVTMTC (SEQ ID NO:929)	WYQQKPRSSP KPWIY (SEQ ID NO:943)	GVPARFSGSGSGTSYS LTISSMEAEDAATYYC (SEQ ID NO:956)	FGGGTKLVIK (SEQ ID NO:970)
3A2	DVVMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:930)	WYLRKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:945)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYC (SEQ ID NO:957)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:971)
3A7	DVVMTQTPLTLS VTIGQPASISC (SEQ ID NO:931)	WLLQRPGQSP KRLIY (SEQ ID NO:942)	GVPDRFAGSGSGTDFT ZKISRLEADDLGIYYC (SEQ ID NO:958)	FGGGTKLEM K (SEQ ID NO:972)
3B10	ITMSQSPSSLAVS VGEKVTMSC (SEQ ID NO:932)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVKAEDLAVYCC (SEQ ID NO:959)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
4F11	DVZMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:927)	WYLRKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:945)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEGEDLGVYYC (SEQ ID NO:960)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:971)

6H6	QTQSPSSLAVSA GEKVTLSC (SEQ ID NO:1410)	WYQQKPGQSP KLLIS (SEQ ID NO:1413)	GVPDRFTGSGFGTDFT LTISSVQGEDLAVYYC (SEQ ID NO:1414)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
7A9	QMSQSPACLZAZ VGESVTITC (SEQ ID NO:933)	WYQQKQGKS PKLVVY (SEQ ID NO:946)	GVPSRFSGRGSGTQFF LKINSZQREDFGSYYC (SEQ ID NO:961)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
8A1	DIQMTQSPASLSV SVGETVTITC (SEQ ID NO:934)	WYQQKQGKS PQLLVY (SEQ ID NO:947)	GVPSRFSASGSATQFS LKINSLQSADFGSYYC (SEQ ID NO:962)	FGGGTKLEM N (SEQ ID NO:974)
9F5	DVZMTQNPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:935)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEADDLGVYLC (SEQ ID NO:963)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
9F5v2	DVVMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:930)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEADDLGVYFC (SEQ ID NO:848)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
9G1	DVLMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:936)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LRISGVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:964)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
9G3	NVLTQSPALIWAZPG EKVTMTC (SEQ ID NO:937)	WXXXKPRSSP KPGIY (SEQ ID NO:948)	GVPGRFSGSGSGTYXSF KISSMEGKMGPLIIFC (SEQ ID NO:965)	FGGGTKLEM K (SEQ ID NO:975)
10A9	DVVMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:930)	WYLRKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:945)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYC (SEQ ID NO:957)	FGGGTELEIK (SEQ ID NO:971)
11A8	DIZMTQSPSSLTV TAGEKVTMSC (SEQ ID NO:938)	WYQQKPGQPZ KLLIY (SEQ ID NO:949)	GVRDRFTGSGZGTDFT LTISSVQGEDLAIYYC (SEQ ID NO:966)	FGGGTKLEM K (SEQ ID NO:972)
12D9	TQSPSSLAVSVGE KVTMTC (SEQ ID NO:939)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISTVKAEDLAVYYC (SEQ ID NO:967)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
12F9	TMSQSPSSLAVS VGEKVTMSC (SEQ ID NO:924)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVKAEDLAVYCC (SEQ ID NO:959)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
10C1	QTQVFLSLLLWVSGT CGNIMLTQSPSSLAVS AGEKVTLSC (SEQ ID NO:1411)	WYQQKPGQSP KLLIS (SEQ ID NO:1413)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTINSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1415)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
7E9	DIVMSQSPSSLAV SVGEKVTMSC (SEQ	WYQQKPGQSP KLLI (SEQ ID	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVKAEDLAVYYC	FGAGTKLEL K (SEQ ID

	ID NO:1412)	NO:941)	(SEQ ID NO:951)	NO:969)
8C3	DVVMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:930)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:955)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
IB4v1	DIVMTQSHKFMS TSVGDRVSITCK A (SEQ ID NO:1531)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGFGTDFT FTISSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1535)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
IB4v2	ZVVZTQTPLSLPV SLGDQASFSCRS (SEQ ID NO:1591)	WFLQKPGQSP KLLIF (SEQ ID NO:1597)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
6H2	DVLMTQTPLSLP VSLGDQASISCRS (SEQ ID NO:1532)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYC (SEQ ID NO:957)	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO:973)
7B11	DIVMTQSHKFMS TSVGDRVSITCK A (SEQ ID NO:1531)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDYT LTISSVQAEDLALYYC (SEQ ID NO:1536)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18D8	DIVMTQSHKFMS TSIGARVSITCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGFGTDFT FTISSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1535)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18E4v1	DIVMTQSPKSMS MSVGERVTLTCKA (SEQ ID NO:1534)	WYQQKPEQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSATDFT LTISSVQAEDLADYHC (SEQ ID NO:1537)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18E4v2	NIVMTQSPKSMS MSVGERVTLTCK A (SEQ ID NO:1592)	WYQQKPEQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSATDFT LTISSVQAEDLADYHC (SEQ ID NO:1537)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
18E4v3	DVVMTQTPLSLP VSLGDQASISCRS (SEQ ID NO:1593)	WYLQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LRISRVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:1601)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
29F6v1	DIVMTQSHKFMS TSIGARVSITCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSP KLLIY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFTF TISSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
29F6v2	DVVMTQTPLSLPVSL GDQASISCRS (SEQ ID NO:1593)	WYLQKPGQSP KLI JY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
40D5	DIVMTQSHKFMS TSIGARVSITCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSP KLI JY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFTF TISSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
43B9	DIVMTQSHKFMS TSIGARVSITCKA	WYQQKPGQSP KLI JY (SEQ ID	GVPDRFTGSGSGTDFTF TISSVQAEDLAVYYC	FGGGTKLEIK (SEQ ID

	(SEQ ID NO:1533)	NO:941)	(SEQ ID NO:1538)	NO:968)
44A8v1	DIVMTQSHKFM S TSVGDRVSITCK A (SEQ ID NO:1531)	WYQQKPGQSP KLI JY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFTF TISSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44A8v2	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRA (SEQ ID NO:1594)	WYQQKPGQPP KLI JY (SEQ ID NO:1598)	GVPARFSGSGSGTDFSL NIHPVEEDDIAMYFC (SEQ ID NO:1602)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44B4v1	DIVMTQSHKFMS TSIGARVSITCKA (SEQ ID NO:1533)	WYQQKPGQSP KLI JY (SEQ ID NO:941)	GVPDRFTGSGSGTDFTF TISSVQAEDLAVYYC (SEQ ID NO:1538)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
44B4v2	DIQMTQFPASLAAXV GESVTITCRA (SEQ ID NO:1595)	WYQQKQGKS PQL LIY (SEQ ID NO:1599)	GVPSRFSGSGSGTQYSM KINSMQPEDTAIYFC (SEQ ID NO:1603)	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:968)
29F7	ILLTQSPAILSVSP GERVSFSC (SEQ ID NO:1596)	WYQQRTNGSP RLI J K (SEQ ID NO:1600)	GIPSRFSGSGSGTDFTLN INSVESEDIADYYC (SEQ ID NO:1604)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)
32G1	DVVMTQTPLSLP VSLGDQASISC (SEQ ID NO:930)	WYLQKPGQSP KLI JY (SEQ ID NO:944)	GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYFC (SEQ ID NO:955)	FGAGTKLEL K (SEQ ID NO:969)

Таблица 7F: Каркасные последовательности тяжелой цепи согласно EU или Kabat

Ab ID	**VH FR1**	**VH FR2**	**VH FR3**	**VH FR4**
44D11	EVKLVESGGGLV KPGGSLKLSCAAS G (SEQ ID NO:976)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSVQGRFTFSRDNA RNILYLQMSSLRSED TAMYYC (SEQ ID NO:1008)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)
78C5	EVKLVESGGGLV KPGGSLKLSCAAS G (SEQ ID NO:976)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSVQGRFTFSRDNA RNILYLQMSSLRSED TAMYYC (SEQ ID NO:1008)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)
6G12	EVQLQQSGPELV KPGTSVKISCKTS G (SEQ ID NO:977)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGKASLTVDKS SSTAYMELHSLASD DSAVYYC (SEQ ID NO:1009)	WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:1030)
8E10	QVQLQQSGAELV RPGASVTLSCKAS G (SEQ ID NO:978)	WVKQTPVHGLE W (SEQ ID NO:997)	QKFKGKAILTADK SSS TAYMELRSLTSEDS AV YYC (SEQ ID NO:1010)	WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:1030)

7E5	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASG (SEQ ID NO:979)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSKSTVYLQMNTLRADDTGIYC (SEQ ID NO:1011)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
7F8	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:980)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRITCSRDDSENMFYLQLSSLKTEDTAMYYC (SEQ ID NO:1012)	WGTGTTVTVST (SEQ ID NO:1032)
8F8	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASG (SEQ ID NO:981)	WVKQRPGRGLEW (SEQ ID NO:1000)	EKFKTKATLTVDKPSSTAYMQVSSLTSEDSAV YYC (SEQ ID NO:1013)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
IH7	ZVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:982)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTCSRDDSENMFYLQLSSLKTEDTAIYYC (SEQ ID NO:1014)	WGTGTTVTVSS (SEQ ID NO:1033)
2HS	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:980)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTCSRDDSENMFYLQLSSLKTEDTAMYYC (SEQ ID NO:1015)	WGTGTTVTVSS (SEQ ID NO:1033)
3A2	QVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKTSG (SEQ ID NO:983)	WVKQRPGQGLVW (SEQ ID NO:1001)	EKFKTKATLT VDTSSS TAYMHLSSLTSEDSAV YFC (SEQ ID NO:1016)	WGQGTLVTVST (SEQ ID NO:1034)
3A7	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASG (SEQ ID NO:979)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSKST VYLQMNTLRADDTGI YYC (SEQ ID NO:1011)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
3B10	EVQLVZZGRGZSQ GKGSXZZGRAZRC (SEQ ID NO:984)	GVPQGPGKGREW (SEQ ID NO:1002)	DSVKDRFTZSRDDSES LFYZQMSZZKZEDTA MYYZ (SEQ ID NO:1017)	WGQGTIVTVS (SEQ ID NO:1035)
4F11	QVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKTSG (SEQ ID NO:983)	WVKQRPGQGLVW (SEQ ID NO:1001)	EKFKTKATLT VDTSSS TAYMHLSSLTSEDSAV YFC (SEQ ID NO:1016)	WGQGTLVTVST (SEQ ID NO:1034)
6H6	EVKLEESGGGLV	WVRQSPEKGLEW	ESVKGRFTISRDDSK	WGQGTLVTVSA

	QPGGSMKLSCTASG (SEQ ID NO:985)	(SEQ ID NO:998)	ST VYLQMNSLRTEDTGIY YC (SEQ ID NO:1018)	(SEQ ID NO:1029)
7A9	LSCAASG (SEQ ID NO:986)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTISRDDSES MLYLQMZNLKTEDTA MYYC (SEQ ID NO:1019)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)
7B3	QVQLQQSGAVLV] PGASVKLSCKASG (SEQ ID NO:987)	WVKQRPGRGPEW (SEQ ID NO:1003)	EKFRNKAILTVDKPSSTAYMQLNSLTSEDZAVYYC (SEQ ID NO:1020)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
8A1	EVQLQQSGAELVK PGASVKISCKASG (SEQ ID NO:988)	WVKQRPGKGLEW (SEQ ID NO:1004)	GKFEGKATLT ADKSSS TAYMQLSSLTSEDSAV YFC (SEQ ID NO:1021)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)
9F5	QVQLQQSGPELVK PGASLKISCKASG (SEQ ID NO:989)	WVKQRPGKGLEW (SEQ ID NO:1004)	GEFRVRATLTADTSST TAYMQLSSLTSEDSAV YFC (SEQ ID NO:1022)	WGQGASVTVSS (SEQ ID NO:1036)
9G1	QVQLQQSGAELVIC PGASVKLSCKASG (SEQ ID NO:981)	WVKQRPGRGPEW (SEQ ID NO:1003)	EKFKTKATLTVDKPSS TADMQLSSLTSEDSAV YYC (SEQ ID NO:1023)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
9G3	EVQLVESGGGLVC)PKGSLKLSCAAFG (SEQ ID NO:990)	WVRQTPGKGLEW (SEQ ID NO:1005)	DSVKDRFTISRDDSESI VYVQMNNLKTEDTG MYSC (SEQ ID NO:1024)	WGRGTLV (SEQ ID NO:1037)
10A9	QVQLQQSGAEVVKPGASVKMSCKTSG (SEQ ID NO:991)	WVKQRPGQGLVW (SEQ ID NO:1001)	ERFKTKATLT VDTSSS TAYMHLSSLTSEDSAV YFC (SEQ ID NO:1025)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)
11A8	EVQLVESGGRLVQPKGSLKLSCAASG (SEQ ID NO:992)	WVRQAPGKGLEW (SEQ ID NO:999)	DSVKDRFTISRDDSES MLYLQMNNLKTEDTA MYYC (SEQ ID NO:1026)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)

12D9	QVQLQQYGPELVKPGASVKMSCKVSG (SEQ ID NO:993)	WMKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:1006)	QEFKGKATLT VDKSSS TAYMELRSLTFED SAV YZC (SEQ ID NO:1027)	WGQGT (SEQ ID NO:1038)
12F9	WRIGQGKGSLKLARAARG (SEQ ID NO:994)	RVRQGPGKGREW (SEQ ID NO:1007)	DSVKDRFRASRDDSES MLYVQMSNWKQEDT AMYYG (SEQ ID NO:1028)	WGQGTLVTVS (SEQ ID NO:1029)
iOCi	GVQSEVKFEESGG GLVQPGGSMKLSC TASG (SEQ ID NO:1416)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSKSS VSLQMNSLRTEDTGIY YC (SEQ ID NO:1419)	WGQGTLVTVS (SEQ ID NO:1029)
7E9	QVQLQQSGPELVK PGASVKISCKTSG (SEQ ID NO:1417)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGK ATLTVDRSSS TAYMELRSLTSEDSAV YYC (SEQ ID NO:1420)	WGQGTSVTVS (SEQ ID NO:1030)
SC3	QVQLQQSGPDLVIPGASVKISCKASG (SEQ ID NO:1418)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGK AILTVDKSSS TAYMELRSLTSEDSAV YYC (SEQ ID NO:1421)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
1B4	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNAKNFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
6H2	QVQLQESGPGLVC PSQSLSIICTV (SEC ID NO:1540)	WIRQSPGKGLEW (SEQ ID NO:1541)	AAFISRLNISKDNSKSQ VFFKMNSLQSDDTAIY YC (SEQ ID NO:1543)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)
7B11v1	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNAKNFLYLQMSSLRSEDTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
7B11v2	EVQZQQSGPELVK GASVKISCKA (SEQ ID NO:1605)	WVKQSLGKSLEW (SEQ ID NO:1613)	QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTXEESAVYYC (SEQ ID NO:1618)	RGTGTTVTV (SEQ ID NO:1626)
18D8	EVQLVESGGGLV	WVRQTPEKRLEW	DSMKGRFTISRDNA	WGQGTTLTVSS

	KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	(SEQ ID NO:995)	KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	(SEQ ID NO:1031)
18E4v1	EVQLVESGGGLV KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
18E4v2	QVQLQQPGAELVI CPGASVKVSCKA (SEQ ID NO:1606)	WVKEKPGQGLE W (SEQ ID NO:1614)	HNFKGKATLTVDKS SSTAYMQLNSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1619)	WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:1030)
29F6v1	EVQLVESGGGLV KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
29F6v2	QVQLQQSVAELVI PGASVKLSCTA (SEQ ID NO:1607)	WVKQRPEQGLEW (SEQ ID NO:1615)	PKFQATATIT VATS SNS AYLQLSSLASEDTAI Y YC (SEQ ID NO:1620)	WGHGTSVTVSS (SEQ ID NO:1627)
40D5v1	EVQLVESGGGLV KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
40D5v2	QVQLQQSGAELVI C PGASVKVSCKA (SEQ ID NO:1608)	WVKQRPGQGLE W (SEQ ID NO:1616)	QKFKGKATLTVDKS SSTAYMQILSSLTSE DSAVYYC (SEQ ID NO:1621)	WSQGTLVTVS (SEQ ID NO:1628)
43B9	EVQLVESGGGLV KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
44A8	EVQLVESGGGLV KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
44B4v1	EVQLVESGGGLV KPGGSLKLSCEA (SEQ ID NO:1539)	WVRQTPEKRLEW (SEQ ID NO:995)	DSMKGRFTISRDNA KNFLYLQMSSLRSE DTAMYYC (SEQ ID NO:1542)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)

44B4v2	XXXXXQSGTELAIPGASVKMPCKA (SEQ ID NO:1609)	WVKQRPGQGLEW (SEQ ID NO:1616)	QKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEESAVYYC (SEQ ID NO:1622)	WGTGTTVTVSS (SEQ ID NO:1033)
45D6	QVQLQQSGRELVICPGASVKMSCMSSG (SEQ ID NO:1610)	WVIQSHGESLEW (SEQ ID NO:1617)	QKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC (SEQ ID NO:1623)	WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:1030)
29F7	QVKLEESGGGLVCPGGSMKLSCVASG (SEQ ID NO:1611)	WVRQSPEKGLEW (SEQ ID NO:998)	ESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAVDTGIYYC (SEQ ID NO:1624)	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:1031)
32G1	QVQLQQSGPELVGPGASVQMSCEASG (SEQ ID NO:1612)	WVKQSHGKSLEW (SEQ ID NO:996)	QKFKGKATLTVNKSSSTAYIELRSLTSEDSAV YHC (SEQ ID NO:1625)	WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:1029)

Таблица 7G: Гуманизированные последовательности вариабельной области легкой цепи

Вариант антитела	Гуманизированные последовательности
Антитело 4D11	Антитело 4D11
4D11V3-15	EIVMTQSPATLSCSPGLRATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLIYNSKTFAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1040)
4D11V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYNSKTFAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1041)
4D11V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLIYNSKTFA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1042)
4D11V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYNSKTF AEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1043)
4D11V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYNSKTF

	AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1044)
4D11V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYN SKTF AEGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQHHYGTPPWTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1045)
4D11V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLIYN SKTFA EGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHHYGTPPWTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1046)
4D11V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRASENIYSFLAWYLQKPGQSPQLLIYN SKTFA EGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1047)
4D11V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENIYSFLAWFQQRPGQSPRRLIYN SKTF AEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGTPPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1048)
4D11V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASENIYSFLAWYQQKPGQPPKLLIY NSKTF AEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHHYGTPPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1049)
Антитело 7C5	Антитело 7C5
7C5V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLIY NSKTF AEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1040)
7C5V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYN SKTF AEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1041)
7C5V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLIYN SKTFA EGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPPWTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1042)
7C5V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYN SKTF AEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1043)
7C5V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYN

	SKTF AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1044)
7C5V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYN SKTF AEGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQHHYGTPPWTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1045)
7C5V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASENIYSFLAWYQQKPGQAPRLLIYN SKTFA EGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHHYGTPPWTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1046)
7C5V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRASENIYSFLAWYLQKPGQSPQLLIYN SKTFA EGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGTPPWTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1047)
7C5V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENIYSFLAWFQQRPGQSPRRLIYN SKTF AEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGTPPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1048)
7C5V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASENIYSFLAWYQQKPGQPPKLLIY NSKTF AEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHHYGTPPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1049)
Антитело 6G12	Антитело 6G12
6G12V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQP PKLL IYWAFTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPLT FGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1051)
6G12V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWFQQRPGQS PRRLI YWAFTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPLT FGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1052)
6G12V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYLQKPGQSP QLLI YWAFTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPLT FGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1053)
6G12V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKAP KLLI YWAFTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1054)

6G12V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKAPKLL IYWAFTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1055)
6G12V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQAPRLLI YWAFTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1056)
6G12V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKAPKLLI YWAFTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1057)
6G12V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKAPKLLI YWAFTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1058)
6G12V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQAPRLLI YWAFTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1059)
6G12V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQAPRLLI YWAFTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1060)
Антитело 8F11	Антитело 8F11
8F11V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWFQQRPGQSPRRLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1062)
8F11V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWYLQKPGQSPQLLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1063)
8F11V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQPPKLLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCMQGTHFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1064)
8F11V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAPKLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCMQGTHFPLTFG

	QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1065)
8F11V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAPK LLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1066)
8F11V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1067)
8F11V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCMQGTHFPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1068)
8F11V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAP RLLIY LVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCMQGTHFPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1069)
8F11V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAPR LLIY LVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQGTHFPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1070)
8F11V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAPR LLIY LVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1071)
Антитело 8E10	Антитело 8E10
8E10V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSP RRLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1073)
8E10V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWYLQKPGQSPQ LLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1074)
8E10V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGQPP KLLI YLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCWQGTHFPYT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1075)
8E10V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGKAP KLLIY

	LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCWQGTHFPYTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1076)
8E10V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGKAP KLLI YLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCWQGTHFPYTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1077)
8E10V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGKAP KLLI YLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCWQGTHFPYTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1078)
8E10V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGKAP KLLI YLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCWQGTHFPYTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1079)
8E10V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGQAP RLLIY LVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCWQGTHFPYTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1080)
8E10V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGQAP RLLI YLVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCWQGTHFPYTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1081)
8E10V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSDGKTYLNWYQQKPGQAP RLLIY LVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCWQGTHFPYTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1082)
Антитело 7E5	Антитело 7E5
7E5V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWFQQRPGQSPR RLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1062)
7E5V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWYLQKPGQSPQ LLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1063)
7E5V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQPP KLLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCMQGTHFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1064)
7E5V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP

	KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1065)
7E5V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1066)
7E5V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1067)
7E5V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCMQGTHFP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1068)
7E5V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAP RLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCMQGTHFP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 1069)
7E5V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAPR LLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQGTHFPL TFGQGTK EIK (SEQ ID NO : 1070)
7E5V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAPR LLIY LVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1071)
Антитело 7F8	Антитело 7F8
7F8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO : 1084)
7F8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO : 1085)
7F8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO : 1086)
7F8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILA SGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE

	IK (SEQ ID NO : 1087)
7F8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILAS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO : 1088)
7F8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO : 1089)
7F8V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILAS GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO : 1090)
7F8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCSASSSVSYMYWYLQKPGQSPQLLIYLT SILAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPYTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 1091)
7F8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCSASSSVSYMYWFQQRPGQSPRRLIYLT SILAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPYTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 1092)
7F8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASSSVSYMYWYQQKPGQPPKLLIYL TSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSFNPYTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 1093)
Антитело 8F8	Антитело 8F8
8F8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTH VPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 1095)
8F8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 1096)
8F8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTHV PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 1097)
8F8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSQSTHVP LTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO : 1098)
8F8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP

	KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTHVP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 1099)
8F8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQSTHVP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 1100)
8F8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQ APRLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSQSTH VPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1101)
8F8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSQSTHVP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1102)
8F8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTHVP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1103)
8F8V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQSTHVP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1104)
Антитело 1H7	Антитело 1H7
1H7V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1085)
1H7V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK(SEQ ID NO: 1084)
1H7V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1086)
1H7V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1088)
1H7V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILASGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1087)
1H7V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSFNPYTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1089)
1H7V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQ

	GTKVEIK (SEQ ID NO: 1090)
1H7V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCSASSSVSYMYWYLQKPGQSPQLLIYLTS ILASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPYTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1091)
1H7V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCSASSSVSYMYWFQQRPGQSPRRLIYLT SILASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1092)
1H7V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASSSVSYMYWYQQKPGQPPKLLIYL TSILASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1093)
Антитело 2H8	Антитело 2H8
2H8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1084)
2H8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1085)
2H8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1086)
2H8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILA SGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQGTKVE IK (SEQ ID NO: 1087)
2H8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1088)
2H8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYL TSILA SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWSFNPYTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1089)
2H8V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYL TSILASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSFNPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1090)
2H8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCSASSSVSYMYWYLQKPGQSPQLLIYLT SILAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPYTFGQGTKV

	EIK (SEQ ID NO: 1091)
2H8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCSASSSVSYMYWFQQRPGQSPRRLIYLT SILAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQWSFNPYTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO: 1092)
2H8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSASSSVSYMYWYQQKPGQPPKLLIYL TSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSFNPYTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO: 1093)
Антитело 3A2	Антитело 3A2
3A2 V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWFQQRPGQSPR RLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHV PYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1108)
3A2 V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQL LIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1109)
3A2 V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQPPK LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1110)
3A2 V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPR LLIYK VSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCFQGSHVPYTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1111)
3A2 I-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1112)
3A2 I-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1113)
3A2 VI -39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1114)
3A2 V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPR LLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1115)
3A2 VI -5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1116)

3A2 V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPR LLIYK VSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGSHVPYTFGQ GTKV EIK (SEQ ID NO: 1117)
Антитело 3A7	Антитело 3A7
3A7 V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWFQQRPGQSPR RLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1062)
3A7 V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSNGKTFLSWYLQKPGQSPQ LLIYL VSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1063)
3A7 V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQPP KLLIY LVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCMQGTHFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1064)
3A7 VI -39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1067)
3A7 I-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAPK LLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1066)
3A7 I-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIY LVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1065)
3A7 VI -33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGKAP KLLIYLVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCMQGTHFP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1068)
3A7 V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAP RLLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCMQGTHFP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1069)
3A7 V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAPR LLIYLVSKLDSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQGTHFPL TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1070)
3A7 V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSNGKTFLSWYQQKPGQAPR LLIY

	LVSKLDSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCMQGTHFPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1071)
Антитело 3B10	Антитело 3B10
3B10V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYS YPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1120)
3B10V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYLQKPGQSP QLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYS YPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1121)
3B10V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWFQQRPGQS PRRLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYY SYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1122)
3B10V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYSY PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1123)
3B10V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKAP KLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1124)
3B10V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQA PRLLI YWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSYPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1125)
3B10V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSY PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1126)
3B10V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYSYP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1127)
3B10V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYSYPLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1128)
3B10V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1129)
Антитело 4F11	Антитело 4F11
4F11V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWFQQRPGQSPR RLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1108)

4F11V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1109)
4F11V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQPP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCFQGSH VPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1110)
4F11V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPR LLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1111)
4F11V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1115)
4F11V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1113)
4F11V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHV PYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1114)
4F11V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1112)
4F11V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSHV PYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1116)
4F11V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPR LLIYK VSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGSHVPYTFGQ GTKV EIK (SEQ ID NO: 1117)
Антитело 6H6	Антитело 6H6
6H6V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQ PPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLSSLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1500)
6H6V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYLQKPGQS PQLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQYLSSLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1501)
6H6V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWFQQRPGQ SPRRLI

	YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQYLSSLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1502)
6H6V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGK APKLL IYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCHQYLSSLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1503)
6H6V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGKA PKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQYLSSLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1504)
6H6V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQ APRLLI YWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCHQYLSSLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1505)
6H6V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGK APKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHQYLSSLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1506)
6H6V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQA PRLLI YWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYLSSLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1507)
6H6V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGK APKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQYLSSLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1508)
6H6V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQA PRLLI YWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYLSSLTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1509)
Антитело 7A9	Антитело 7A9
7A9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIY KAKTL AEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1132)
7A9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYK AKTLAEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPFTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1133)
7A9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIY KAKT

	LAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1134)
7A9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIY KAKTLAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPFTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1135)
7A9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIY KAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1136)
7A9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIY KAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQHHYGTPFTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1137)
7A9V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYK AKTLAEGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHHYGTPFTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1138)
7A9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRASENIYSYLAWYLQKPGQSPQLLIYK AKTLAEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGTPFTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1139)
7A9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASENIYSYLAWYQQKPGQPPKLLIY KAKTLAEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHHYGTPFTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1140)
7A9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENIYSYLAWFQQRPGQSPRRLIYK AKTL AEGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHHYGTPFTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1141)
Антитело 8A1	Антитело 8A1
8A1V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSENVYSNLAWYQQKPGQAPRLLIY AATN LADGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCHHFWGTPYTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1143)
8A1V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRTSENVYSNLAWYQQKPGQAPRLLIYA ATNL ADGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHHFWGTPYTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1144)
8A1V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIY AATNL ADGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHHFWGTPYTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1145)
8A1V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIY AATN

	LADGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCHHFWGTPYTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1146)
8A1V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIY AATN LADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHHFWGTPYTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1147)
8A1V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENVYSNLAWYQQKPGKAPKLLIY AATN LADGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHHFWGTPYTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1148)
8A1V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSENVYSNLAWYQQKPGQAPRLLIYA ATNL ADGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHHFWGTPYTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO: 1149)
8A1V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRTSENVYSNLAWYLQKPGQSPQLLIYA ATNL ADGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHHFWGTPYTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1150)
8A1V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRTSENVYSNLAWFQQRPGQSPRRLIY AATNL ADGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHHFWGTPYTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 1151)
8A1V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRTSENVYSNLAWYQQKPGQPPKLLIY AATN LADGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHHFWGTPYTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1152)
Антитело 9F5	Антитело 9F5
9F5V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTR VPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1154)
9F5V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1155)
9F5V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQPP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRV PYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1156)
9F5V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSQSTRVP YTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO: 1157)

9F5V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1158)
9F5V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1159)
9F5V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1160)
9F5V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1161)
9F5V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1162)
9F5V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQSTRVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1163)
9F5-L1	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTR VPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1663)
9F5-L2	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTR VPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 1664)
Антитело 9G1	Антитело 9G1
9G1V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRFSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTR VPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1165)
9G1V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRFSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1166)
9G1V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQPP KLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPPTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1167)
9G1V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSQSTRVP PTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO: 1168)
9G1V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQA

	PRLLI YKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSQSTRVPPTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1169)
9G1V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1170)
9G1V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSQSTRVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1171)
9G1V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLI YKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVPPTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1172)
9G1V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLI YKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQSTRVPPTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1173)
9G1V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRFSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQSTRVP PTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO: 1174)
Антитело 9G3	Антитело 9G3
9G3V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLLIY FTSNLPSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSGEVTQFTFGQ GTKVEIK(SEQ ID NO: 1176)
9G3V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLLIY FTSNLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSGEVTQFTFGQ GTKVEIK(SEQ ID NO: 1177)
9G3V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLLIYF TSNL PSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSGEVTQFTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1178)
9G3V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASSNVNYMSWYQQKPGQAPRLLIY FTSNLPSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSGEVTQFTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 821)
9G3V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASSNVNYMSWYQQKPGKAPKLLIYF TSNL PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSGEVTQFTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1179)
9G3V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASSNVNYMSWYQQKPGQAPRLLIY

	FTSNLPSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSGEVTQFTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1180)
9G3V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASSNVNYMSWYQQKPGQAPRLLIY FTSNLP SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSGEVTQFTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 1181)
9G3V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKASSNVNYMSWYLQKPGQSPQLLIYF TSNLPSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSGEVTQFTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1182)
9G3V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASSNVNYMSWFQQRPGQSPRRLIYF TSNLPSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSGEVTQFTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1183)
9G3V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASSNVNYMSWYQQKPGQPPKLLIYF TSNLPSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSGEVTQFTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 1184)
Антитело 10A9	Антитело 10A9
10A9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWFQQRPGQSPR RLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHV PYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1186)
10A9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQTIIHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1187)
10A9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQPPK LLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1188)
10A9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPRL LIYK VSNRFCGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCFQGSHVPYTFGQG TKV EIK (SEQ ID NO: 1189)
10A9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPR LLIYKVSNRFCGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1190)
10A9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFCGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCFQGSHVP YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1191)
10A9V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGQAPRL LIYK VSNRFCGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCFQGSHVPYTFGQ

	GTKV EIK (SEQ ID NO: 1192)
10A9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFCGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1193)
10A9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFCGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1194)
10A9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQTIIHSNGNTYLEWYQQKPGKAPK LLIYKVSNRFCGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPY TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1195)
Антитело 11A8	Антитело 11A8
11A8V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGQ PPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYGFPL TFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1197)
11A8V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSGNQKKYLTWFQQRPGQS PRRLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQNDYGFPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1198)
11A8V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYLQKPGQSP QLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQNDYGFPL TFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1199)
11A8V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGK APKLL IYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYGFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1200)
11A8V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGQA PRLLI YWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQNDYGFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1201)
11A8V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGQA PRLL IYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQNDYGFPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1202)
11A8V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGK APKLL IYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYGFPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1203)

11A8V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGQAPRLLI YWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1204)
11A8V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGKAPKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1205)
11A8V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQKKYLTWYQQKPGKAPKLL IYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNDYGFPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1206)
Антитело 12D9	Антитело 12D9
12D9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1208)
12D9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYLQKPGQSPQLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1209)
12D9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSGNQKNFLAWFQQRPGQSPRRLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1210)
12D9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGKAPKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1211)
12D9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1212)
12D9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1213)
12D9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1214)
12D9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYSYP

	FTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1215)
12D9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYS YPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1216)
12D9V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSGNQKNFLAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYP FTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1217)
Антитело 12F9	Антитело 12F9
12F9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQ PPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQY YSYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1120)
12F9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYLQKPGQSP QLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPL TFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1121)
12F9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSDQKNYLAWFQQRPGQS PRRLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPL TFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1122)
12F9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSY PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1125)
12F9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYS YPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1123)
12F9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYS YPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1124)
12F9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYSY PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1128)
12F9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYSYP LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1127)
12F9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYS YPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1126)
12F9V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSDQKNYLAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYS

	YPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1129)
Антитело 10C1	Антитело 10C1
10C1V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQ PPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQY LSSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1423)
10C1V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWFQQRPGQS PRRLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQYL SSLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1424)
10C1V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYLQKPGQSP QLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQYLS SLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1425)
10C1V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCHQYLS SLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1427)
10C1V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQYLSS LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1429)
10C1V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSVFYSSNQKNYLAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYLSS LTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1432)
Антитело 7E9	Антитело 7E9
7E9V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYY SYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1434)
7E9V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYLQKPGQSP QLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYS YPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1435)

7E9V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSSNQKNCLAWFQQRPGQS PRRLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYY SYPLTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 1436)
7E9V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYS YPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1437)
7E9V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYYSY PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1438)
7E9V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKA PKLL IYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYSYPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1439)
7E9V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKA PKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYSYPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1440)
7E9V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGKA PKLLI YWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1441)
7E9V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQA PRLLI YWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYYSYPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1442)
7E9V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSSNQKNCLAWYQQKPGQA PRLLI YWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYSYPLTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1443)
Антитело 8C3	Антитело 8C3
8C3V2-30	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTH VPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1445)
8C3V2-28	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTH VPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1446)
8C3V4-1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQP PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTH VPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1447)

8C3V3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCSQSTHVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1448)
8C3V1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCSQSTHV PPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1449)
8C3V1-5	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKA PKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCSQSTH VPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1450)
8C3V1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTHVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1451)
8C3V1-9	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGKAP KLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTHVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1452)
8C3V3-15	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQA PRLLI YKVSNRFSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCSQSTHVPPTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 1453)
8C3V3-20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQKPGQAP RLLIYKVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQSTHVP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1454)

Таблица 7H: Гуманизированные последовательности вариабельной области тяжелой цепи

Вариант антитела	Гуманизированные последовательности
Antibody 4D11	Антитело 4D11
4D11V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKGLEWV ASISR GGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRGYGY YRTP FANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1220)
4D11V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASIS RGGSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1221)
4D11V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASIS RGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)
4D11V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLEW

	VASIS RGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)
4D11V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLE WVASI SRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRG YGYY RTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1223)
4D11V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTLSSYAMSWVRQAPGQGLE WVASI SRGGSTYYPQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1224)
4D11V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLSSYAMSWVRQAPGQGLE WVASI SRGGSTYYPQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRG YGYY RTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1225)
4D11V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTLSSYAMSWVRQMPGKGLE WVASIS RGGSTYYPPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1226)
4D11V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKGLEWV ASISR GGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRGYGY YRTP FANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1227)
4D11V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKGLEW VASISR GGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRGYGY YRTP FANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1228)
Антитело 7C5	Антитело 7C5
7C5V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKGLEWV ASISR GGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRGYGY YRTP FANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1220)
7C5V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLE WVASIS RGGSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1221)
7C5V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLE WVASIS RGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)

7C5V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLE WVASIS RGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1222)
7C5V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYAMSWVRQAPGKGLE WVASI SRGGSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRG YGYY RTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1223)
7C5V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTLSSYAMSWVRQAPGQGLE WVASI SRGGSTYYPQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1224)
7C5V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLSSYAMSWVRQAPGQGLE WVASI SRGGSTYYPQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRG YGYY RTPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1225)
7C5V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTLSSYAMSWVRQMPGKGLE WVASIS RGGSTYYPPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRGY GYYR TPFANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1226)
7C5V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKGLEWV ASISR GGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRGYGY YRTP FANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1227)
7C5V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFTLSSYAMSWIRQPPGKGLEW VASISR GGSTYYPPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRGYGY YRTP FANWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1228)
Антитело 6G12	Антитело 6G12
6G12V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGL EWIGG INPNNGGTSYSQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGS HYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1230)
6G12V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTEYTMHWVRQMPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR GGSHY YAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1231)
6G12V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLE WIGG INPNNGGTSYSQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

	GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1232)
6G12V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1233)
6G12V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1234)
6G12V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1235)
6G12V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1235)
6G12V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKGLEWI GGIN PNNGGTSYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGG SHYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1236)
6G12V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYSAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCA RGGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1237)
6G12V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKGLEW IGGIN PNNGGTSYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARG GSHYY AMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1238)
Антитело 8E10	Антитело 8E10
8E10V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLE WIGV IDPETGGTAYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTS PDYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1240)
8E10V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTDYEMHWVRQMPGKGLE WIGVI DPETGGTAYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTSP DYYG SSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1241)
8E10V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLE WIGVI

	DPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTS PDYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1242)
8E10V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLE WIGVI DPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTS PDYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1243)
8E10V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLE WIGV IDPETGGTAYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSP DYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1244)
8E10V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLE WIGVI DPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTS PDYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1245)
8E10V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLE WIGVI DPETGGTAYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTS PDYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1245)
8E10V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTDYEMHWIRQPPGKGLEWI GVID PETGGTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSPD YYGSS YPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1246)
8E10V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTDYEMHWVRQAPGKGLE WIGVI DPETGGTAYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTSP DYY GSSYPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1247)
8E10V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTDYEMHWIRQPPGKGLEWI GVID PETGGTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSPD YYGSS YPLYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1248)
Антитело 7E5	Антитело 7E5
7E5V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1250)
7E5V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1251)
7E5V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE

	WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1252)
7E5V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1251)
7E5V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1253)
7E5V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQGLE WVA EIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1254)
7E5V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQGL EWVAEIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCRL GVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1255)
7E5V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMGWVRQMPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC RLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1256)
7E5V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLEW VAEIR DKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCRL GVFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1257)
7E5V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLEW VAEIR DKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCRL GVFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1258)
Антитело 7F8	Антитело 7F8
7F8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1260)
7F8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
7F8V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE

	WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1262)
7F8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
7F8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1263)
7F8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLE WIARI RSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1264)
7F8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYAMNWVRQMPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1265)
7F8V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLE WIAR IRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CVRH GDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1266)
7F8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWI ARIRS KSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH GDGN LWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1267)
7F8V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWI ARIRS KSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH GDGN LWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1268)
Антитело 8F8	Антитело 8F8
8F8V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTVSRYWMHWVRQAPGQGL EWIG RIDPNSGGTKYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC VLTG TDFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1270)
8F8V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGLE WIGR IDPNSGGTKYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCV LTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1271)

8F8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTVSRYWMHWVRQAPGQGLEWIG RIDPNSGGTKYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVLTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1272)
8F8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTVSRYWMHWVRQMPGKGLEWIGR IDPNSGGTKYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVLTGTD FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1273)
8F8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGLEWIGR IDPNSGGTKYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1274)
8F8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGLEWIGR IDPNSGGTKYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1275)
8F8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGLEWIGR IDPNSGGTKYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1274)
8F8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTVSRYWMHWIRQPPGKGLEWIGRID PNSGGTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLTGTDFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1276)
8F8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTVSRYWMHWVRQAPGKGLEWIGR IDPNSGGTKYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVLTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1277)
8F8V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYTVSRYWMHWIRQPPGKGLEWIGRID PNSGGTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLTGTDFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1278)
Антитело1H7	Антитело1H7
1H7V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARI RSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1260)
1H7V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLEWIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

	VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1262)
1H7V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
1H7V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
1H7V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1263)
1H7V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYAMNWVRQMPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1265)
1H7V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLE WIARI RSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1264)
1H7V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLE WIAR IRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CVRH GDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1266)
1H7V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWI ARIRS KSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH GDGN LWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1267)
1H7V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWI ARIRS KSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH GDGN LWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1268)
Антитело 2H8	Антитело 2H8
2H8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1260)
2H8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI

	RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
2H8V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1262)
2H8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHGDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1261)
2H8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFNTYAMNWVRQAPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1263)
2H8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYAMNWVRQMPGKGLE WIARI RSKSNNYATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1265)
2H8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLE WIARI RSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC VRHG DGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1264)
2H8V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSFNTYAMNWVRQAPGQGLE WIAR IRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CVRH GDGNLWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1266)
2H8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWI ARIRS KSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH GDGN LWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1267)
2H8V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFSFNTYAMNWIRQPPGKGLEWI ARIRS KSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH GDGN LWYIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1268)
Антитело 3A2	Антитело 3A2
3A2V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYPFSNFWITWVRQMPGKGLEW IGDIY PGSDNSNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREA YYTN PGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1282)
3A2V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLE

	WIGDI YPGSDNSNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1283)
3A2V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLE WIGDI YPGSDNSNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR EAYY TNPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1284)
3A2V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEW IGDIY PGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1285)
3A2V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEW IGDI YPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR EAYY TNPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1286)
3A2V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEW IGDIY PGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1285)
3A2V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWI GDIY PGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1287)
3A2V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWIG DIYP GSDNSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAY YTNP GFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1288)
IGHV3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEW IGDIY PGSDNSNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1289)
3A2V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWIG DIYP GSDNSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAY YTNP GFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1290)
Антитело 3A7	Антитело 3A7
3A7V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1250)

3A7V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1251)
3A7V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAEIRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1252)
3A7V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1251)
3A7V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDAWMGWVRQAPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1253)
3A7V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQGLE WVA EIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CRLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1254)
3A7V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMGWVRQAPGQGL EWVA EIRDKVKNHATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCRL GVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1255)
3A7V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMGWVRQMPGKGLE WVAE IRDKVKNHATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC RLG VFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1256)
3A7V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLEW VAEIR DKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCRL GVFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1257)
3A7V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMGWIRQPPGKGLEW VAEIR DKVKNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCRL GVFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1258)
Антитело 3B10	Антитело 3B10
3B10V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLEW ESVI RSKSNNFSTLYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCV RHKS NRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1292)

3B10V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLE WESVI RSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHKS NRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1293)
3B10V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLEW ESVI RSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHKS NRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1294)
3B10V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGLTSNTYTQTWVRQAPGQGLE WESVI RSKSNNFSTLYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC VRHK SNRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1295)
3B10V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLEW ESVI RSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHK SNRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1296)
3B10V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGLTSNTYTQTWVRQAPGQGLE WESVI RSKSNNFSTLYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCV RHKS NRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1297)
3B10V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTSNTYTQTWVRQAPGKGLEW ESVI RSKSNNFSTLYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHK SNRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1296)
3B10V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGLTSNTYTQTWVRQMPGKGLEW ESVI RSKSNNFSTLYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCV RHKS NRYPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1298)
3B10V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGLTSNTYTQTWIRQPPGKGLEWE SVIRS KSNNFSTLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH KSNR YPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1299)
3B10V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGLTSNTYTQTWIRQPPGKGLEWE SVIRS KSNNFSTLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRH KSNR YPGVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1300)
Антитело 4F11	Антитело 4F11
4F11V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYPFSNFWITWVRQMPGKGLEW IGDIY PGSDNSNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREA

	YYTN PGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1282)
4F11V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLEWIGDI YPGSDNSNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1283)
4F11V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLEWIGDI YPGSDNSNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAYY TNPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1284)
4F11V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDIY PGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1285)
4F11V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDI YPGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAYY TNPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1286)
4F11V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDIY PGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1285)
4F11V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDIY PGSDNSNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1287)
4F11V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWIGDIYP GSDNSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAYYTNP GFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1288)
4F11V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDIY PGSDNSNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1289)
4F11V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWIGDIYP GSDNSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAYYTNP GFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1290)
Антитело 6H6	Антитело 6H6
6H6V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWWV

	AEIRNKVNNHATYYAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVY YCCT SLYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1302)
6H6V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WWV AEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCCT SLYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1303)
6H6V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WWVA EIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CCTS LYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1304)
6H6V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WWV AEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCCT SLYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1303)
6H6V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WWV AEIRNKVNNHATYYDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCCT SLYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1305)
6H6V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRQAPGQGL EWWV AEIRNKVNNHATYYQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCCT SLYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1306)
6H6V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRQAPGQGLE WWV AEIRNKVNNHATYYQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CCTS LYDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1307)
6H6V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMDWVRQMPGKGLE WWVA EIRNKVNNHATYYPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC CTSL YDGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1308)
6H6V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKGLEW WVAE IRNKVNNHATYYPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCC TSLY DGYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1309)
6H6V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKGLEW WVAEI RNKVNNHATYYPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCCT SLYD GYYLRFAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1310)
Антитело7A9	Антитело 7A
7A9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE

	WVAHI KTKZNNFATFYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC VZHZ SNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1312)
7A9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAHI KTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VZHZ SNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1313)
7A9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAHI KTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VZHZ SNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1314)
7A9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAHI KTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VZHZ SNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1313)
7A9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNTYSMNWVRQAPGKGLE WVAH IKTKZNNFATFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VZH ZSNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1315)
7A9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFNTYSMNWVRQAPGQGLE WVAH IKTKZNNFATFYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC VZH ZSNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1316)
7A9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFNTYSMNWVRQAPGQGLE WVAH IKTKZNNFATFYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC VZHZ SNNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1317)
7A9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFNTYSMNWVRQMPGKGLE WVAHI KTKZNNFATFYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCV ZHZS NNYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1318)
7A9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFNTYSMNWIRQPPGKGLEWV AHIK TKZNNFATFYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVZ HZSN NYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1319)
7A9V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFTFNTYSMNWIRQPPGKGLEWV AHIK TKZNNFATFYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVZ HZSN NYPFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1320)
Антитело 7B3	Антитело 7B3

7B3V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIHWVRQAPGQGLEWIGR NDPNSGGSNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRTNW DGDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1322)
7B3V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTTYWIHWVRQMPGKGLEWIGRN DPNSGGSNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVRTNWD GDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1323)
7B3V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYWIHWVRQAPGQGLEWIGR NDPNSGGSNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRTNW DGDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1324)
7B3V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLEWIGRN DPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRTNWD GDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1325)
7B3V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLEWIGRN DPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRTNWD GDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1326)
7B3V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLEWIGR NDPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRTNW DGDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1327)
7B3V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLEWIGRN DPNSGGSNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRTNWD GDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1326)
7B3V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTTYWIHWIRQPPGKGLEWIGRND PNSGGSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRTNWDGD FWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1328)
7B3V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTTYWIHWVRQAPGKGLEWIGRN DPNSGGSNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRTNWD GDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1329)
7B3V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYTFTTYWIHWIRQPPGKGLEWIGRND PNSGGSNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRTNWDGD FWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1330)

Антитело 8A1	Антитело 8A1
8A1V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSNYWMSWVRQMPGKGLEWIGQI YPGDGDTKYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSR EKGA DYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1332)
8A1V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSNYWMSWVRQAPGQGLEWIG QIYPGDGDTKYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC SREK GADYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1333)
8A1V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSNYWMSWVRQAPGKGLEWIGQI YPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSR EKGA DYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1334)
8A1V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSNYWMSWVRQAPGQGLEWIGQ IYPGDGDTKYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSR EKGA DYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1335)
8A1V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSNYWMSWVRQAPGKGLEWIGQI YPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCS REKGA DYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1336)
8A1V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSNYWMSWVRQAPGKGLEWIGQI YPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCS REKGA DYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1336)
8A1V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYAFSNYWMSWVRQAPGKGLEWIGQ IYPGDGDTKYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCS REKG ADYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1337)
8A1V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYAFSNYWMSWIRQPPGKGLEWIGQIY PGDGDTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSREK GADY YGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1338)
8A1V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYAFSNYWMSWVRQAPGKGLEWIGQI YPGDGDTKYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCSR EKGA DYYGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1339)
8A1V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFSNYWMSWIRQPPGKGLEWIGQIY PGDGDTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCSRE

	KGADY YGSTYSAWFSYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1340)
Антитело 9F5	Антитело 9F5
9F5V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWMNWVRQMPGKGLEWIGRI YPGDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1342)
9F5V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGR IYPGDGDTNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1343)
9F5V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGR IYPGDGDTNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1344)
9F5V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGKGLEWIGRI YPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1345)
9F5V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGKGLEWIGRI YPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1346)
9F5V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGKGLEWIGRI YPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1346)
9F5V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGKGLEWIGRI YPGDGDTNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1347)
9F5V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYAFSSSWMNWIRQPPGKGLEWIGRIY PGDGDTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLLRNQP GESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1348)
9F5V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGKGLEWIGRI YPGDGDTNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1349)
9F5V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFSSSWMNWIRQPPGKGLEWIGRIY

	PGDGDTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLL RNQP GESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1350)
9F5-H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGL EWMG RIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1665)
9F5-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGL EWIGR IYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1666)
9F5-H3	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRI YPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRN QPGESYAMDYWGQGALVTVSS (SEQ ID NO: 1667)
Антитело 9G1	Антитело 9G1
9G1V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTTYWIHWVRQMPGKGLEW IGRID PNNGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVMT GTDF DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1352)
9G1V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTTYWIHWVRQAPGQGLE WIGRI DPNNGDTNYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCV MTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1353)
9G1V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYIFTTYWIHWVRQAPGQGLE WIGRI DPNNGDTNYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVM TGTD FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1354)
9G1V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGKGLEWI GRID PNNGDTNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVM TGTDF DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1355)
9G1V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGKGLE WIGRI DPNNGDTNYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCV MTGT DFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1356)
9G1V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGKGLEW IGRID PNNGDTNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVM TGTD FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1357)
9G1V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGKGLEW

	IGRID PNNGDTNYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVM TGTD FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1357)
9G1V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYIFTTYWIHWIRQPPGKGLEWI GRIDP NNGDTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVMTG TDFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1358)
9G1V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYIFTTYWIHWVRQAPGKGLEW IGRID PNNGDTNYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVM TGTDF DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1359)
9G1V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYIFTTYWIHWIRQPPGKGLEWI GRIDP NNGDTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVMTG TDFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1360)
Антитело 9G3	Антитело 9G3
9G3V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGKGLE WIARI RSNSNDYATNYSAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC VGHKI NNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1456)
9G3V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGKGLE WIARI RSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VGHKI NNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1457)
9G3V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGKGL EWIARIRSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVGHKI NNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1458)
9G3V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGKGLE WIARI RSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VGHK INNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1459)
9G3V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMKWVRQAPGKGLE WIARI RSNSNDYATNYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VGHK INNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1460)
9G3V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNFNTYAMKWVRQAPGQGLE WIAR IRSNSNDYATNYSQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC VGHKI NNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1461)
9G3V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFNTYAMKWVRQAPGQGL

	EWIAR IRSNSNDYATNYSQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC VGH KINNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1462)
9G3V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFNFNTYAMKWVRQMPGKGLE WIARI RSNSNDYATNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC VGHKI NNYPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1463)
9G3V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFNFNTYAMKWIRQPPGKGLEWI ARIR SNSNDYATNYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVG HKINN YPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1464)
9G3V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFNFNTYAMKWIRQPPGKGLEWI ARIR SNSNDYATNYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVG HKINN YPFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1465)
Антитело10A9	Антитело10A9
10A9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYPFSNFWITWVRQMPGKGLEW IGDIY PGSDNRNFNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARE AYYTN PGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1362)
10A9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLE WIGDI YPGSDNRNFNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1363)
10A9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFSNFWITWVRQAPGQGLE WIGDI YPGSDNRNFNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR EAYY TNPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1364)
10A9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEW IGDIY PGSDNRNFNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1365)
10A9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEW IGDIY PGSDNRNFNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE AYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1365)
10A9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLE WIGDI YPGSDNRNFNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR EAYY TNPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1366)

10A9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDIY PGSDNRNFNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1367)
10A9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWIGDIYP GSDNRNFNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAYYTNP GFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1368)
10A9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYPFSNFWITWVRQAPGKGLEWIGDIY PGSDNRNFNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAREAYYT NPGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1369)
10A9V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYPFSNFWITWIRQPPGKGLEWIGDIYP GSDNRNFNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAYYTNP GFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1370)
Антитело11A8	Антитело11A8
11A8V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKSNNYATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRH YSNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1372)
11A8V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH YSNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1373)
11A8V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARI RSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHY SNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1374)
11A8V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH YSNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1375)
11A8V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVAR IRSKSNNYATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRH YSNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1373)
11A8V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNFNTYAMNWVRQAPGQGLEWVAR IRSKSNNYATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

	VRHY SNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1376)
11A8V1 -46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFNTYAMNWVRQAPGQGLEWVA RIRSKSNNYATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVR HYSNYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1377)
11A8V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFNFNTYAMNWVRQMPGKGLEWVARI RSKSNNYATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVRHYS NYGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1378)
11A8V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFNFNTYAMNWIRQPPGKGLEWVARIR SKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRHYSN YGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1379)
11A8V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFNFNTYAMNWIRQPPGKGLEWVARIR SKSNNYATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRHYSN YGWGFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1380)
Антитело12D9	Антитело12D9
12D9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYI YPNNGDNGYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGY YGGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1382)
12D9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFSDYYIHWVRQMPGKGLEWIGYIY PNNGDNGYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRGYYG GSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1383)
12D9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYI YPNNGDNGYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYY GGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1384)
12D9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGKGLEWIGYIY PNNGDNGYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYY GGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1385)
12D9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGKGLEWIGYI YPNNGDNGYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGY YGGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1386)
12D9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGKGLEWIGYIY

	PNNGDNGYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARR GYY GGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1387)
12D9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGKGLEW IGYIY PNNGDNGYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR RGYY GGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1385)
12D9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFSDYYIHWIRQPPGKGLEWIG YIYP NNGDNGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRG YYGG SYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1388)
12D9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSDYYIHWVRQAPGKGLEW IGYIY PNNGDNGYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARR GYY GGSYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1389)
12D9V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYTFSDYYIHWIRQPPGKGLEWI GYIYP NNGDNGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRG YYGG SYDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1390)
Антитело12F9	Антитело12F9
12F9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGKGLE WEGVI RRKSSNFATLYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC VRHK SNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1392)
12F9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGKGLE WEGVI RRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHK SNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1393)
12F9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGKGLE WEGVI RRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHK SNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1394)
12F9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGKGLE WEGV IRRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHK SNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1395)
12F9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFNTYAMTWVRQAPGKGLE WEGVI RRKSSNFATLYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC VRHK SNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1394)
12F9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFRFNTYAMTWVRQAPGQGLE

	WEGV IRRKSSNFATLYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC VRHK SNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1396)
12F9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFRFNTYAMTWVRQAPGQGLE WEG VIRRKSSNFATLYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CVRH KSNKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1397)
12F9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFRFNTYAMTWVRQMPGKGLE WEGVI RRKSSNFATLYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCV RHKS NKYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1398)
12F9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFRFNTYAMTWIRQPPGKGLEWE GVIR RKSSNFATLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVR HKSN KYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1399)
12F9V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFRFNTYAMTWIRQPPGKGLEWE GVIR RKSSNFATLYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVR HKSN KYPFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1400)
Антитело10C1	Антитело10C1
10C1V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WVAE IRNKINNHATYYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC TSLY DGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1467)
10C1V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WVAE IRNKINNHATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CTSLY DGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1468)
10C1V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WVAEI RNKINNHATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC TSLY DGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1469)
10C1V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WVAE IRNKINNHATYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CTSLY DGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1470)
10C1V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLE WVAE IRNKINNHATYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CTSLY DGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1471)

1OC1V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWVA EIRNKINNHATYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSL YDGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1472)
1OC1V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDAWMDWVRQAPGQGLEWVA EIRNKINNHATYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTSL YDGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1473)
10C1V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSDAWMDWVRQMPGKGLEWVAE IRNKINNHATYYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTSLY DGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1474)
10C1V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKGLEWVAEIR NKINNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSLYDGSYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1475)
10C1V4-30-4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGFTFSDAWMDWIRQPPGKGLEWVAEIR NKINNHATYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSLYDG SYLRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1476)
Антитело 7E9	Антитело 7E9
7E9V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLEWIGG INPNNGGTSYKQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGS HYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1478)
7E9V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLEWIGG INPNNGGTSYKQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1479)
7E9V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTEYTMHWVRQMPGKGLEWIGGI NPNNGGTSYKPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1480)
7E9V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLEWIGGI NPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1481)
7E9V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLEWIGGI NPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

	GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1482)
7E9V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1483)
7E9V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYKDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1484)
7E9V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKGLEWI GGIN PNNGGTSYKPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGG SHYY AMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1485)
7E9V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTEYTMHWVRQAPGKGLE WIGGI NPNNGGTSYKAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR GGSH YYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1486)
7E9V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYTFTEYTMHWIRQPPGKGLEWI GGIN PNNGGTSYKPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGG SHYY AMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1487)
Антитело 8C3	Антитело 8C3
8C3V1-46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYMHWVRQAPGQGL EWIGR VNPNNGGTSYNQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC VLTGGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1489)
8C3V5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTGYYMHWVRQMPGKGLE WIGR VNPNNGGTSYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVL TGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1490)
8C3V3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYYMHWVRQAPGKGLE WIGR VNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCV LTGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1491)
8C3V1-69	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTGYYMHWVRQAPGQGLE WIGR VNPNNGGTSYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVL TGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1492)
8C3V3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSFTGYYMHWVRQAPGKGLE WIGR

	VNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCV LTGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1493)
8C3V3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYYMHWVRQAPGKGLE WIGR VNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCV LTGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1494)
8C3V3-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTGYYMHWVRQAPGKGLE WIGR VNPNNGGTSYNDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCV LTGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1495)
8C3V4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSFTGYYMHWIRQPPGKGLEWI GRVNPNNGGTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC VLTGGYFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1496)
8C3V3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYSFTGYYMHWVRQAPGKGLE WIGR VNPNNGGTSYNAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCV LTGG YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1497)
8C3V4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSFTGYYMHWIRQPPGKGLEWI GRVN PNNGGTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLTG GYFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1498)

[00210] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению содержат вариабельную область легкой цепи любого из антител, перечисленных в таблицах 7A-7H или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1 , 8E10, 8F11 , 8F8, 9F5, 9F5v2, 9G1 , 9G3, 10A9, 10C1 , 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1 , 4D7, 4D11 , 6C11 , 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1 , 7H1 , 8C3, 8F10, 12A1 , 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1 , 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11 , 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1 , 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7E5v2, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11 , 12D9, lB4vl , 1B4V2, 6H2, 7B l lvl , 7B l lv2, 18D8, 18E4vl , 18E4v2, 29F6vl , 29F6v2, 40D5vl , 40D5v2, 43B9, 44A8vl , 44A8v2, 44B4vl и 44B4v2; и/или вариабельную область тяжелой цепи любого из антител, перечисленных в таблицах 7A-7H или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1 , 8E10, 8F11 , 8F8, 9F5, 9G1 , 9G3, 10A9, 10C1 , 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1 , 4D7, 4D11 , 6C11 , 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1, 7H1 , 8C3, 8F10, 12A1 , 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1 , 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11, 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1 , 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11 , 12D9, lB4vl , 1B4V2, 6H2, 7B l lvl , 7B l lv2, 18D8, 18E4vl, 18E4v2, 29F6vl, 29F6v2, 40D5vl , 40D5v2, 43B9, 44A8vl , 44A8v2, 44B4vl и 44B4v2.

[00211] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой моноклональное антитело к TREM2, выбранное из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1, 8E10, 8F11, 8F8, 9F5, 9G1, 9G3, 10A9, 10C1, 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5,

3C1 , 4D7, 4D11 , 6C11 , 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1 , 7H1 , 8C3, 8F10, 12A1 , 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1 , 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11 , 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1 , 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11 , 12D9, lB4vl , 1B4V2, 6H2, 7B l lvl , 7B l lv2, 18D8, 18E4vl , 18E4v2, 29F6vl , 29F6v2, 40D5vl , 40D5v2, 43B9, 44A8vl , 44A8v2, 44B4vl и 44B4v2, и их гуманизированных вариантов.

[00212] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, раскрытых в таблицах 7A-7H или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1 , 8E10, 8F11 , 8F8, 9F5, 9F5v2, 9G1 , 9G3, 10A9, 10C1 , 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1 , 4D7, 4D11 , 6C11 , 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1 , 7H1 , 8C3, 8F10, 12A1 , 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1 , 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11 , 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1 , 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7E5v2, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11 , 12D9, lB4vl , 1B4V2, 6H2, 7B l lvl , 7B l lv2, 18D8, 18E4vl , 18E4v2, 29F6vl , 29F6v2, 40D5vl , 40D5v2, 43B9, 44A8vl , 44A8v2, 44B4vl и 44B4v2; и/или каждая из вариабельных областей тяжелой цепи любого из антител, перечисленных в таблицах 7A-7H или выбранных из 1A7, 3A2, 3B 10, 6G12, 6H6, 7A9, 7B3, 8A1 , 8E10, 8F11 , 8F8, 9F5, 9G1 , 9G3, 10A9, 10C1 , 11A8, 12E2, 12F9, 12G6, 2C7, 2F5, 3C1 , 4D7, 4D11 , 6C11 , 6G12, 7A3, 7C5, 7E9, 7F6, 7G1 , 7H1 , 8C3, 8F10, 12A1 , 1E9, 2C5, 3C5, 4C12, 4F2, 5A2, 6B3, 7D1 , 7D9, 11D8, 8A12, 10E7, 10B 11 , 10D2, 7D5, 2A7, 3G12, 6H9, 8G9, 9B4, 10A1 , 11A8, 12F3, 2F8, 10E3, 1H7, 2F6, 2H8, 3A7, 7E5, 7F8, 11H5, 7C5, 4F11 , 12D9, lB4vl , 1B4V2, 6H2, 7B l lvl , 7B l lv2, 18D8, 18E4vl , 18E4v2, 29F6vl , 29F6v2, 40D5vl , 40D5v2, 43B9, 44A8vl , 44A8v2, 44B4vl и 44B4v2, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела, соответственно, как дополнительно описано ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

E. Публикация патентной заявки PCT № WO2019/028292A1

[00213] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2019/028292A1 («заявка ’292»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00214] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (также называемые HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, соответственно), и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3 соответственно (также называемые HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, соответственно), раскрытые в описании заявки ’573. В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой

цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки ’573.

[00215] В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связывают TREM2 как человека, так и яванского макака с аффинностью, по меньшей мере приблизительно в 1 раз превышающей таковую для антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763 (например, антитела AL2p-h50); антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810 (например, антитела AL2p-h77); и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1827 (например, антитела AL2). В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с первичными иммунными клетками человека с аффинностью, по меньшей мере приблизительно в 10 раз превышающей таковую для антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1827. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению кластеризуют и активируют передачу сигналов TREM2 в количестве, по меньшей мере приблизительно в 1 раз превышающем таковое для антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1827. В некоторых вариантах

осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению повышают выживаемость иммунных клеток in vitro в степени, превышающей таковую для антитела к TREM2, выбранного из антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810; и антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1826, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1827. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению также могут иметь улучшенные периоды полужизни in vivo. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению также могут снижать уровни растворимого TREM2 в плазме крови in vivo. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению также могут снижать уровень растворимого TREM2. В некоторых вариантах осуществления уровень растворимого TREM2 снижается приблизительно на любое значение из 10, 20, 30, 40, 50 или 60%.

[00216] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком TREM2, где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR-H1, содержащую последовательность в соответствии с формулой I: YAFX1X2X3WMN, где X1 представляет собой S или W, X2 представляет собой S, L или R, и X3 представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO: 1828); HVR-H2, содержащую последовательность в соответствии с формулой II: RIYPGX1GX2TNYAX3KX4X5G, где X1 представляет собой D, G, E, Q или V, X2 представляет собой D или Q, X3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X4 представляет собой F, R или W, и X5 представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 1829); и HVR-H3, содержащую последовательность в соответствии с формулой III: ARLLRNX1PGX2SYAX3DY, где X представляет собой Q или K, X2 представляет собой E, S или A, и X3 представляет собой M или H (SEQ ID NO: 1830), и где антитело не представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 1831), HVR-H2, содержащую последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 1832), и HVR-H3, содержащую последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833). В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело, которое связывается с белком TREM2, где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит: HVR-L1, содержащую последовательность в соответствии с формулой IV: RX1SX2SLX3HSNX4YTYLH, где X1 представляет собой S или T, X2 представляет собой

Q, R или S, X3 представляет собой V или I, и X4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 1834); HVR-L2, содержащую последовательность в соответствии с формулой V: KVSNRX1S, где X) представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 1835); и HVR-L3, содержащую последовательность в соответствии с формулой V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836), и где антитело не представляет собой антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), HVR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR-H1, содержащую последовательность в соответствии с формулой I: YAFX1X2X3WMN, где X1 представляет собой S или W, X2 представляет собой S, L или R, и X3 представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO: 1828); HVR-H2, содержащую последовательность в соответствии с формулой II: RIYPGX1GX2TNYAX3KX4X5G, где X1 представляет собой D, G, E, Q или V, X2 представляет собой D или Q, X3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X4 представляет собой F, R или W, и X5 представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 1829); и HVR-H3, содержащую последовательность в соответствии с формулой III: ARLLRNX1PGX2SYAX3DY, где X1 представляет собой Q или K, X2 представляет собой E, S или A, и X3 представляет собой M или H (SEQ ID NO: 1830), и вариабельная область легкой цепи содержит: HVR-L1, содержащую последовательность в соответствии с формулой IV: RX15X2SLX3HSNX4YTYLH, где X представляет собой S или T, X2 представляет собой Q, R или S, X3 представляет собой V или I, и X4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 1834); HVR-L2, содержащую последовательность в соответствии с формулой V: KVSNRX1S, где X1 представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 1835); и HVR-L3, содержащую последовательность: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836), и где антитело не представляет собой антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 1831), HVR-H2, содержащую последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 1832), и HVR-H3, содержащую последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), и содержащее вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), HVR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00217] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком TREM2, где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR-H1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1839 и 1843; HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1840, 1842, 1844 и 1848; и HVR-H3, содержащую последовательность, выбранную

из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1833 и 1845; и/или вариабельная область легкой цепи содержит: HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из 1837, 1846, 1849 и 1851; HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1838, 1841 и 1847; и HVR-L3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 1836. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR-H1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 1839; HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1840, 1842 и 1848; и HVR-H3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 1833; и/или вариабельная область легкой цепи содержит: HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из 1837, 1849 и 1851; HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1838 и 1841; и HVR-L3 содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 1836.

[00218] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком TREM2, где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицами 8A-8C). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицами 9A-9C). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H I, HVR-H2 и HVR-H3 антитела AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49,

AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицами 8A-8C); и вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45 AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-5I, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицами 9A-9C). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, где антитело содержит HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицами 8A-8C и 9A-9C).

[00219] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит одну, две, три или четыре каркасные области, выбранные из VH FRI, VH FR2, VH FR3 и VH FR4, где: VH FRI содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1716-1718, VH FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1719 и 1720, VH FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1721 и 1722, и VH FR4 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1723; и/или вариабельная область легкой цепи содержит одну, две, три или четыре каркасные области, выбранные из VL FRI, VL FR2, VL FR3 и VL FR4, где: VL FRI содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1724-1727, VL FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1728 и 1729, VL FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1730 и 1731, и VL FR4 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1732 и 1733. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1734-1777 и 1798; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1799-1820 и 1825. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-

15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицей 12A); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-5I, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицей 13A). В некоторых вариантах осуществления: (a) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1840), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836); (b) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836); (c) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 1843), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 1844) HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1845) HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 1846), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 1847), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836); (d) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1848), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 1849), HVR-L2 содержит аминокислотную

последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836); (e) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1850), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 1849), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836); (f) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836); или (g) HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1840), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1840), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 1843), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO:

1844), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1845), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 1846), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 1847), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839). HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1848), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 1849), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1850), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 1849), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1840), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 1839), HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1833), HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS

(SEQ ID NO: 1838), и HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00220] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838), и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 1837), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00221] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SDWMN (SEQ ID NO: 1903), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 1844); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1904). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 1846), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 1847); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SDWMN (SEQ ID NO: 1903), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 1844); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1904); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 1846), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 1847); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00222] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную

область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842), и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838)1, и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 1842); и CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 1838); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00223] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1840), и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1840); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 1851), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00224] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Kabat; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Kabat. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи

содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1848), и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 1849), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841), и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR-H1, содержащую последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 1901), CDR-H2, содержащую последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 1848); и CDR-H3, содержащую последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 1902); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR-L1, содержащую последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 1849), CDR-L2, содержащую последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 1841); и CDR-L3, содержащую последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 1836).

[00225] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1734-1778 и 1798; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1799-1820 и 1825. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-I0, AL2p-11, AL2p-I2, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицей 12A); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 или AL2p-62 (в соответствии с таблицей 13A). В некоторых вариантах осуществления: (a) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1760, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1804; (b) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1766; и/или вариабельная область легкой цепи содержит

аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1811; (c) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1771; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1815; (d) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1777; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1817; (e) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1778; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1818; (f) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1766; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1819; или (g) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1760; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1820. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1853-1863. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1853. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1854. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1855. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1856. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1857. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1858. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1859. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1860. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1861. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1862. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1863. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19051920; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1921-1925. В некоторых вариантах

осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1905 и 1906; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1921. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1907 и 1908; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1921. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1909 и 1910; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1911 и 1912; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1913 и 1914; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1923. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1915 и 1916; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1917 и 1918; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1919 и 1920; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1924.

[00226] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1760, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1804. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1766; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1811. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1771, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1815. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1777; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1817. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1778;

и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1718. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1766; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1819. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1760; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1820.

[00227] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1734, 1763 и 1779-1797; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1799, 1811 и 1821-1824. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-1135, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76 или AL2p-h90 (в соответствии с таблицей 12A); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76 или AL2p-h90 (в соответствии с таблицей 13A).

[00228] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19051920; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1921-1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1905 и 1906; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1921. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1907 и 1908; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1921. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1909 и 1910; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1911 и 1912; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1922. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1913 и 1914; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1923. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1915 и 1916; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1917 и 1918; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1925. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1919 и 1920; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1924.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любым из предыдущих вариантов осуществления, антитело представляет собой биспецифичное антитело, распознающее первый антиген и второй антиген, где первый антиген представляет собой TREM2 человека или его встречающийся в природе вариант, и второй антиген представляет собой: (a) антиген, облегчающий перенос через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий перенос через гематоэнцефалический барьер, выбранный из группы, состоящей из рецептора трансферрина (TR), инсулинового рецептора (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, подобных рецептору липопротеинов низкой плотности (LPR-1 и 2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена белковой трансдукции, TAT, Syn-B, пенетратина, полиаргининового пептида, ангиопептида и ANG1005; (c) болезнетворный агент, выбранный из группы, состоящей из вызывающих заболевание пептидов или белков, или вызывающих заболевание нуклеиновых кислот, где вызывающие заболевание нуклеиновые кислоты представляют собой антисмысловую GGCCCC (G2C4) РНК с экспансией повторов, вызывающие заболевание белки выбраны из группы, состоящей из бета-амилоида, олигомерного бета-амилоида, бета-амилоидных бляшек, белка-предшественника амилоида или его фрагментов, тау, TAPP, альфа-синуклеина, TDP-43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, гентингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина-1, атаксина-2, атаксина-3, атаксина-7, атаксина-8, атаксина-10, тельца Леви, предсердного натрийуретического пептида, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета-2-микроглобулина, гельсолина, кератоэпителина, цистатина, амилоидоза легких цепей (AL) иммуноглобулина, белка S-IBM, продуктов не-ATG трансляции, связанной с повторами (RAN), пептидов, содержащих дипептидные повторы (DPR), пептиды, содержащих глицин-аланиновые (GA) повторы, пептидов, содержащих глицин-пролиновые (GP) повторы, пептидов, содержащих глицин-аргининовые (GR) повторы, пептидов, содержащих пролин-

аланиновые (PA) повторы, убиквитина и пептидов, содержащих пролин-аргининовые (PR) повторы; (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, где лиганды и/или белки выбраны из группы, состоящей из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27 , GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3 и фосфатидилсерин; и (e) белок, липиды, полисахариды или гликолипид, экспрессируемый на одной или более опухолевых клетках. В некоторых вариантах осуществления антитело специфично связывается как с TREM2 человека, так и с TREM2 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется константой диссоциации (KD) для TREM2 человека и/или TREM2 яванского макака, которая по меньшей мере в 1 раз ниже, чем для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; или по меньшей мере в 1 раз ниже, чем для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется константой диссоциации (KD) для TREM2 человека, которая находится в диапазоне от приблизительно 9 мкМ до приблизительно 100 пМ или менее 100 пМ, где KD определяют при температуре приблизительно 25 °C. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется константой диссоциации (KD) для TREM2 яванского макака, которая находится в диапазоне от приблизительно 50 нМ до приблизительно 100 пМ или менее 100 пМ, где KD определяют при температуре приблизительно 25 °C. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с первичными иммунными клетками человека с аффинностью, по меньшей мере в 10 раз превышающей таковую для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; или по меньшей мере в 10 раз превышающей таковую для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810. В некоторых вариантах осуществления антитело кластеризует и активирует передачу сигналов TREM2 в количестве, по меньшей мере в 1 раз превышающем таковое для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; или по меньшей мере в 1 раз превышающем таковое для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810. В некоторых вариантах осуществления антитело повышает выживаемость иммунных клеток in vitro в степени, превышающей таковую для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1734, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1763; или превышающей таковую для антитела к TREM2, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1798, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1810. В некоторых вариантах осуществления антитело характеризуется периодом полужизни in vivo, меньшим, чем у контрольного антитела IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело снижает уровни растворимого TREM2 в плазме крови in vivo на величину, которая по меньшей мере на 25% больше, чем для контрольного антитела IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело снижает уровни растворимого TREM2 в плазме крови in vivo путем блокирования расщепления, путем ингибирования одной или более металлопротеиназ и/или путем индукции интернализации. В некоторых вариантах осуществления уровень растворимого TREM2 снижается приблизительно на любое значение из 10, 20, 30, 40 или 50%. В некоторых вариантах осуществления антитело конкурирует с одним или более антителами, выбранными из группы, состоящей из AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-1159, AL2p-h76, AL2p-h90 и любой их комбинации, за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29,

AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76 и AL2p-h90. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 149-157 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одним или более аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из E151, D152 и E156 в SEQ ID NO: 1.

[00230] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 4A-4D, 5A-5D, 6A, 6B, 7A или 7B публикации патентной заявки PCT № WO2019/028292A1, воспроизведенных ниже в виде таблиц 8A-8C, 9A-9C, 10A-10D, 11A-11D, 12A, 12B, 13A и 13B.

Таблица 8A: Последовательности HVR H1 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	**HVR H1**	**SEQ ID NO:**
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p- 6, AL2p-33, AL2p-h77 и AL2p-36	YAFSSSWMN	1831
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61 и AL2p-62	YAFSSQWMN	1839
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48 и AL2p-49	YAFSSDWMN	1843
AL2p-7 и AL2p-8	YAFSLSWMN	1864
AL2p-9	YAFSRSWMN	1865
AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16,AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21,AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26AL2p-27, AL2p-28, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-50,AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54. AL2p-55,AL2p-56, AL2p-57 и AL2p-59	YAFSSHWMN	1866
AL2p-32	YAFSSEWMN	1867
AL2P-35	YAYAFWSSWMN	1868
Формула I	YAFXIX2X3WMN	1828

	X1 представляет собой S или W X2 представляет собой S, L или R X3 представляет собой S, D, H, Q или E	

Таблица 8B: Последовательности HVR 112 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	HVR H2	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-9, AL2p- 10, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-29, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77 и AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	1832
AL2p-31 и AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	1840
AL2p-37 и AL2p-58	RIYPGGGDINYAGKFQG	1842
AL2p47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGQGDTNYAQKFQG	1844
AL2p-45, AL2p46 и AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	1848
AL2p-62	RIYPGQGDTNYAQKFQG	1850
AL2p-2 и AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	1869
AL2p-3	RIYPGQGDTNYAQKFQG	1870
AL2p-4 и AL2p-27	RIYPGQGDTNYAQKFQG	1871
AL2p-7 и AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQK FRG	1872
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20 и AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	1873
AL2p-12	RIYPGDGDTNYARK.FQG	1874
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	1875
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	1876
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	1877
AL2p-21 и AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	1878
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAWKFQG	1879
AL2p-23	RIYPGDGQTNYAQKRQG	1880
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39 и AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	1881
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	1882
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	1883
AL2p-41 и AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	1884
AL2p-43 и AL2p44	RIYPGGGDTNYAQKFRG	1885
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	RIYPGQGDTNYAQKFQG	1886
AL2p-59	RIYPGEGQINYAQKRQG	1887

Формула II	RTYPGX1GX2TNYAX3KX4X5G X1 представляет собой D, G, F, Q или V X2 представляет собой D или Q X3 представляет собой Q, R, it W, Y или G X4 представляет собой F, R или W X5 представляет собой Q, R, K или H	1829

Таблица 8C: Последовательности HVR H3 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	HVR 113	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14. A L2p-15,,Al2p-17, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p- 28, AL2p-29, AL2p-30. AL2p-3 **1,** AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-37, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-58, AL2p-59. AL2p-60, AL2p-61, and AL2p-62	ARLLRNQPGSSYAMDY	1833
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, and AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY	1845
AL2p-8 и AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY	1888
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, and AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	1889
AL2p-35	ARLIANQPGESYAHDY	1890
Формула III	ARLLRNX1FGX2SYAX3DY X1 представляет собой Q или K X2 представляет собой E, S или A X3 представляет собой M или H	1830

Таблица 9A: Последовательности HVR L1 легкой цепи антител к TREM2

Антитело	HVR L1	SEQ ID NO:

AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36 и AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	1837
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50. AL2p-52, AL2p-55 и AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	1846
AL2p-61 и AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	1849
AL2p-5, AL2p-58 и AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	1851
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	1891
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13 и AL2p-26	RSSQSLIHSNOYTYLH	1892
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18. AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28 и AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	1893
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27. and AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	1894
AL2p-15, AL2p-21, and AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	1895
AL2p-38 and AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	1896
AL2p-39 and AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	1897
AL2p-40, AL2p-42 и AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	1898
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57 и AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	1899
Формула IV	RX1SX2SLX3HSNX4YTYLH X1 представляет собой S или T X2 представляет собой Q, R или S X3 представляет собой V или I X4 представляет собой G, R, W, Q или A	1834

Таблица 9B: Последовательности HVR L2 легкой цепи антител к TREM2

Антитело	HVR L2	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-14, AL2p-24, AL2p-29, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 и AL2p-62	KVSNRFS	1838

AL2p-7, AL2p-8, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-22, AL2p-26, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39. AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44,	KVSNRRS	1841
AL2p-9, AL2p-11, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-33, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p- 49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57 и	KVSNRVS	1847
AL2p-15, AL2p-21 и AL2p-30	KVSNRKS	1900
Формула V	KVSNRX1S X1 представляет собой F, R,	1835

Таблица 9C: Последовательности HVR L3 легкой цепи антител к TREM2

Антитело	**HVR L3**	**SEQ ID NO:**
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AI 2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61 и AL2p-62	SQSTRVPYT	1836

Таблица 10A: Последовательности каркасной области 1 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	**VH FR1**	SEQ ID NO:

AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-54, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	1716
AL2p-33. AL2p-49, AL2p-52. AL2p-53, AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	1717
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37. AL2p-58 и AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG	1718

Таблица 10B: Последовательности каркасной области 2 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	**VH FR2**	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p48, AL2p-49, AL2p- 50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	WVRQAPGQGLEWMG	1719
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 AL2 -62	WVRQAPGQRLEWIG	1720

Таблица 10C: Последовательности каркасной области 3 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	VH FR3	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3. AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	1721
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37-AL2p-58 и AL2p-62	RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	1722

Таблица 10D: Последовательности каркасной области 4 тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	VH FR4	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p- 40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-	WGQGTLVTVSS	1723

60. AL2p-61 и AL2p-62		

Таблица 11A: Последовательности каркасной области 1 легкой цепи антител к TREM2

Антитело	VL FR1	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-11, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	1724
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	1725
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISC	1726
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 и AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	1727

Таблица 11B: Последовательности каркасной области 2 легкой цепи антител к TREM2

Антителоа	VL FR2	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AI 2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54,	WY LQKPGQSPQLLIY	1728

AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 м AL2p-62	WYQQKPGQSPKLLIY	1729

Таблица 11C: Последовательности каркасной области 3 легкой цепи антител к TREM2

Антитело	VL FR3	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11. AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51. AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	1730
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 и AL2-67	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	1731

Таблица 11D: Последовательности каркасной области 4 легкой цепи антител к TREM2

Антитело	VL FR4	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5. AI 2p-6. AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p- 33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-	FGQGTKLEIK	1732

55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60 и AL2p-61		
AL2p-h77. AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 и AL2p-62	FGGGTKVEIK	1733

Таблица 12A: Последовательности вариабельной области тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50. AL2p-5 и AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1734
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPCrGGDTNYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1735
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW M NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1736
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1737
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1738
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	1739
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	1740
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1741

AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1742
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAH1CF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1743
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFK GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1744
AL2p-14 и AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL	1745
AL2p-I6	RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSQVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSCKASGYARSSIMMNWVRQAPGQ GLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLVTVSS	1746
AL2p-1 7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1747
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKWQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	1748
AL2p-19 и AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1749
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1750
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL	1751

	RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWRQAPGQGLEWMGRIYPGDGQTNYAQKRQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1752
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1753
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1754
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1755
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1756
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW' MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1757
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1758
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1759
AL2p-31, AL2p-60 и AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1760

AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEW M NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQG R VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1761
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQG R VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1762
AL2p-h77, AL2p-h26 и AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR	1763
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAHDYWGQGTLVTVSS	1764
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	1765
AL2p-37 и AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1766
AL2p-38, AL2p-39, and AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	1767
AL2p-41 и AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	1768
AL2p-43 и AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGrQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	1769

AL2p-45 и AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1770
AL2p-47 и AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFU GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1771
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRTYPGEGDTNYARKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1772
AL2p-50 и AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYVv'GQGTLVIVSS	1773
AL2p-52 и AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1774
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1775
AL2p-55, AL2p-56 и AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1776
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1777
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1778
AL2p-h19 и AL2p-h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL	1779

	RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLE'WMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1780
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1781
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGGALVTVSS	1782
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGR ATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRN QPGESYAMDYWGQGALVTVSS	1783
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVR ATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGALVTVSS	1784
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRV RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1785
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1786
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1787
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1788
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRV	1789

	RATLTADTSTTTAYMELSSIRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
A L2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1790
A L2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1791
A L2p-b36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWM NWVRQAPGKGLEWIGRIYPGDGDINYAQKFQGRA TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1792
AL2p-h42 и AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVT1TRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1793
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRV RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1794
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1795
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGR1YPGDGDTNYNGEFR VRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1796
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRTYPGDGDTNYAQKFQG RATITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1797
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGR1YPGEGQTNY AQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	1798

Таблица 12B: Последовательности тяжелой цепи антител к TREM2

Антитело	HC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLEPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	1905
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLM1SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG	1906
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLM1SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP	1907

	SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLS PGK	
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLM1SRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLS PG	1908
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN KPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLM1SRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	1909
AL2p-47 hulgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN KPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT	1910

	VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN KPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG K	1911
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDVv' MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLS PG	1912
AL2p-61 hulgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN	1913

	WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSI, SPG	1914
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	1915
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEI, LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED	1916

	PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG	
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	1917
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	1918
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG	1919

	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	1920

Таблица 13A: Последовательности вариабельной области легкой цепи антител к TREM2

Антитело	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44 и AL2p-h47	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1799
AL2p-5	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1800
AL2p-6	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYT YLHWYLQKPGQSPQLLTYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK	1801
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13 и AL2p-26	GVVMIQTPLSLSVTPOQPASISCRSSQSLIHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLE1K	1802
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20,	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG	1803

AL2p-23, AL2p-25 и AL2p-28	TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL E1K	
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31 и AL2p-32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVH.SNGYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1804
AL2p-11, AL2p-17 и AL2p-19	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1805
AL2p-14, AL2p-24 и AL2p-29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1806
AL2p-15, AL2p-21, and AL2p-30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRKSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1807
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1808
AL2p-27	GVVMTQTPISLSVTPGQTASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1809
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1810
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 и AL2p-h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYT YLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTK VEIK	1811
AL2p-38 и AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1812
AL2p-39 и AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYT	1813

	YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	
AL2p-40, AL2p-42 и AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1814
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55 и AL2p-56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1815
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54 и AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1816
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1817
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYT YLHWYQQKPGQSPKWYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGQGTK VEIK	1818
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYT YLHWYQQKPGQSPKLLTYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGT KLEIK	1819
AL2p-60	GVVMIQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1820
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPAS1SCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	1821
A L2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28,	DVVIVETQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGY TYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTRVPYTFGQGT KLEIK	1822

AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p- h34, AL2p-h35, AL2p-h36		
AL2p-h59	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLTYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTK VEIK	1823
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYT YLHWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGTKV E1K	1824
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	1825

Таблица 13B: Последовательности легкой цепи антител к TREM2

Антитело	LC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1 и AL2p-58 huIgG1 PSEG	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNR YTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	1921
AL2p-47 huIgG1 и AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNA YTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	1922
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQ YTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV	1923

	VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQFPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQY TYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	1924
AL2p-40 huIgG1 и AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRY TYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	1925

[00231] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в таблицах 8A-8C, 9A-9C, 10A-10D, 11A-11D, 12A, 12B, 13A и 13B, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанного в заявке ’573 и в настоящем документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

F. *Публикация патентной заявки PCT № WO2018/015573A1*

[00232] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые предотвращают расщепление TREM2, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2018/015573A1 («заявка ’573»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00233] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий

CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки ’573. В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки ’573.

[00234] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой связывающую молекулу, которая ингибирует (предпочтительно предотвращает) расщепление TREM2. Более конкретно, в контексте настоящего изобретения расщепление (т. е. шеддинг) эктодомена TREM2 ингибируется связывающей молекулой согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой связывающую молекулу, которая ингибирует (предпочтительно предотвращает) расщепление TREM2 и активирует активность TREM2. В некоторых вариантах осуществления предложенная в настоящем документе связывающая молекула имеет сайт связывания в эктодомене TREM2, предпочтительно стеблевой области эктодомена TREM2.

[00235] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1955, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1965; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1955, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1965; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1975; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1985; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1995; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2005; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2015; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2025; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%,

предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1975; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1985; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1995; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 2005; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2015; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2025; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00236] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 14D3, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1946, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1956; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1946, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1956; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1966; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1976; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1986; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1996; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2006; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2016; и где антитело

ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1966; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1976; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1986; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1996; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60% идентичностью SEQ ID NO: 2006; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 2016; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00237] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 14D8, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1947, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1957; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1947, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1957; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1967; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1977; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1987; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1997; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2007; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2017; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1967; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1977; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1987; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по

меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 1997; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60% идентичностью SEQ ID NO: 2007; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70% идентичностью SEQ ID NO: 2017; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00238] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 7A12, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1948, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1958; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1948, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1958; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1968; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1978; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1988; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1998; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2008; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2018; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1968; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1978; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более

предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1988; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1998; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2008; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2018; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00239] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 8A11, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1949, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1959; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1949, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1959; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1969; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1979; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1989; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1999; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2009; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2019; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%,

предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1969; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1979; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1989; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1999; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2009; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2019; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00240] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 21A3, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1950, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1960; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1950, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1960; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1970; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1980; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную

последовательность согласно SEQ ID NO: 1990; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2000; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2010; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2020; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1970; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1980; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1990; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 2000; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2010; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2020; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00241] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 10C3, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1951, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1961; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1951, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей

мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1961; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1971; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1981; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1991; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2001; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2011; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2021; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1971; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1981; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1991; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 2001; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2011; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2021; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00242] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 18F9, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность

согласно SEQ ID NO: 1952, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1962; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1952, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1962; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1972; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1982; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1992; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2002; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2012; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2022; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1972; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1982; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1992; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 2002; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO:

2012; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2022; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00243] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 15C5, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1953, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1963; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1953, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1963; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1973; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1983; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1993; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2003; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2013; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2023; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1973; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1983; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более

предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1993; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 2003; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2013; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2023; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00244] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой клон антитела 1G6, который представляет собой:

(1) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1954, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 1964; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(2) антитело, где вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1954, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, обладающую по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 98% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичностью SEQ ID NO: 1964; и где антитело ингибирует расщепление TREM2;

(3) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1974; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1984; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1994; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2004; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2014; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2024; и где антитело ингибирует расщепление TREM2; или

(4) антитело, где CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%,

предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 1974; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1984; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 1994; CDR1 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 85% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% идентичностью SEQ ID NO: 2004; CDR2 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 60%, предпочтительно 100% идентичностью SEQ ID NO: 2014; и CDR3 вариабельной области легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 85% идентичностью SEQ ID NO: 2024; и где антитело ингибирует расщепление TREM2.

[00245] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое на фигуре 9 публикации патентной заявки PCT № WO2018/015573A1, воспроизведенной ниже в виде таблиц 14A-14D.

Таблица 14A

Название клона	Вариабельная область тяжелой цепи	**SEQ ID NO**
14D3	EVKLLEFGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGRAPEWLGLIRNKTKGYTTEYNRSVKGRFTISRDNTQN MLYLQMNSLRPEDTATYYCARIGVNNGGSLDYWGQGVM VTVSS	1946
14D8	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGKAPEWLGLIRNKANGYTTVYNPSVKGRFTISRDNTQN MLYLQMNTLRGEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGVM VTVSS	1947
7A12	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGKAPEWLGLIRNKANGYTTQYNPSVKGRFTISRDNTQN MLYLQMNTLRGEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGVM VTVSS	1948
8A11	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP	1949

	AGKAPEWLGLIRNKTKGYTTEYNTSVKGRFTISRDNTQN MLYLQMNSLRPEDTATYYCARIGVNNGGSLDYWGQGVM VTVSS	
21A3	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGKAPEWLGLIRNKANGYTTQYNPSVKGRFTISRDNTQN MLYLQMNTLRGEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGVM VTVSS	1950
10C3	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGETPEWLGLIRNKTKGYTTEYNPSVKGRFTISRDNTQNM LYLQMNSLRPEDTATYYCARIGTNNGGSLDYWGQGVMV TVSS	1951
18F9	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCVVSGFTFTDFYMNWIRQ AAGKAPEWLGLIRNKVNGYRTEYNPSVKGRFTISRDNIQN MLYLQMNTLRAEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGVM VTVSS	1952
15C5	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGKAPEWLGLIRNKAYGYTTEYNPSVKGRFTISRDNTQD MLYLQMNTLRAEDTATYYCARIGINYGGSLDYWGQGVM VTVSS	1953
1G6	EVKLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFTDFYMNWIRQP AGKAPEWLGLIRNKANGFTTEYNPSVKGRFTISRDNTQHM LYLQMNTLRAEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGVMV TVSS	1954
Консенсусная последовательность	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQP AGKAPEWLGLIRNKANGYTTEYNPSVKGRFTISRDNTQN MLYLQMNTLREDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGVMV TVSS	1955

Таблица 14B

Название клона	Вариабельная область легкой цепи	**SEQ ID NO**
14D3	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAW YQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1956
14D8	DILINQSPASLTVSTGEKVTMSCRSSQSLLYSEKNQDYLA WYQQKPGQFPKLLIYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLT ISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1957
7Al2	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLA WYQQKPGQSPKLLMYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTL TISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1958
8A11	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAW	1959

	YQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	
21A3	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLA WYQQKPGQSPKLLMYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTL TISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1960
10C3	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAW YQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1961
18F9	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLA WYQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLT ISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1962
15C5	DILINQSPASLTVSAGEKVTVSCKSSQSLLYSESNQDYLAW YQQKPGQFPKLLIYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLAHYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1963
1G6	DILINQSPASLTVSTGEKVTMSCKSSQSLLYSENKQDYLA WYQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLT INIVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	1964
Консенсусная последовательность	**DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENNQDYL AWYQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTD FTLTISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK**	1965

Таблица 14C

Название клона	Определяющие комплементарность области в вариабельной области тяжелой цепи					
	CDR1	**SEQ**	**CDR2**	**SEQ**	**CDR3**	**SEQ**
14D3	GFTFTDFY	1966	IRNKTKGYTT	1976	ARIGVNNGGSLDYWG	1986
14D8	GFTFTDFY	1967	IRNKANGYTT	1977	ARIGINNGGSLDYWG	1987
7Al2	GFTFTDFY	1968	IRNKANGYTT	1978	ARIGINNGGSLDYWG	1988
8A11	GFTFTDFY	1969	IRNKTKGYTT	1979	ARIGVNNGGSLDYWG	1989
21A3	GFTFTDFY	1970	IRNKANGYTT	1980	ARIGINNGGSLDYWG	1990
10C3	GFTFTDFY	1971	IRNKTKGYTT	1981	ARIGTNNGGSLDYWG	1991
18F9	GFTFTDFY	1972	IRNKVNGYRT	1982	ARIGINNGGSLDYWG	1992
15C5	GFTFTDFY	1973	IRNKAYGYT	1983	ARIGINYGGSLDY	1993

			T		WG	
1G6	GFTFTDFY	1974	IRNKANGFTT	1984	ARIGINNGGSLDYWG	1994
Консенсусная послед.	**GFTFTDFY**	1975	**IRNKANGYTT**	1985	**ARIGINNGGSLDYWG**	1995

Таблица 14D

Название клона	Определяющие комплементарность области в вариабельной области легкой цепи					
	CDR1	**SEQ**	**CDR2**	**SEQ**	**CDR3**	**SEQ**
14D3	QSLLYSENNQDY	1996	GAS	2006	EQTYSYPYT	2016
14D8	QSLLYSEKNQDY	1997	GAS	2007	EQTYSYPYT	2017
7Al2	QSLLYSEKNQDY	1998	GAS	2008	EQTYSYPYT	2018
8A11	QSLLYSENNQDY	1999	GAS	2009	EQTYSYPYT	2019
21A3	QSLLYSEKNQDY	2000	GAS	2010	EQTYSYPYT	2020
10C3	QSLLYSENNQDY	2001	GAS	2011	EQTYSYPYT	2021
18F9	QSLLYSENNQDY	2002	GAS	2012	EQTYSYPYT	2022
15C5	QSLLYSESNQDY	2003	GAS	2013	EQTYSYPYT	2023
1G6	QSLLYSENKQDY	2004	GAS	2014	EQTYSYPYT	2024
Консенсусная послед.	**QSLLYSENNQDY**	2005	GAS	2015	**EQTYSYPYT**	2025

[00246] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в приведенных выше таблицах, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанного в заявке ’573 и в настоящем документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

G. Публикация патентной заявки PCT № WO2019/055841A1

[00247] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2019/055841A1 («заявка ’841»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00248] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки '841. В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки '841.

[00249] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит одну или более (например, одну, две, три, четыре, пять или все шесть) CDR, выбранных из группы, состоящей из:

(a) последовательности CDR1 тяжелой цепи, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 2049, 2077, 2080, 2086, 2092, 2098, 2103, 2109, 2115, 2122, 2126, 2347 и 2355 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 2049, 2077, 2080, 2086, 2092, 2098, 2103, 2109, 2115, 2122, 2126, 2347 и 2355;

(b) последовательности CDR2 тяжелой цепи, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 2050, 2078, 2081, 2087, 2093, 2099, 2104, 2110, 2116, 2120, 2123, 2127, 2348 и 2356 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 2050, 2078, 2081, 2087, 2093, 2099, 2104, 2110, 2116, 2120, 2123, 2127, 2348 и 2356;

(c) последовательности CDR3 тяжелой цепи, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 2051, 2082, 2088, 2094, 2100, 2105, 2111, 2117, 2124, 2128, 2349 и 2357 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 2051, 2082, 2088, 2094, 2100, 2105, 2111, 2117, 2124, 2128, 2349 и 2357;

(d) последовательности CDR1 легкой цепи, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 2052, 2083, 2089, 2095, 2101, 2106, 2112, 2118, 2129 и 2351 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 2052, 2083, 2089, 2095, 2101, 2106, 2112, 2118, 2129 и 2351;

(e) последовательности CDR2 легкой цепи, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 2053, 2079, 2084, 2090, 2096, 2107, 2113, 2352 и 2359 или имеющей до двух аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 2053, 2079, 2084, 2090, 2096, 2107, 2113, 2352 и 2359; и

(f) последовательности CDR3 легкой цепи, обладающей по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательностью согласно любой из SEQ ID NO: 2054, 2085, 2091, 2097, 2102, 2108, 2114, 2119, 2121, 2125, 2130 и 2353 или имеющей до двух

аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности согласно любой из SEQ ID NO: 2054, 2085, 2091, 2097, 2102, 2108, 2114, 2119, 2121, 2125, 2130 и 2353.

[00250] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит:

(a) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2049, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2050, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2051, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2052, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2052, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2053; или

(b) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2077, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2078, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2051, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2052, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2054; или

(c) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2080, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2081, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2082, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2083, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2084, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2085; или

(d) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2086, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2087, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2088, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2089, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2090, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2091; или

(e) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность согласно SEQ ID NO: 2092, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2093, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2094, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2095, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2096, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2097; или (f) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2098, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2099, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2100, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2101, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2102; или

(g) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2103, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2104, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2105, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2106, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2107, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2108; или

(h) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2109, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2110, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2111, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2112, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2113, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2114; или

(i) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2115, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2116, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2117, последовательность CDR1 легкой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2118, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2119, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2119; или

(j) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2115, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2120, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2117, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2118, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2121; или

(k) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2123, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2132, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2133, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2102, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2125; или

(l) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2126, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2127, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2128, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2129, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2079, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2130; или

(m) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2347, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2348, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2349, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2351, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2352, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2353; или

(n) последовательность CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2355, последовательность CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2356, последовательность CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2357, последовательность CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2089, последовательность CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2359, и последовательность CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2091.

[00251] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающая часть содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2047; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2048; или

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2055; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2066; или

(c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2056; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2067; или

(d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2057; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2068; или

(e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2058; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2069; или

(f) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2059; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью

последовательности SEQ ID NO: 2070; или

(g) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2060; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2071; или

(h) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2061; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2072; или

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2062; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2073; или

(j) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2063; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2074; или

(k) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2064; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2075; или

(l) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2065; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2076; или

(m) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2346; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2350; или

(n) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2354; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90% идентичностью

последовательности SEQ ID NO: 2358.

[00252] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблице 15 публикации патентной заявки PCT № WO2019/055841A1, воспроизведенной ниже в виде таблицы 15. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в таблице 15.

Таблица 15

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
2042	GGACAGGGATCCAGAGTTC	3’-праймер muIgG1
2043	AGCTGGGAAGGTGTGCACAC	3’-праймер muIgG2
2044	CAGGGGCCAGTGGATAGAC	3’-праймер muIgG3
2045	GACATTGATGTCTTTGGGGT	3’-праймер muCkappa.1
2046	TTCACTGCCATCAATCTTCC	3’-праймер muCkappa.2
2047	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQG TSLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVT	Аминокислотная последовательность VH RS9.F6
2048	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTFL HWYLQKPGQSPKLLIYkVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQTTHVPPTFGGGTKLEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCF	Аминокислотная последовательность VL RS9.F6
2049	GYTFTSY	Аминокислотная последовательность CDR-H1 RS9.F6
2050	IGRSDPTTGGTNYNE	Аминокислотная последовательность CDR-H2 RS9.F6
2051	VRTSGTGDY	Аминокислотная последовательность CDR-H3 RS9.F6 и RS.F10
2052	RSSQSLVHNNGNTFLH	Аминокислотная последовательность CDR-L1 RS9.F6 и RS.F10
2053	VSNRFS	Аминокислотная последовательность

		CDR-L2 RS9.F6
2054	SQTTHVPPT	Аминокислотная последовательность CDR-L3 RS9.F6 и RS.F10
2055	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWIQWV KQRPGQGLEWIGTIYPGDGDARYTQKFKGKATLTADKS SSTTYMQLNSLASEDSAVYYCARNGITTAGYYAMDYW GQGTSVTVSS	Аминокислотная последовательность VH 21D11
2056	QVQLQQSGADLLRPGVSVKISCKGSGYTFTDHAMHWV KQSHAESLEWIGVISTYSGDTGYNQKFKGKATMTVDKS SSTAYLELARLTSEDSAIYYCAREGHYDDAMDYWGQG TSVTVSS	Аминокислотная последовательность VH 21D4.D1
2057	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWV KQKPGQGLEWIGYINPYTDGTKYNEKFKGKATLTSDKS SSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCARGEVRRYALDYWGQG TSVTVSS	Аминокислотная последовательность VH 26D2
2058	QVHLQQSGSELRSPGSSVKLSCKDFDSEVFPISYMSWIR QKPGHGFEWIGDILPSIGGRIYGVKFEDRATLDADTVSN TAYLELNSLTSEDSAIYYCARKDYGSLAYWGQGTLVTV SA	Аминокислотная последовательность VH 26E2.A3; аминокислотная последовательность VH 24B4.A1
2059	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWVI QSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKSSS TAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDDSYRRGYALDYWGQ GTSVTVSS	Аминокислотная последовательность VH 3D3.A1
2060	EVQLQQSGAEVVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMHWV KQRPEQGLEWIGRIDPANGNTKYDPKFQGKATITADTS SNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATLFAYWGQGTLVTVSA	Аминокислотная последовательность VH 40H3.A4
2061	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWI RQFPGNKLEWMGYINYSGRTIYNPSLKSRISITRDTSKN HFFLQLISVTTEDTATYYCARWNGNYGFAYWGQGTLV TVSA	Аминокислотная последовательность VH 42E8.H1
2062	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIR QFPGNRLEWMGYISFSGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQF FLQLNSVTTEDTATYYCARWNGNYGFAYWGQGTLVTV SA	Аминокислотная последовательность VH 49H1 LB 1
2063	QVHLQQSGSELRSPGSSVKLSCKDFDSEVFPIAYMSWVR QKPGHGFEWIGDILPSIGRRIYGVKFEDKATLDADTVSN	Аминокислотная последовательность VH

	TAYLELNSLTSEDSAIYYCTRKDYGSLAYWGQGTLVTVSA	54C2.A1
2064	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSRYSVYWVRQPPGKGLEWLGMIWGGGNTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDSAMYYCVQYGGMDYWGQGTSVTVSS	Аминокислотная последовательность VH 57D7.A1
2065	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQGTSLTVSS	Аминокислотная последовательность VH RS9.F6; аминокислотная последовательность VH RS.F10
2066	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGRSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGYYYCQHFWGTPYTFGGGTKVEIK	Аминокислотная последовательность VL 2 ID 11
2067	DWMTQTPLTLSVTIGQPASFSCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLRRPGQSPKRLIYVVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 2 1D4.D 1
2068	DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTPWTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 26D2
2069	DWMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYLQWFLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 26E2.A3; аминокислотная последовательность VL 24B4.A1
2070	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKSYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFRGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYFSYPPTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 3D3.A1
2071	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGIDFTLRINRVEAEDVGVYYCAQNLELPTFGSGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 40H3.A4
2072	DWMTQNPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQTTHALFTFGSGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 42E8.H1
2073	DWMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVTFTFGSGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 49H1 LB 1
2074	DWMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL	Аминокислотная последовательность VL

	RISRVEAEDLGVYFCSQSTHLPYTFGGGTKLEIK	54C2.A1
2075	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLE WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 57D7.A1
2076	DWMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHNNGNTFLH WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYFCSQTTHVPPTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL RS9.F6; аминокислотная последовательность VL RS.F10
2077	GYTFTSYWMH	CDR-H1 RS9.F6 и RS.F10
2078	RSDPTTGGTNYNEKFKT	CDR-H2 RS9.F6 и RS.F10
2079	KVSNRFS	CDR-L2 RS9.F6, RS.F10, 26E2.A3, 24B4.A1, 42E8.H1, 49H11.B1, 54C2.Al и 57D7.A1
2080	GYTFTSYWIQ	2ID11 CDR-H1
2081	TIYPGDGDARYTQKFKG	2 ID 11 CDR-H2
2082	ARNGITTAGYYAMDY	2 ID 11 CDR-H3
2083	RASENIYSNLA	2ID11 CDR-L1
2084	AATNLAD	2 ID 11 CDR-L2
2085	QHFWGTPYT	2 ID 11 CDR-L3
2086	GYTFTDHAMH	21D4.D1 CDR-H1
2087	VISTYSGDTGYNQKFKG	21D4.D1 CDR-H2
2088	AREGHYDDAMDY	21D4.D1 CDR-H3
2089	KSSQSLLDSDGKTYLN	CDR-L1 21D4.D1 и 51D4
2090	VVSKLDS	21D4.D1 CDR-L2
2091	WQGTHFPYT	CDR-L3 21D4.D1 и 51D4
2092	GYTFTSYVMH	26D2 CDR-H1
2093	YINPYTDGTKYNEKFKG	26D2 CDR-H2
2094	ARGEVRRYALDY	26D2 CDR-H3
2095	KASEDIYNRLA	26D2 CDR-L1
2096	GATSLET	26D2 CDR-L2
2097	QQYWSTPWT	26D2 CDR-L3
2098	DSEVFPISYMS	CDR-H1 26E2.A3 и 24B4.A1
2099	DILPSIGGRIYGVKF	CDR-H2 26E2.A3 и 24B4.A1

2100	ARKDYGSLAY	CDR-H3 26E2.A3 и 24B4.A1
2101	RSSQSLVHINGNTYLQ	CDR-L1 26E2.A3, 24B4.A1 и 54C2.A1
2102	SQSTHVPYT	CDR-L3 26E2.A3 и 24B4.A1
2103	GYTLSEYTMH	3D3.A1 CDR-H1
2104	GVIPNSGGTSYNQKFRD	3D3.A1 CDR-H2
2105	ARGDDSYRRGYALDY	3D3.A1 CDR-H3
2106	KSSQSLLYSSNQKSYLA	3D3.A1 CDR-L1
2107	WASTRES	3D3.A1 CDR-L2
2108	QQYFSYPPT	3D3.A1 CDR-L3
2109	GFNIKDTYMH	40H3.A4 CDR-H1
2110	RIDPANGNTKYDPKFQG	40H3.A4 CDR-H2
2111	ATLFAY	40H3.A4 CDR-H3
2112	RSSKSLLHSNGITYLY	40H3.A4 CDR-L1
2113	QMSNLAS	40H3.A4 CDR-L2
2114	AQNLELPT	40H3.A4 CDR-L3
2115	GYSITSDYAWN	CDR-H1 42E8.H1 и 49Hll.Bl
2116	YINYSGRTIYNPSLKS	42E8.H1 CDR-H2
2117	ARWNGNYGFAY	CDR-H3 42E8.H1 и 49Hll.Bl
2118	RSSQSLVHINGNTYLH	CDR-L1 42E8.H1 и 49Hll.Bl
2119	SQTTHALFT	42E8.H1 CDR-L3
2120	YISFSGSTSYNPSLKS	49H11.B1 CDR-H2
2121	SQSTHVTFT	49H11.B1 CDR-L3
2122	DSEVFPIAYMS	54C2.A1 CDR-H1
2123	DILPSIGRRIYGVKFED	54C2.A1 CDR-H2
2124	KDYGSLAY	54C2.A1 CDR-H3
2125	SQSTHLPYT	54C2.A1 CDR-L3
2126	GFSLSRYSVY	57D7.A1 CDR-H1
2127	MIWGGGNTDYNSALKS	57D7.A1 CDR-H2
2128	YGGMDY	57D7.A1 CDR-H3
2129	RSSQSIVHSNGNTYLE	57D7.A1 CDR-L1
2130	FQGSHVPYT	57D7.A1 CDR-L3
2131	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD	RS9.F6-Fd

	KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQG TSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH	
2132	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQG TSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVT KEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	RS9.F6-Fd, слитый с Fc с мутациями LALAPG, связывания TfR и выступа (knob)
2133	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVD KPSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQG TSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	RS9.F6-Fd, слитый с Fc с мутациями LALAPG и впадины (hole)
2134	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWV IQSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKS SSTAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDDSYRRGYALDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTH	3D3.A1-Fd
2135	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWV IQSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKS SSTAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDDSYRRGYALDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS	3D3.A1-Fd, слитый с Fc с мутациями LALAPG, связывания TfR и выступа (knob)

	SWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVLWESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	
2136	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTLSEYTMHWV IQSHGKSLEWIGGVIPNSGGTSYNQKFRDKASLTVDKS SSTAYLELRSLTSEDSAVYYCARGDDSYRRGYALDYW GQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	3D3.A1-Fd, слитый с Fc с мутациями LALAPG и впадины (hole)
1	MEPLRLLTLLFVTELSGAHNTTWQGVAGQSLQVSCPY DSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRWSTHNLWLLSF LRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQS LHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESES FEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKTLAA SALWAAAWGQKPGTPPSELDCGHDPGYQLQTLPGLR DT	Белок TREM2 человека
2137	MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVE MKLAVDEEENADNNTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVI VFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECEPXAGTESPVREEP GEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTGTIKLLNE NSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQ HFVKIQVKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAY SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRA GKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFF GHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTI SRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNV KLTVSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPDHYVWGAQRDA WGPGAAKSGVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRS	Белок рецептора трансферрина 1 (TFR1) человека

	IIFASWSAGDFGSVGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLD KAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFL YQDSNWASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCE DTDYPYLGTTMDTYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQ FVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYRADIKE MGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFV MKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFWGSGS HTLPALLENLKLRKQNNGAFNETLFRNQLALATWTIQ GAANALSGDVWDIDNEF	
2138	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Человеческая Fc-последовательность дикого типа положения 231-447, нумерация согласно EU-индексу
2139	EPKSCDKTHTCPPCP	Шарнирная последовательность человеческого IgG1
2140	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20
2141	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21
2142	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.22
2143	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	Клон CH3C.35.23

	WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2144	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24
2145	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17
2146	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1
2147	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.2
2148	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.3
2149	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.4
2150	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.35.20.5

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2151	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.6
2152	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.a.l
2153	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.a.2
2154	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.a.3
2155	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.a.4
2156	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.a.5

2157	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.a.6
2158	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.1
2159	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2
2160	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3
2161	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4
2162	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.5
2163	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	Клон CH3C.35.23.6

	WESFGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2164	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24.1
2165	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24.2
2166	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24.3
2167	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24.4
2168	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24.5
2169	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESFGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.24.6
2170	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.35.21. 17.1

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2171	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2
2172	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.3
2173	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.4
2174	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESFGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.5
2175	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESFGTEWVSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.6
2176	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клоны CH3C.35.N390 и CH3C.35.N163

2177	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGLVWVGYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVAKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.1
2178	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTVWSHYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGYVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.2
2179	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSQYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVEKSDW QQGHVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3
2180	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESVGTPWALYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVLKSEW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.4
2181	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTVWSKYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C. 17
2182	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C. 18
2183	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	Клон CH3C.21

	WESLGLVWVGYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2184	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESMGHVWVGYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKST WQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.25
2185	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGLVWVFSKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.34
2186	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35
2187	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.44
2188	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVGYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.51
2189	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVATKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3. 1-3
2190	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.3. 1-9

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGPVWVHTKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2191	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVDQKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTWQ QGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.2-5
2192	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVNQKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.2-19
2193	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVNFKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.3.2-1
2194	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWAVYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C. 18
2195	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESLGHVWAVYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C. 18
2196	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVY WESLGHVWAVYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C. 18

2197	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C. 18
2198	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYFTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C. 18
2199	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYHTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Вариант клона CH3C. 18
2200	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWAVYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35. 13
2201	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWAVYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35. 14
2202	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWAVYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35. 15
2203	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW	Клон CH3C.35. 16

	WESLGHVWVNQKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2204	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVNQQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35. 17
2205	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESLGHVWVNQQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35. 18
2206	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35. 19
2207	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.K165Q
2208	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYQTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.N163.K165Q
2209	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.1
2210	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.35.21.2

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2211	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.3
2212	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTGEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.4
2213	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFSCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.5
2214	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.6
2215	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEWQ QGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.7
2216	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFTCGVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.8

2217	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFECWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.9
2218	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFKCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 10
2219	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTPEEW QQGFVFKCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21.il
2220	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 12
2221	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTGEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 13
2222	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 14
2223	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW	Клон CH3C.35.21. 15

	WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTGEEW QQGFVFTCWVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2224	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTREEW QQGFVFTCGVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 16
2225	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWSSYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 18
2226	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFDYVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK	Клон CH3B.1
2227	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFDMVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK	Клон CH3B.2
2228	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFEYVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK	Клон CH3B.3
2229	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFEMVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK	Клон CH3B.4
2230	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3B.5

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PRFELVTTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYGFHDLSLSPGK	
2231	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVEFIWYVDGVDVRYEWQLPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2A2.1
2232	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVGFVWYVDGVPVSWEWYWPREEQYNSTYRWS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2A2.2
2233	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFDWYVDGVMVRREWHRPREEQYNSTYRWS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2A2.3
2234	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVSFEWYVDGVPVRWEWQWPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2A2.4
2235	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVAFTWYVDGVPVRWEWQNPREEQYNSTYRWS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2A2.5
2236	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDPQTPP WEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYTYYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.1

2237	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDPPSPP WEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.2
2238	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDPQTPP WEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.3
2239	APELLGGPSWLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDFRGP PWEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYYHDYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.4
2240	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDPQTV PWEVKFNWVDGVEVHNAKTKPREEEYYSNYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2C.5
2241	APELLGGPSWLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSVP PRMVKFNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.1
2242	APELLGGPSWLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSVP PWMVKFNWYVDGVEVHNAKTKSLTSQHNSTVRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.2
2243	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD MWEYVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWVKQLNSTWRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI	Клон CH2D.3

	AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2244	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD DWTWVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWIAQPNSTWRW SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.4
2245	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD DWEWVKFNWYVDGVEVHNAKTKPWKLQLNSTWRW SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2D.5
2246	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPWVWFYWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWS VLTVLHQDWLNGKEYKCSVVNIALWWSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.1
2247	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPWGFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCRVSNSALTWKIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.2
2248	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPWGFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCRVSNSALSWRIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.3
2249	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPIVGFRWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCRVSNSALRWRIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH2E3.4
2250	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPAVGFEWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH2E3.5

	LTVLHQDWLNGKEYKCQVFNWALDWVIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2251	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями впадины (hole)
2252	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями впадины (hole) и LALA
2253	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями впадины (hole) и YTE
2254	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2255	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутацией выступа (knob)
2256	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа (knob) и LALA

2257	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа (knob) и YTE
2258	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2259	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутацией выступа (knob)
2260	APEAAGGPSWLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob) и LALA
2261	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob) и YTE
2262	APEAAGGPSWLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2263	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQV	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole)

2264	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole) и LALA
2265	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2266	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2267	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутацией выступа (knob)
2268	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob) и LALA
2269	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2270	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob) и YTE

	WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2271	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2272	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2273	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole)
2274	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole) и LALA
2275	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2276	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQ GFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole) и YTE
2277	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(hole), LALA и YTE
2278	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2279	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутацией выступа (knob)
2280	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob) и LALA
2281	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2282	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob) и YTE
2283	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE

2284	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2285	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole)
2286	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole) и LALA
2287	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2288	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole) и YTE
2289	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2290	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE

	EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2291	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутацией выступа (knob)
2292	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob) и LALA
2293	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2294	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob) и YTE
2295	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2296	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2297	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(hole)
2298	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole) и LALA
2299	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2300	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole) и YTE
2301	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2302	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2303	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутацией выступа (knob)

2304	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob) и LALA
2305	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2306	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob) и YTE
2307	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2308	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2309	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole)
2310	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole) и LALA

	WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2311	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2312	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole) и YTE
2313	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2314	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2315	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутацией выступа (knob)
2316	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob) и LALA
2317	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа

	LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(knob) и LALAPG
2318	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob) и YTE
2319	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2320	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2321	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole)
2322	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole) и LALA
2323	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole) и LALAPG

2324	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLW ESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole) и YTE
2325	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2326	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2327	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутацией выступа (knob)
2328	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob) и LALA
2329	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2330	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob) и YTE

	WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2331	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2332	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2333	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole)
2334	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole) и LALA
2335	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2336	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole) и YTE
2337	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины

	VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	(hole), LALA и YTE
2338	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2339	YxTEWSS	Мотив CH3C
2340	TxxExxxxF	Мотив CH3C
2341	GGACAGGGATCCAGAGTTCC	3'-ПЦР-праймер VH mulgGI
2342	AGCTGGGAAGGTGTGCACAC	3'-ПЦР-праймер VH mu3/4G2
2343	CAGGGGCCAGTGGATAGAC	3'-ПЦР-праймер VH mu3/4G3
2344	GACATTGATGTCTTTGGGGT	3'-ПЦР-праймер VL muCkappa.1
2345	TTCACTGCCATCAATCTTCC	3'-ПЦР-праймер VL muCkappa.2
2346	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHW VKQSHGKSLEWIGYINPNNGGTTYNQKEKGKATLTVN KSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCATYNNHYFDSWGQ GTTLTVSS	Аминокислотная последовательность VH 7B10.A2
2347	GYTFTDYNMH	7B10.A2 CDR-H1
2348	YINPNNGGTTYNQKFKG	7B10.A2 CDR-H2
2349	ATYNNHYFDS	7B10.A2 CDR-H3
2350	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQ KPDGTVKLLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEPEDIATYYCQQYSNLPYTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 7B10.A2
2351	SASQGISNYLN	7B10.A2 CDR-L1
2352	YTSNLHS	7B10.A2 CDR-L2
2353	QQYSNLPYT	7B10.A2 CDR-L3
2354	QVHLQQSGPEWRPGVSVKISCKGSGYTFTDYGMHWV KQSHAKSLEWIGVISTYNGNTSYNQKYKGKATVTVD KPSSTAYMELVRLTSEDSAIYYCARDFGYVPFDYWGQ GTTLTVSS	Аминокислотная последовательность VH 51D4

2355	GYTFTDYGMH	51D4 CDR-H1
2356	VISTYNGNTSYNQKYKG	51D4 CDR-H2
2357	ARDFGYVPFDY	51D4 CDR-H3
2358	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYL NWLLQRP GQSPKRLIYLVSYLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVE ADDLGV YYCWQGTHFPYTFGGGTKLEIK	Аминокислотная последовательность VL 51D4
2359	LVSYLDS	51D4 CDR-L2
2360	GX2X3X4X5X6X7X8X9X10X11, где X2 представляет собой Y или F; X3 представляет собой T, N или S; X4 представляет собой F, L или I; X5 представляет собой T, S или K; X6 представляет собой D, S или E; X7 представляет собой D или отсутствует; X8 представляет собой H, Y или T; X9 представляет собой A, N, G, V, W, T или Y; X10 представляет собой M, I или W; и X представляет собой H, Q или N	Консенсусная последовательность CDR-H1
2361	GYX3X4X5X6X7X8X9X10X11, где X3 представляет собой T или S; X4 представляет собой F, L или I; X5 представляет собой T или S; X6 представляет собой D, S или E; X7 представляет собой D или отсутствует; X8 представляет собой H или Y; X9 представляет собой A, N, G, V, W, T или A; X10 представляет собой M, I или W; и X11 представляет собой H, Q или N	Консенсусная последовательность CDR-H1
2362	GX2X3X4X5X6X8X9X10X11, где X представляет собой Y или F; X3 представляет собой T или N; X4 представляет собой F, L или I; X представляет собой T, S или K; X6 представляет собой D, S или E; X8 представляет собой H, Y или T; X представляет собой A, N, G, V, W, T, Y или A; Xi представляет собой M или I; и X представляет собой H или Q	Консенсусная последовательность CDR-H1
2363	GYTX4X5X6X8X9X10X11, где X4 представляет собой F или L; X представляет собой T или S; X6 представляет собой D, S или E; X8 представляет собой H, Y; X9 представляет собой A, N, G, V, W, T; X10 представляет собой M или I; и X11 представляет собой H или Q	Консенсусная последовательность CDR-H1
2364	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YX12X13X14X15X16X17, где X1 представляет собой D, V, Y, R, G или T; X2 представляет собой I, S или V; X3 представляет собой L, S, N, D, I или Y; X4 представляет собой P, T или	Консенсусная последовательность CDR-H2

	отсутствует; X5 представляет собой S, Y, N, T, A, G или F; X6 представляет собой I, S, N, T или D; X7 представляет собой G или D; X8 представляет собой G, D, N, R или S; X9 представляет собой R, T или A; X10 представляет собой I, G, S, K, T, N или R; X12 представляет собой G, N, D или T; X13 представляет собой V, Q, E или P; X14 представляет собой K или S; X15 представляет собой F, Y или L; X16 представляет собой K, R, Q или отсутствует; и X17 представляет собой G, T, D, S или отсутствует	
2365	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YX12X13X14X15X16X17, где Xi представляет собой V, Y, R, G или T; X2 представляет собой I, S или V; X3 представляет собой S, N, D, I или Y; X4 представляет собой P, T или отсутствует; X5 представляет собой Y, N, T, A, G или F; X6 представляет собой S, N, T или D; X7 представляет собой G или D; X8 представляет собой G, D, N, R или S; X9 представляет собой T или A; X10 представляет собой I, G, S, K, T, N или R; X12 представляет собой N, D или T; X13 представляет собой Q, E или P; X14 представляет собой K или S; X15 представляет собой F, Y или L; X16 представляет собой K, R или Q; и Xi представляет собой G, T, D или S	Консенсусная последовательность CDR-H2
2366	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10YX12X13KX15X16X17, где Xi представляет собой V, Y, R, G или T; X2 представляет собой I, S или V; X3 представляет собой S, N, D, I или Y; X4 представляет собой P или T; X5 представляет собой Y, N, T, A или G; X6 представляет собой S, N, T или D; X7 представляет собой G или D; X8 представляет собой G, D или N; X9 представляет собой T или A; X10 представляет собой G, S, K, T, N или R; X12 представляет собой N, D или T; X13 представляет собой Q, E или P; X15 представляет собой F или Y; X16 представляет собой K, R или Q; и X17 представляет собой G, T или D	Консенсусная последовательность CDR-H2
2367	ARX3X4X5X6X7X8X9X10YAX13DY, где X3 представляет собой G или N; X4 представляет собой D или G; X5 представляет собой D или I; X6 представляет собой S или T; X7 представляет собой Y или T; X8 представляет собой R или A; X9 представляет собой R или G; X10 представляет собой G или Y; и X13 представляет собой L или M	Консенсусная последовательность CDR-H3

2368	X1SSX4SLX7X8X9X10X11X12X13X14X15LX17, где X1 представляет собой R или K; X4 представляет собой Q или K; X7 представляет собой V или L; X8 представляет собой H, D или Y; X9 представляет собой I, N или S; X10 представляет собой S или отсутствует; X11 представляет собой D или N; X12 представляет собой G или Q; X13 представляет собой N, I или K; X14 представляет собой T или S; X15 представляет собой Y или F; и X17 представляет собой Q, H, Y, N или A	Консенсусная последовательность CDR-L1
2369	X1ASX4X5IX7X8X9LX11, где X1 представляет собой R, K или S; X4 представляет собой E или Q; X5 представляет собой N, D или G; X7 представляет собой Y или S; X8 представляет собой S или N; X9 представляет собой N, R или Y; и X11 представляет собой A или N	Консенсусная последовательность CDR-L1
2370	X1X2SX4X5X6S, где Xi представляет собой K, Q, Y, V или L; X2 представляет собой V, M или T; X4 представляет собой N, K или Y; X5 представляет собой R или L; и X6 представляет собой F, A, H или D	Консенсусная последовательность CDR-L2
2371	X1X2X3X4X5X6X7X8T, где Xi представляет собой S, W или Q; X2 представляет собой Q или H; X3 представляет собой S, T, G, Y или F; X4 представляет собой T, F, W, S; X5 представляет собой H, S, G или N; X6 представляет собой V, A, F, Y, T или L; X7 представляет собой P, T или L; и X8 представляет собой Y, F, P или W	Консенсусная последовательность CDR-L3
2372	QX2X3X4X5X6PX8T, где X2 представляет собой Q или H; X3 представляет собой Y или F; X4 представляет собой F, W или S; X5 представляет собой S, G или N; X6 представляет собой Y, T или L; и X8 представляет собой P, Y или W	Консенсусная последовательность CDR-L3
2373	SGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAW CRQLGEK GPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTI TLRNLQP HDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDA GDLWFPG ESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTS	Аминокислотная последовательность внеклеточного домена (ECD) TREM2 человека (без сигнального пептида и His-метки)
2374	DLWFPGESES	Пептид TREM2 человека
2375	DLWFPGESE	Аминокислотная последовательность 9-мера пептида TREM2 человека

2376	DLWFP	Последовательность пептида TREM2 человека (остатки 140-144 полноразмерного TREM2)
2377	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESWGFVWSTYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSN WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18.3.4-1 (CH3C.3.4-1)
2378	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESWGHVWSTYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSN WQQGYVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18.3.4-19 (CH3C.3.4-19)
2379	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESLGHVWVEQKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKST WQQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18.3.2-3 (CH3C.3.2-3)
2380	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVGVKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18.3.2-14 (CH3C.3.2-14)
2381	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVHTKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18.3.2-24 (CH3C.3.2-24)
2382	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESWGTVWGTYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSN	Клон CH3C.18.3.4-26 (CH3C.3.4-26)

	WQQGYVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2383	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESLGHVWVGTKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPKSTW QQGWVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.18.3.2-17 (CH3C.3.2-17)
2384	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1
2385	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1
2386	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1
2387	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.S413
2388	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3.1
2389	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ	Клон CH3C.35.N390.1

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2390	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.6.1
2391	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2392	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2393	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2394	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2395	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутацией выступа (knob)
2396	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	Клон CH3C.35.20.1.1 с

	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	мутациями выступа (knob) и LALA
2397	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2398	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob) и YTE
2399	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2400	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2401	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole)
2402	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole) и LALA

	QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2403	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2404	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQ GFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole) и YTE
2405	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2406	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2407	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутацией выступа (knob)
2408	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob) и LALA
2409	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob) и LALAPG

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2410	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob) и YTE
2411	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2412	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2413	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole)
2414	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole) и LALA
2415	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2416	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE	Клон CH3C.35.23.2.1 с

	DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	мутациями впадины (hole) и YTE
2417	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE
2418	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2419	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутацией выступа (knob)
2420	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob) и LALA
2421	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob) и LALAPG
2422	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob) и YTE

	QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2423	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob), LALA и YTE
2424	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG и YTE
2425	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole)
2426	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole) и LALA
2427	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole) и LALAPG
2428	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole) и YTE
2429	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole), LALA и YTE

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
2430	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG и YTE
2431	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями M428L и N434S
2432	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob), M428L и N434S
2433	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2434	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2435	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole), M428L и N434S
2436	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	Клон CH3C.35.20.1 с

	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2437	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2438	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями M428L и N434S
2439	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2440	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2441	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2442	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S

	QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	
2443	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2444	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.20.1.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2445	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями M428L и N434S
2446	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2447	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2448	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV WWESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2449	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	
2450	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2451	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVW WESYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2452	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями M428L и N434S
2453	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2454	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2455	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2456	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	Клон CH3C.35.21. 17.2 с

	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2457	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2458	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVL WESYGTEWASYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.21. 17.2 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2459	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями M428L и N434S
2460	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2461	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2462	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW	Клон CH3C.35.23 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S

	QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	
2463	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2464	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2465	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2466	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями M428L и N434S
2467	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2468	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2469	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	M428L и N434S
2470	IAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2471	IAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2472	IAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESFGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEE WQQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23. 1.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2473	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями M428L и N434S
2474	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2475	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2476	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	Клон CH3C.35.23.2 с

	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2477	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2478	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2479	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2480	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями M428L и N434S
2481	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2482	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S

	QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	
2483	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2484	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2485	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2486	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKSEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.2.1 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2487	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями M428L и N434S
2488	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2489	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L

	PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	и N434S
2490	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2491	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2492	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2493	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWVNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.3 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2494	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями M428L и N434S
2495	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2496	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH	Клон CH3C.35.23.4 с

	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2497	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями выступа (knob), LALAPG, и M428L и N434S
2498	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2499	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S
2500	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEW QQGFVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Клон CH3C.35.23.4 с мутациями впадины (hole), LALAPG, и M428L и N434S
2501	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями впадины (hole) и M428L и N434S
2502	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW	Последовательность Fc с мутациями впадины (hole), LALA, и M428L и N434S

	QQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	
2503	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа (knob) и M428L и N434S
2504	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	Последовательность Fc с мутациями выступа (knob), LALA, и M428L и N434S
2505	MPALLSLVSLLSVLLMGCVAETGGSGHHHHHHSGTH NTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQL GEKGPCQRWSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGT LTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVL ADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGE IPFPPTSAS	SS2_NHis_TREM2

[00253] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в приведенных выше таблицах, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанного в заявке ’841 и в настоящем документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

H. *Публикация патентной заявки PCT № WO2019/118513A1*

[00254] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2019/118513A1 («заявка ’513»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00255] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки ’513. В некоторых вариантах

осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки ’513.

[00256] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2514, CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2515, CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2517, CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2518, и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2519.

[00257] В некоторых вариантах осуществления антитело является афукозилированным и содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 2506, последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 2507, и активную Fc-область человеческого IgG1.

[00258] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит все 3 CDR тяжелой цепи последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2512, и все 3 CDR легкой цепи последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2513.

[00259] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит замену A на T в положении 97 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2512, и замену K на R в положении 98 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2512.

[00260] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 2506, 2508 или 2510.

[00261] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 2506, 2508 или 2510, и последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 2507, 2509 или 2511. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 2506.

[00262] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 2506, и последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 2507.

[00263] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело 37012 (см. таблицу 16A).

[00264] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, имеющее последовательность VL, VH, полную последовательность тяжелой цепи или полную последовательность легкой цепи, раскрытые в таблице 1A, или последовательность CDR, раскрытую в таблице 1B публикации патентной заявки PCT № WO2019/118513A1, которые воспроизведены ниже в виде таблиц 16A и 16B, соответственно.

Таблица 16A

SEQ ID	Название	Последовательность

NO:		
2506	37012 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGTLVTVSS
2507	37012 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIK
2508	37013VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGTLVTVSS
2509	37013VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAP KLLLYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQRI YNSPWTFGQGTKLELK
2510	37014VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVASLTNSGGSTYYADSVKGRFTLSRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGTLVTVSS
2511	37014VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIK
2512	37017VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKEWAGSGYFDYWGQGTLVTVSS
2513	37017VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIK
2529	Полная 37012_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2530	Полная 37012 L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

2531	Полная 37013_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2532	Полная 37013 L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAP KLLLYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCQRI YNSPWTFGQGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
2533	Полная 37014_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVASLTNSGGSTYYADSVKGRFTLSRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTREWAGSGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2534	Полная 37014 L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
2535	Полная 37017_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMAWVRQAPGKG LEWVSSLTNSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKEWAGSGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

2536	Полная 37017_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGNNLAWYQQKPGKAPK LLIYYTSNRFTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRIYN SPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Таблица 16B - CDR гуманизированных антител

CDR	Последовательность	SEQ ID NO
CDR-H1	FSNYYMA	2514
CDR-H2	SLTNSGGSTY	2515
CDR-H3	EWAGSGY	2516
CDR-L1	NVGNNLA	2517
CDR-L2	YTSNRFT	2518
CDR-L3	RIYNSPW	2519

[00265] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в приведенных выше таблицах, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанного в заявке ’513 и в настоящем документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

I. *Публикация патентной заявки PCT № WO2020/055975A1*

[00266] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2020/055975A1 («заявка ’975»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00267] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки ’975. В некоторых вариантах

осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки ’975.

[00268] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO: 2539, L2, полученную из SEQ ID NO: 2539, L3, полученную из SEQ ID NO: 2539, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO: 2540, H2, полученную из SEQ ID NO: 2540, H3, полученную из SEQ ID NO: 2540, или любую их комбинацию.

[00269] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 согласно SEQ ID NO: 2541, L2, содержащую аминокислотную последовательность IVS, L3 согласно SEQ ID NO: 2542 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1 согласно SEQ ID NO: 2543, H2, содержащую SEQ ID NO: 2544, H3, содержащую SEQ ID NO: 2545, или любую их комбинацию.

[00270] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO: 2546, L2, полученную из SEQ ID NO: 2546, L3, полученную из SEQ ID NO: 2546, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO: 2547, H2, полученную из SEQ ID NO: 2547, H3, полученную из SEQ ID NO: 2547, или любую их комбинацию.

[00271] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 согласно SEQ ID NO: 2548, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 согласно SEQ ID NO: 2549 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1 согласно SEQ ID NO: 2550, H2, содержащую SEQ ID NO: 2551, H3, содержащую SEQ ID NO: 2552, или любую их комбинацию.

[00272] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO: 2553, L2, полученную из SEQ ID NO: 2553, L3, полученную из SEQ ID NO: 2553, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO: 2554, H2, полученную из SEQ ID NO: 2554, H3, полученную из SEQ ID NO: 2554, или любую их комбинацию.

[00273] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 согласно SEQ ID NO: 2555, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 согласно SEQ ID NO: 2556 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1 согласно SEQ ID NO: 2557, H2, содержащую SEQ ID NO: 2558, H3, содержащую SEQ ID NO: 2559, или любую их комбинацию.

[00274] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную

область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO: 2560, L2, полученную из SEQ ID NO: 2560, L3, полученную из SEQ ID NO: 2560, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO: 2561, H2, полученную из SEQ ID NO: 2561, H3, полученную из SEQ ID NO: 2561, или любую их комбинацию.

[00275] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 согласно SEQ ID NO: 2562, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 согласно SEQ ID NO: 2563 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1 согласно SEQ ID NO: 2564, H2, содержащую SEQ ID NO: 2565, H3, содержащую SEQ ID NO: 2566, или любую их комбинацию.

[00276] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO: 2567, L2, полученную из SEQ ID NO: 2567, L3, полученную из SEQ ID NO: 2567, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO: 2568, H2, полученную из SEQ ID NO: 2568, H3, полученную из SEQ ID NO: 2568, или любую их комбинацию. В настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие антитело, включая, не ограничиваясь перечисленным, фармацевтические композиции. В отдельных вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело.

[00277] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 согласно SEQ ID NO: 2569, L2, содержащую аминокислотную последовательность KVS, L3 согласно SEQ ID NO: 2570 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1 согласно SEQ ID NO: 2571, H2, содержащую SEQ ID NO: 2572, H3, содержащую SEQ ID NO: 2573, или любую их комбинацию.

[00278] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1, полученную из SEQ ID NO: 2574, L2, полученную из SEQ ID NO: 2574, L3, полученную из SEQ ID NO: 2574, или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1, полученную из SEQ ID NO: 2575, H2, полученную из SEQ ID NO: 2575, H3, полученную из SEQ ID NO: 2575, или любую их комбинацию.

[00279] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) вариабельную область легкой цепи, содержащую L1 согласно SEQ ID NO: 2576, L2, содержащую аминокислотную последовательность WAS, L3 согласно SEQ ID NO: 2577 или любую их комбинацию; и/или (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую H1 согласно SEQ ID NO: 2578, H2, содержащую SEQ ID NO: 2579, H3, содержащую SEQ ID NO: 2580, или любую их комбинацию.

[00280] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой HJ23.4, HJ23.7, HJ23.8, HJ23.9, HJ23.10 или HJ23.13. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело, полученное из HJ23.4, HJ23.7,

HJ23.8, HJ23.9, HJ23.10 или HJ23.13. Учетный номер для гибридомы, посредством которой были продуцированы антитела HJ23.4, HJ23.7, HJ23.8, HJ23.9, HJ23.10 и HJ23.13, и их соответствующие вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи указаны ниже:

Таблица 17A

Антитело (№ ATCC гибридомы)	Вариабельная область легкой цепи	Вариабельная область тяжелой цепи
HJ23.4 (PTA-125168)	SEQ ID NO: 2539	SEQ ID NO: 2540
HJ23.7 (PTA-125169)	SEQ ID NO: 2546	SEQ ID NO: 2547
HJ23.8 (PTA-125170)	SEQ ID NO: 2552	SEQ ID NO: 2553
HJ23.9 (PTA-125171)	SEQ ID NO: 2561	SEQ ID NO: 2562
HJ23.10 (PTA-125172)	SEQ ID NO: 2567	SEQ ID NO: 2568
HJ23.13 (PTA-125173)	SEQ ID NO: 2574	SEQ ID NO: 2575

[00281] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблицах A и B, или сводной таблице, прилагаемой к примеру 2 публикации патентной заявки PCT № WO2020/055975A1, воспроизведенной ниже в виде таблиц 17B, 17C и 17D.

Таблица 17B

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	**L2**	**L3**	**H1**	**H2**	**H3**
1	SEQ ID NO: 2541					
2	SEQ ID NO: 2541	IVS				
3	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542			
4		IVS				
5		IVS	SEQ ID NO: 2542			
6			SEQ ID NO: 2542			
7	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542			
8				SEQ ID NO: 2543		

9				SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
10				SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
11					SEQ ID NO: 2544	
12					SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
13						SEQ ID NO: 2545
14				SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
15	SEQ ID NO: 2541			SEQ ID NO: 2543		
16	SEQ ID NO: 2541			SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
17	SEQ ID NO: 2541			SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
18	SEQ ID NO: 2541				SEQ ID NO: 2544	
19	SEQ ID NO: 2541				SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
20	SEQ ID NO: 2541					SEQ ID NO: 2545
21	SEQ ID NO: 2541			SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
22	SEQ ID NO: 2541	IVS		SEQ ID NO: 2543		
23	SEQ ID NO: 2541	IVS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
24	SEQ ID NO: 2541	IVS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
25	SEQ ID NO: 2541	IVS			SEQ ID NO: 2544	

26	SEQ ID NO: 2541	IVS			SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
27	SEQ ID NO: 2541	IVS				SEQ ID NO: 2545
28	SEQ ID NO: 2541	IVS		SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
29	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		
30	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
31	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
32	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	
33	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
34	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
35	SEQ ID NO: 2541	IVS	SEQ ID NO: 2542			SEQ ID NO: 2545
36		IVS		SEQ ID NO: 2543		
37		IVS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
38		IVS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
39		IVS			SEQ ID NO: 2544	
40		IVS			SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
41		IVS				SEQ ID NO: 2545
42		IVS		SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545

43		IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		
44		IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
45		IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
46		IVS	SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	
47		IVS	SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
48		IVS	SEQ ID NO: 2542			SEQ ID NO: 2545
49		IVS	SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
50			SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		
51			SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
52			SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
53			SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	
54			SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
55			SEQ ID NO: 2542			SEQ ID NO: 2545
56			SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
57	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		
58	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
59	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545

60	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	
61	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
62	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542			SEQ ID NO: 2545
63	SEQ ID NO: 2541		SEQ ID NO: 2542	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
64	SEQ ID NO: 2548					
65	SEQ ID NO: 2548	KVS				
66	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549			
67		KVS				
68		KVS	SEQ ID NO: 2549			
69			SEQ ID NO: 2549			
70	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549			
71				SEQ ID NO: 2550		
72				SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
73				SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
74					SEQ ID NO: 2551	
75					SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
76						SEQ ID NO: 2552

77				SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
78	SEQ ID NO: 2548			SEQ ID NO: 2550		
79	SEQ ID NO: 2548			SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
80	SEQ ID NO: 2548			SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
81	SEQ ID NO: 2548				SEQ ID NO: 2551	
82	SEQ ID NO: 2548				SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
83	SEQ ID NO: 2548					SEQ ID NO: 2552
84	SEQ ID NO: 2548			SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
85	SEQ ID NO: 2548	KVS		SEQ ID NO: 2550		
86	SEQ ID NO: 2548	KVS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
87	SEQ ID NO: 2548	KVS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
88	SEQ ID NO: 2548	KVS			SEQ ID NO: 2551	
89	SEQ ID NO: 2548	KVS			SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
90	SEQ ID NO: 2548	KVS				SEQ ID NO: 2552
91	SEQ ID NO: 2548	KVS		SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
92	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		
93	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	

94	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
95	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	
96	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
97	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549			SEQ ID NO: 2552
98	SEQ ID NO: 2548	KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
99		KVS		SEQ ID NO: 2550		
100		KVS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
101		KVS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
102		KVS			SEQ ID NO: 2551	
103		KVS			SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
104		KVS				SEQ ID NO: 2552
105		KVS		SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
106		KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		
107		KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
108		KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
109		KVS	SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	
110		KVS	SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552

111		KVS	SEQ ID NO: 2549			SEQ ID NO: 2552
112		KVS	SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
113			SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		
114			SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
115			SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
116			SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	
117			SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
118			SEQ ID NO: 2549			SEQ ID NO: 2552
119			SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
120	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		
121	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
122	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
123	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	
124	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
125	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549			SEQ ID NO: 2552
126	SEQ ID NO: 2548		SEQ ID NO: 2549	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
127	SEQ ID NO: 2555					

128	SEQ ID NO: 2555	KVS				
129	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556			
130		KVS				
131		KVS	SEQ ID NO: 2556			
132			SEQ ID NO: 2556			
133	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556			
134				SEQ ID NO: 2557		
135				SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
136				SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
137					SEQ ID NO: 2558	
138					SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
139						SEQ ID NO: 2559
140				SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
141	SEQ ID NO: 2555			SEQ ID NO: 2557		
142	SEQ ID NO: 2555			SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
143	SEQ ID NO: 2555			SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
144	SEQ ID NO: 2555				SEQ ID NO: 2558	
145	SEQ ID NO:				SEQ ID NO:	SEQ ID NO:

	2555				2558	2559
146	SEQ ID NO: 2555					SEQ ID NO: 2559
147	SEQ ID NO: 2555			SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
148	SEQ ID NO: 2555	KVS		SEQ ID NO: 2557		
149	SEQ ID NO: 2555	KVS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
150	SEQ ID NO: 2555	KVS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
151	SEQ ID NO: 2555	KVS			SEQ ID NO: 2558	
152	SEQ ID NO: 2555	KVS			SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
153	SEQ ID NO: 2555	KVS				SEQ ID NO: 2559
154	SEQ ID NO: 2555	KVS		SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
155	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		
156	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
157	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
158	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	
159	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
160	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
161	SEQ ID NO: 2555	KVS	SEQ ID NO: 2556			SEQ ID NO: 2559
162		KVS		SEQ ID NO:		

				2557		
163		KVS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
164		KVS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
165		KVS			SEQ ID NO: 2558	
166		KVS			SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
167		KVS				SEQ ID NO: 2559
168		KVS		SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
169		KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		
170		KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
171		KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
172		KVS	SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	
173		KVS	SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
174		KVS	SEQ ID NO: 2556			SEQ ID NO: 2559
175		KVS	SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
176			SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		
177			SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
178			SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
179			SEQ ID NO:		SEQ ID NO:	

			2556		2558	
180			SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
181			SEQ ID NO: 2556			SEQ ID NO: 2559
182			SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
183	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		
184	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
185	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
186	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	
187	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
188	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556			SEQ ID NO: 2559
189	SEQ ID NO: 2555		SEQ ID NO: 2556	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
190	SEQ ID NO: 2562					
191	SEQ ID NO: 2562	KVS				
192	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25			
193		KVS				
194		KVS	SEQ ID NO: 25			
195			SEQ ID NO: 25			
196	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25			

197				SEQ ID NO: 2564		
198				SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
199				SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
200					SEQ ID NO: 2565	
201					SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
202						SEQ ID NO: 2566
203				SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
204	SEQ ID NO: 2562			SEQ ID NO: 2564		
205	SEQ ID NO: 2562			SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
206	SEQ ID NO: 2562			SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
207	SEQ ID NO: 2562				SEQ ID NO: 2565	
208	SEQ ID NO: 2562				SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
209	SEQ ID NO: 2562					SEQ ID NO: 2566
210	SEQ ID NO: 2562			SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
211	SEQ ID NO: 2562	KVS		SEQ ID NO: 2564		
212	SEQ ID NO: 2562	KVS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
213	SEQ ID NO: 2562	KVS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566

214	SEQ ID NO: 2562	KVS			SEQ ID NO: 2565	
215	SEQ ID NO: 2562	KVS			SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
216	SEQ ID NO: 2562	KVS				SEQ ID NO: 2566
217	SEQ ID NO: 2562	KVS		SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
218	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		
219	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
220	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
221	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	
222	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
223	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
224	SEQ ID NO: 2562	KVS	SEQ ID NO: 25			SEQ ID NO: 2566
225		KVS		SEQ ID NO: 2564		
226		KVS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
227		KVS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
228		KVS			SEQ ID NO: 2565	
229		KVS			SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
230		KVS				SEQ ID NO: 2566

231		KVS		SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
232		KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		
233		KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
234		KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
235		KVS	SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	
236		KVS	SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
237		KVS	SEQ ID NO: 25			SEQ ID NO: 2566
238		KVS	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
239			SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		
240			SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
241			SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
242			SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	
243			SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
244			SEQ ID NO: 25			SEQ ID NO: 2566
245			SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
246	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		
247	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	

248	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
249	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	
250	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
251	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25			SEQ ID NO: 2566
252	SEQ ID NO: 2562		SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
253	SEQ ID NO: 2569					
254	SEQ ID NO: 2569	KVS				
255	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570			
256		KVS				
257		KVS	SEQ ID NO: 2570			
258			SEQ ID NO: 2570			
259	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570			
260				SEQ ID NO: 2571		
261				SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
262				SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
263					SEQ ID NO: 2572	
264					SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573

265						SEQ ID NO: 2573
266				SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
267	SEQ ID NO: 2569			SEQ ID NO: 2571		
268	SEQ ID NO: 2569			SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
269	SEQ ID NO: 2569			SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
270	SEQ ID NO: 2569				SEQ ID NO: 2572	
271	SEQ ID NO: 2569				SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
272	SEQ ID NO: 2569					SEQ ID NO: 2573
273	SEQ ID NO: 2569			SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
274	SEQ ID NO: 2569	KVS		SEQ ID NO: 2571		
275	SEQ ID NO: 2569	KVS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
276	SEQ ID NO: 2569	KVS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
277	SEQ ID NO: 2569	KVS			SEQ ID NO: 2572	
278	SEQ ID NO: 2569	KVS			SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
279	SEQ ID NO: 2569	KVS				SEQ ID NO: 2573
280	SEQ ID NO: 2569	KVS		SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
281	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		

282	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
283	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
284	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	
285	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
286	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
287	SEQ ID NO: 2569	KVS	SEQ ID NO: 2570			SEQ ID NO: 2573
288		KVS		SEQ ID NO: 2571		
289		KVS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
290		KVS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
291		KVS			SEQ ID NO: 2572	
292		KVS			SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
293		KVS				SEQ ID NO: 2573
294		KVS		SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
295		KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		
296		KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
297		KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
298		KVS	SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	

299		KVS	SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
300		KVS	SEQ ID NO: 2570			SEQ ID NO: 2573
301		KVS	SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
302			SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		
303			SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
304			SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
305			SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	
306			SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
307			SEQ ID NO: 2570			SEQ ID NO: 2573
308			SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
309	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		
310	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
311	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
312	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	
313	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
314	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570			SEQ ID NO: 2573
315	SEQ ID NO: 2569		SEQ ID NO: 2570	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573

316	SEQ ID NO: 2576					
317	SEQ ID NO: 2576	WAS				
318	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577			
319		WAS				
320		WAS	SEQ ID NO: 2577			
321			SEQ ID NO: 2577			
322	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577			
323				SEQ ID NO: 2578		
324				SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
325				SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
326					SEQ ID NO: 2579	
327					SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
328						SEQ ID NO: 2580
329				SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580
330	SEQ ID NO: 2576			SEQ ID NO: 2578		
331	SEQ ID NO: 2576			SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
332	SEQ ID NO: 2576			SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580

333	SEQ ID NO: 2576				SEQ ID NO: 2579	
334	SEQ ID NO: 2576				SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
335	SEQ ID NO: 2576					SEQ ID NO: 2580
336	SEQ ID NO: 2576			SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580
337	SEQ ID NO: 2576	WAS		SEQ ID NO: 2578		
338	SEQ ID NO: 2576	WAS		SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
339	SEQ ID NO: 2576	WAS		SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
340	SEQ ID NO: 2576	WAS			SEQ ID NO: 2579	
341	SEQ ID NO: 2576	WAS			SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
342	SEQ ID NO: 2576	WAS				SEQ ID NO: 2580
343	SEQ ID NO: 2576	WAS		SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580
344	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		
345	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
346	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
347	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	
348	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
349	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580

350	SEQ ID NO: 2576	WAS	SEQ ID NO: 2577			SEQ ID NO: 2580
351		WAS		SEQ ID NO: 2578		
352		WAS		SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
353		WAS		SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
354		WAS			SEQ ID NO: 2579	
355		WAS			SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
356		WAS				SEQ ID NO: 2580
357		WAS		SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580
358		WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		
359		WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
360		WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
361		WAS	SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	
362		WAS	SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
363		WAS	SEQ ID NO: 2577			SEQ ID NO: 2580
364		WAS	SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580
365			SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		
366			SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	

367			SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
368			SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	
369			SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
370			SEQ ID NO: 2577			SEQ ID NO: 2580
371			SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580
372	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		
373	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	
374	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578	SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
375	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	
376	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577		SEQ ID NO: 2579	SEQ ID NO: 2580
377	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577			SEQ ID NO: 2580
378	SEQ ID NO: 2576		SEQ ID NO: 2577	SEQ ID NO: 2578		SEQ ID NO: 2580

Таблица 17C

Антитело	HVR легкой цепи			HVR тяжелой цепи		
	L1	**L2**	**L3**	**H1**	**H2**	**H3**
1	SEQ ID NO: 2582					
2	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS				
3	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			
4		(I/V) KS				

5		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			
6			SEQ ID NO: 2583			
7	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583			
8	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2543		
9	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
10	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
11	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2544	
12	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
13	SEQ ID NO: 2582					SEQ ID NO: 2545
14	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
15	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543		
16	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
17	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
18	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2544	
19	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
20	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS				SEQ ID NO: 2545
21	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
22	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		
23	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
24	SEQ ID NO:	(I/V)	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:

	2582	KS	2583	2543	2544	2545
25	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	
26	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
27	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
28	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2545
29		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543		
30		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
31		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
32		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2544	
33		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
34		(I/V) KS				SEQ ID NO: 2545
35		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
36		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		
37		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
38		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
39		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	
40		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
41		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2545
42		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
43			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		

44			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
45			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
46			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	
47			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
48			SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2545
49			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
50	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		
51	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	
52	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543	SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
53	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	
54	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2544	SEQ ID NO: 2545
55	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2545
56	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2543		SEQ ID NO: 2545
57	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2550		
58	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
59	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
60	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2551	
61	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
62	SEQ ID NO: 2582					SEQ ID NO: 2552
63	SEQ ID NO:			SEQ ID NO:		SEQ ID NO:

	2582			2550		2552
64	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550		
65	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
66	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
67	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2551	
68	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
69	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS				SEQ ID NO: 2552
70	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
71	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		
72	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
73	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
74	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	
75	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
76	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2552
77	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
78		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550		
79		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
80		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
81		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2551	
82		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552

83		(I/V) KS				SEQ ID NO: 2552
84		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
85		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		
86		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
87		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
88		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	
89		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
90		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2552
91		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
92			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		
93			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
94			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
95			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	
96			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
97			SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2552
98			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
99	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		
100	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	
101	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550	SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
102	SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:	

	2582		2583		2551	
103	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2551	SEQ ID NO: 2552
104	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2552
105	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2550		SEQ ID NO: 2552
106	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2557		
107	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
108	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
109	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2558	
110	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
111	SEQ ID NO: 2582					SEQ ID NO: 2559
112	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
113	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557		
114	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
115	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
116	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2558	
117	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
118	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS				SEQ ID NO: 2559
119	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
120	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		
121	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	

122	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
123	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	
124	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
125	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
126	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2559
127		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557		
128		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
129		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
130		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2558	
131		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
132		(I/V) KS				SEQ ID NO: 2559
133		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
134		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		
135		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
136		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
137		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	
138		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
139		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2559
140		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
141			SEQ ID NO:	SEQ ID NO:		

			2583	2557		
142			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
143			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
144			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	
145			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
146			SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2559
147			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
148	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		
149	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	
150	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557	SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
151	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	
152	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2558	SEQ ID NO: 2559
153	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2559
154	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2557		SEQ ID NO: 2559
155	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO: 2564		
156	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
157	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
158	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2565	
159	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
160	SEQ ID NO: 2582					SEQ ID NO: 2566

161	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
162	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564		
163	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
164	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
165	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2565	
166	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
167	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS				SEQ ID NO: 2566
168	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
169	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		
170	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
171	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
172	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	
173	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
174	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
175	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2566
176		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564		
177		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
178		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
179		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2565	
180		(I/V)			SEQ ID NO:	SEQ ID NO:

		KS			2565	2566
181		(I/V) KS				SEQ ID NO: 2566
182		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
183		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		
184		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
185		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
186		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	
187		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
188		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2566
189		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
190			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		
191			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
192			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
193			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	
194			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
195			SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2566
196			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
197	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		
198	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	
199	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564	SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566

200	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	
201	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2565	SEQ ID NO: 2566
202	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2566
203	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2564		SEQ ID NO: 2566
204	SEQ ID NO:2582			SEQ ID NO: 2571		
205	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
206	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
207	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2572	
208	SEQ ID NO: 2582				SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
209	SEQ ID NO: 2582					SEQ ID NO: 2573
210	SEQ ID NO: 2582			SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
211	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571		
212	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
213	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
214	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2572	
215	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS			SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
216	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS				SEQ ID NO: 2573
217	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
218	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		
219	SEQ ID NO:	(I/V)	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	

	2582	KS	2583	2571	2572	
220	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
221	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	
222	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
223	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
224	SEQ ID NO: 2582	(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2573
225		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571		
226		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
227		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
228		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2572	
229		(I/V) KS			SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
230		(I/V) KS				SEQ ID NO: 2573
231		(I/V) KS		SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
232		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		
233		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
234		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
235		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	
236		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
237		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2573
238		(I/V) KS	SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573

239			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		
240			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
241			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
242			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	
243			SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
244			SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2573
245			SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573
246	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		
247	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	
248	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571	SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
249	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	
250	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583		SEQ ID NO: 2572	SEQ ID NO: 2573
251	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583			SEQ ID NO: 2573
252	SEQ ID NO: 2582		SEQ ID NO: 2583	SEQ ID NO: 2571		SEQ ID NO: 2573

Таблица 17D

SEQ ID NO	Комментарии	Последовательность
2539	Вариабельная область легкой цепи HJ23.4	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPKLLIYIVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFT LEISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLELK
2540	Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.4	EVQLQQSGPDLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNIHWV KQSHGKTLEWIGYINPNTGGTYYNQKFKGKATMTVNK SSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCVATRWDGVNWAQGT LVTVSA
2541	HJ23.4 L3	QNLVHSNGNTY
	HJ23.4 L2	IVS

2542	HJ23.4 L3	SQSTHVPLT
2543	HJ23.4 H1	GYTFTDYN
2544	HJ23.4 H2	INPNTGGT
2545	HJ23.4 H3	VATRWDGVN
2546	Вариабельная область легкой цепи HJ23.7	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYL HWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGTKLELK
2547	Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.7	VEQLQQSGAELVKPGASVKLSCTSSGFNIKGYYIHWVK QRTEQ GLEWIGRIDPEDGETKNAPKFQGKATFGTDTFSNTAYL RLSSLT SEDTGVYYCVRTETRGAYWGPGTLVTVSA
2548	HJ23.7 L1	QSLVHSNGNTY
	HJ23.7 L2	KVS
2549	HJ23.7 L 3	SQSTHVPLT
2550	HJ23.7 H1	GFNIKGYY
2551	HJ23.7 H2	IDPEDGET
2552	HJ23.7 H3	VRTETRGAY
2553	Вариабельная область легкой цепи HJ23.8	VDVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGDTYL HVVYLQ KRGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAED LGVYFCSQTTHVPLTFGAGTKLELK
2554	Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.8	VQPLQQPGAEFVKPGASVKLSCKASAYTFTRYVVMHV VVKQRPG RGLEWIGRIDPNSGGTNYNEKFKSKATFTVDKPSSTSY MQLSSL TSEDSAVYFCVFTGTLFDYWGQGTTLTVSS
2555	HJ23.8 L1	QSLVHSNGDTY
	HJ23.8 L2	KVS
2556	HJ23.8 L3	SQTTHVPLT
2557	HJ23.8 H1	AYTFTRYW
2558	HJ23.8 H2	IDPNSGGT
2559	HJ23.8 H3	VFTGTLFDY
2560	Вариабельная область легкой цепи HJ23.9	VDVMTQTPLSLPVSLGDQASISCKSSQSLVHSNGNTYL HWYLQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAED LGVYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIK
2561	Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.9	VEQLQHSGPVLVKPGASVKMSCKSSGYTFTDYYLNVV VKQSHG KSPEWIGVINPNTGSTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MDLNSL

		TSEDSAVYYCATHYYGSIYKQAWFAYWGQGTLVT
2562	HJ23.9 L1	QSLVHSNGNTY
2563	HJ23.9 L2	KVS
2564	HJ23.9 L3	SQSTHVPPT
2565	HJ23.9 H1	GYTFTDYY
2566	HJ23.9 H2	INPNTGST
2567	HJ23.9 H3	ATHYYGSIYKQAWFAY
2568	Вариабельная область легкой цепи HJ23.10	VDVMTQTPLSLPVSLGDQASISCKSSQSLVHSNGNTYL HVVYLQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAED LGIYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIK
2569	Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.10	EVQLQHSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNV VVKQSHG KSPEWIGVINPNTGSTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAY MDLNSL TSEDSAVYYCATHYYGSIYKQAWFAYWGQGTLVTV
2556	HJ23.10 L1	QSLVHSNGNTY
	HJ23.10 L2	KVS
2570	HJ23.10 L3	SQSTHVPPT
2571	HJ23.10 H1	GYTFTDYY
2572	HJ23.10 H2	INPNTGST
2573	HJ23.10 H3	ATHYYGSIYKQAWFAY
2574	Вариабельная область легкой цепи HJ23.13	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNLKNY LAWFQ QKPGQSPKLLIYWASIRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTIN SVKAE DLAVYYCQQYYTFPLTFGAGTKLELK
2575	Вариабельная область тяжелой цепи HJ23.13	VQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFSFNINAMHWVR QAPGT GLKVVVARIRSGSNDFATYYADSVKDRFTISRDDSHSM LYLQMN NLKTEDTAIYFCVREYVNYFVHWGQGTLVTVSA
2576	HJ23.13 L1	QSLLYSSNLKNY
	HJ23.13 L2	WAS
2577	HJ23.13 L3	QQYYTFPLT
2578	HJ23.13 H1	GFSFNINA
2579	HJ23.13 H2	IRSGSNDFAT
2580	HJ23.13 H3	VREYVNYFVH
2581		DHRDAGDLWFPGES
2582	Консенсусная L1	QX1LVHSNGX2TY, где X1 представляет собой S, T, N

		или Q и X2 представляет собой D или N
	Консенсусная L2	X1VS, где X1 представляет собой I или K
2583	Консенсусная L3	SQX1THVPX2T, где X1 представляет собой S, T, N, или Q и X2 представляет собой P и L

[00282] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых выше, в том числе в таблице 17B (например, антитело 1-378) и таблице 17C (антитело 1-252), могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

J. *Публикация патентной заявки PCT № WO2020/079580A1*

[00283] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2020/079580A1 («заявка ’580»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00284] В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDRH1, CDRH2 и CDRH3, раскрытые в описании заявки ’580. В некоторых вариантах осуществления TREM2-связывающий агент включает антитело, которое содержит вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, раскрытые в описании заявки ’580.

[00285] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2623, или SEQ ID NO: 2626, или SEQ ID NO: 2627, или SEQ ID NO: 2629; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2624, или SEQ ID NO: 2628, или SEQ ID NO: 2630; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2625 или SEQ ID NO: 2631; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2636, или SEQ ID NO: 2639, или SEQ ID NO: 2642; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2637 или SEQ ID NO: 2640; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2638 или SEQ ID NO: 2641;

b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2586, или SEQ ID NO: 2589, или SEQ ID NO: 2590, или SEQ ID NO: 2592; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2587, или SEQ ID NO: 2591, или SEQ ID NO: 2593;

CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588 или SEQ ID NO: 2594; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2599, или SEQ ID NO: 2602, или SEQ ID NO: 2605; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2600 или SEQ ID NO: 2603; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2601 или SEQ ID NO: 2604;

c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2586, или SEQ ID NO: 2589, или SEQ ID NO: 2590, или SEQ ID NO: 2592; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2587, или SEQ ID NO: 2591, или SEQ ID NO: 2593; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588 или SEQ ID NO: 2594; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2599, или SEQ ID NO: 2602, или SEQ ID NO: 2605; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2600 или SEQ ID NO: 2603; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2660 или SEQ ID NO: 2661; или

d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2666, или SEQ ID NO: 2669, или SEQ ID NO: 2670, или SEQ ID NO: 2672; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2667, или SEQ ID NO: 2671, или SEQ ID NO: 2673; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2668 или SEQ ID NO: 2674; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2679, или SEQ ID NO: 2682, или SEQ ID NO: 2685; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2680 или SEQ ID NO: 2683; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2681 или SEQ ID NO: 2684.

[00286] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) полипептидную последовательность VH, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2595 или SEQ ID NO: 2632, и полипептидную последовательность VL, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2606 или SEQ ID NO: 2643; или

b) полипептидную последовательность VH, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2595 или SEQ ID NO: 2675, и полипептидную последовательность VL, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2662 или SEQ ID NO: 2686.

[00287] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

[00288] a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2589; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2587; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2599; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2600; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2601; b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2626; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:

2624; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2625; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2636; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую, например, состоящую из SEQ ID NO: 2637; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2638; c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2589; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2587; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2599; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2600; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2660; или d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2669; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2667; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2668; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2679; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2680; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2681.

[00289] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 2590; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2591; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2602; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2603; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2604;

b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2627; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2628; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2625; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2639; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2640; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2641;

c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2590; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2591; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2602; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2603; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2661; или

d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2670; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2671; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2668; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2682; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2683; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2684.

[00290] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2592; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2593; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2594; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2605; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2603; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2601;

b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2629; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2630; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2631; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2642; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2640; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2638;

c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2592; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2593; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2594; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2605; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2603; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2660; или

d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2672; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2673; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2674; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2685; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2683; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2681.

[00291] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2586; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2587; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2599; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2600; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2601;

b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2623; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2624; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2625; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2636; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2637; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2638;

c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2586; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2587; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2588; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2599; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2600; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2660; или

d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2666; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2667; CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2668; CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2679; CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2680; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2681.

[00292] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) VH, содержащую SEQ ID NO: 2595, и VL, содержащую SEQ ID NO: 2606; или

b) VH, содержащую SEQ ID NO: 2632, и VL, содержащую SEQ ID NO: 2643; или

c) VH, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2595, и VL, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2606; или

d) VH, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2632, и VL, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2643; или

e) VH, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2595, и VL, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2606; или

f) VH, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2632, и VL, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2643; g) VH, содержащую SEQ ID NO: 2595, и VL, содержащую SEQ ID NO: 2662; или

h) VH, содержащую SEQ ID NO: 2675, и VL, содержащую SEQ ID NO: 2686; или

i) VH, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2595, и VL, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2662; или

j) VH, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2675, и VL, содержащую последовательность, обладающую по меньшей мере 95% гомологией SEQ ID NO: 2686; или

k) VH, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2595, и VL,

содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2662; или

l) VH, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2675, и VL, содержащую, например, состоящую из последовательности, которая отличается по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотами от SEQ ID NO: 2686.

[00293] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2597, SEQ ID NO: 2611, SEQ ID NO: 2615, SEQ ID NO: 2617, SEQ ID NO: 2619 или SEQ ID NO: 2621, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608; b) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2634, SEQ ID NO: 2648, SEQ ID NO: 2652, SEQ ID NO: 2654, SEQ ID NO: 2656 или SEQ ID NO: 2658, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645; c) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2597, SEQ ID NO: 2611, SEQ ID NO: 2615, SEQ ID NO: 2617, SEQ ID NO: 2619 или SEQ ID NO: 2621, и аминокислотную последовательность легкой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2608;

d) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2634, SEQ ID NO: 2648, SEQ ID NO: 2652, SEQ ID NO: 2654, SEQ ID NO: 2656 или SEQ ID NO: 2658, и аминокислотную последовательность легкой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2645;

e) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2597, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2664;

f) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2677, и аминокислотную последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2688;

g) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2597, и аминокислотную последовательность легкой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2664; или

h) аминокислотную последовательность тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2677, и аминокислотную последовательность легкой цепи, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2688.

[00294] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2597, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608;

b) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2611, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608;

c) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2615, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608;

d) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2617, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608;

e) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2619, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608;

e) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2621, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2608;

g) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2634, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645;

h) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2648, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645;

i) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2652, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645;

j) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2654, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645;

k) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2656, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645;

l) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2658, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2645;

m) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2597, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2664; или

n) последовательность тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2677, и последовательность легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 2688.

[00295] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в таблице 1 публикации патентной заявки PCT № WO2020/079580A1, воспроизведенной ниже в виде таблицы 18.

Таблица 18. Последовательности иллюстративных моноклональных антител, которые связывают TREM2 человека

MOR44698A		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинированное определение)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное	IPSYTYAFDY

	определение)	
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT GYHMSWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTV YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSED TAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2596	ДНК VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGA AGTGAAAAAACCGGGTGCCAGCGTGAAAG TTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATACCTTCA CTGGTTACCATATGTCTTGGGTGCGCCAGG CCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGC GTTATCAACCCGGTTTCTGGCAACACGGTT TACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGAC CATGACCCGTGATACCAGCATTAGCACCGC GTATATGGAACTGAGCCGTCTGCGTAGCGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTAT CCCGTCTTACACTTACGCTTTCGATTACTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 2597	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT GYHMSWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTV YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSED TAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGTLVTVSSAS

		TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2598	ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGA AGTGAAAAAACCGGGTGCCAGCGTGAAAG TTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATACCTTCA CTGGTTACCATATGTCTTGGGTGCGCCAGG CCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGC GTTATCAACCCGGTTTCTGGCAACACGGTT TACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACC ATGACCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCG TATATGGAACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAA GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTATC CCGTCTTACACTTACGCTTTCGATTACTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAG CCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGG ACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC

		AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA CAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (комбинированное определение)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (по Kabat)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2602	LCDR1 (по Chothia)	SQDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2604	LCDR3 (по Chothia)	YRHMPSQ
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY

SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (IMGT)	RAS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2606	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNY LAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQYRHMP SQTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2607	ДНК VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGAC CATTACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATTTC TAACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACC GGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACCG TGCTTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAG CCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGA TTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCG GAAGACTTTGCGACCTATTATTGCTTCCAG TACCGTCATATGCCGTCTCAGACCTTTGGC CAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 2608	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNY LAWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQYRHMP SQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2609	ДНК легкой цепи	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGAC CATTACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATTTC TAACTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACC GGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACCG TGCTTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCCGAG CCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGA TTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCG GAAGACTTTGCGACCTATTATTGCTTCCAG TACCGTCATATGCCGTCTCAGACCTTTGGC CAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAACGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCC CCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACT

		TCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAG CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCAC CCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACCGGGGCGAGTGT
MOR44698B		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинированное определение)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное определение)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY

SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2610	ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2611	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2612	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCAA GTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACT

		TCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCCTG GAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACC TTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACA GCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTC TCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCT GCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGG GCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGG ACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGAC CTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCA GAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGG AGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGC AAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCC TGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC AGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTAC AGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGAGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (комбинированное определение)	FQYRHMPSQT

SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (по Kabat)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2602	LCDR1 (по Chothia)	SQDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2604	LCDR3 (по Chothia)	YRHMPSQ
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (IMGT)	RAS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2606	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2613	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2608	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2614	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC

		CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44698C		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинированное определение)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное определение)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN

SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2610	ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2615	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2616	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG

		AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTC AGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCT CCGGAGGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAA AGACTATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGA ACTCAGGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTT TCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCC TGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTG GGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACA AGCCAAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGG AGCCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCC TCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACAC CCTGATGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCG TGGTCGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGT CAAGTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAG TACAACTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGAC TGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTG CCCCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGG CCAACCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCT CCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGT CGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCT GACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGC CTGAGAACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGT TGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAA CGTGTTCTCTTGCTCCGTGATGCACGAAGCCCTGC ACAACCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTC CCCCGGAAAG
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA

SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (комбинированное определение)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (по Kabat)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2602	LCDR1 (по Chothia)	SQDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2604	LCDR3 (по Chothia)	YRHMPSQ
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (IMGT)	RAS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2606	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2613	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAG

SEQ ID NO: 2608	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2614	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44698D		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинированное определение)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное определение)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS

SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2610	ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2617	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2618	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTC AGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCT CCGGAGGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAA AGACTATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGA ACTCAGGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTT TCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCC TGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTG GGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACA AGCCAAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGG AGCCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCC TCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACAC CCTGATGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCG TGGTCGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGT CAAGTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAG TACAACTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGAC TGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAG CCCCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGG CCAACCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCT CCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGT CGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCT GACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGC CTGAGAACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGT

		TGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAA CGTGTTCTCTTGCTCCGTGCTGCACGAAGCCCTGC ACAGCCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTC CCCCGGAAAG
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (комбинированное определение)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (по Kabat)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2602	LCDR1 (по Chothia)	SQDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2604	LCDR3 (по Chothia)	YRHMPSQ
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (IMGT)	RAS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2606	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2613	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC

		CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2608	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2614	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44698E		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинирова	VINPVSGNTVYAQKFQG

	нное определение)	
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное определение)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2610	ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCG

SEQ ID NO: 2619	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2620	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTC AGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCT CCGGAGGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAA AGACTATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGA ACTCAGGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTT TCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCC TGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTG GGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACA AGCCAAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGG AGCCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCC TCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACAC CCTGATGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCG TGGTCGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGT CAAGTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAG TACAACTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGAC

		TGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTG CCCCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGG CCAACCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCT CCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGT CGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCT GACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGC CTGAGAACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGT TGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAA CGTGTTCTCTTGCTCCGTGCTGCACGAAGCCCTGC ACAGCCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTC CCCCGGAAAG
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (комбинированное определение)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (по Kabat)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2602	LCDR1 (по Chothia)	SQDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2604	LCDR3 (по Chothia)	YRHMPSQ
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
SEQ ID NO:	LCDR2	RAS

2603	(IMGT)	
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2606	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2613	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2608	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2614	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC

		CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44698F		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинированное определение)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное определение)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHMSWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTYAFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2610	ДНК VH	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG

		TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTAC ACTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTC TTGTCACCGTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2621	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2622	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCA AGAAGCCTGGAGCCTCGGTCAAGGTGTCCTGCAA GGCCAGCGGATACACTTTCACTGGATACCACATG TCGTGGGTCAGACAGGCTCCTGGCCAAGGGCTGG AGTGGATGGGCGTCATCAACCCGGTGTCGGGTAA TACCGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGTCGCGTG ACCATGACCCGGGATACCTCCATTAGCACCGCGT ACATGGAGCTCAGCCGGTTGAGATCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGCGCGGATCCCGTCCTACA CTTACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGGACTCTT GTCACCGTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTC AGTGTTCCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCT CCGGAGGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAA AGACTATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGA ACTCAGGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTT TCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCC TGAGCTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTG GGAACCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACA AGCCAAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGG

		AGCCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCC TCCCTGTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACAC CCTGTATATCACTCGCGAACCGGAAGTCACTTGC GTGGTCGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGG TCAAGTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACA GTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGA CTGTGCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGA GTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCA GCCCCTATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGG GCCAACCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCC TCCTTCCCGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTG TCGCTGACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTC TGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAG CCTGAGAACAACTATAAGACCACACCACCTGTCC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAG TTGACCGTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCA ACGTGTTCTCTTGCTCCGTGATGCACGAAGCCCTG CACAACCACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCT CCCCCGGAAAG
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (комбинированное определение)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (по Kabat)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO:	LCDR1 (по	SQDISNY

2602	Chothia)	
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2604	LCDR3 (по Chothia)	YRHMPSQ
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (IMGT)	RAS
SEQ ID NO: 2601	LCDR3 (IMGT)	FQYRHMPSQT
SEQ ID NO: 2606	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2613	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2608	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCFQYRHMPSQTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2614	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGATATTTCCAACTACCTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACCGGGCGTCCTCCTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCTTCCAGTACCG GCACATGCCCTCACAAACCTTCGGACAGGGCACC AAAGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCA

		GCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44746A		
SEQ ID NO: 2623	HCDR1 (комбинированное определение)	GDSVSSSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (комбинированное определение)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (комбинированное определение)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2626	HCDR1 (по Kabat)	SSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (по Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Kabat)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2627	HCDR1 (по Chothia)	GDSVSSSSA
SEQ ID NO: 2628	HCDR2 (по Chothia)	GYRSKWY
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Chothia)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2629	HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA
SEQ ID NO: 2630	HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN
SEQ ID NO:	HCDR3	ARGMYGSVPYKEGYYFDI

2631	(IMGT)	
SEQ ID NO: 2632	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2633	ДНК VH	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGG TGAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCGC GATTTCCGGAGATAGCGTGAGCTCTTCTTCTGCTG CTTGGAACTGGATTCGTCAGAGCCCGAGCCGTGG CCTCGAGTGGCTGGGCCATATCGGTTACCGTAGC AAATGGTACAACGAATATGCCGTGAGCGTGAAAA GCCGCATTACCATTAACCCGGATACTTCGAAAAA CCAGTTTAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCG GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTA TGTACGGTTCTGTTCCCTACAAAGAAGGTTACTAC TTCGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 2634	Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2635	ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGG TGAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCGC GATTTCCGGAGATAGCGTGAGCTCTTCTTCTGCTG CTTGGAACTGGATTCGTCAGAGCCCGAGCCGTGG CCTCGAGTGGCTGGGCCATATCGGTTACCGTAGC AAATGGTACAACGAATATGCCGTGAGCGTGAAAA GCCGCATTACCATTAACCCGGATACTTCGAAAAA CCAGTTTAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCG GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTA TGTACGGTTCTGTTCCCTACAAAGAAGGTTACTAC

		TTCGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTC CCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (комбинированное определение)	AASNLQS
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYTDESMT

2638	(комбинированное определение)	
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (по Kabat)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (по Kabat)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (по Kabat)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2639	LCDR1 (по Chothia)	SQGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (по Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 2641	LCDR3 (по Chothia)	YTDESM
SEQ ID NO: 2642	LCDR1 (IMGT)	QGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2643	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2644	ДНК VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CAGAGCCAGCCAGGGTATTTCTTCTGACCTGAAC TGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTATTAATCTACGCTGCTTCTAACCTGCAAAGCGG CGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGC ACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACC GGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTAC ACTGACGAATCTATGACCTTTGGCCAGGGCACGA AAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 2645	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT

		LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2646	ДНК легкой цепи	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CAGAGCCAGCCAGGGTATTTCTTCTGACCTGAAC TGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTATTAATCTACGCTGCTTCTAACCTGCAAAGCGG CGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGC ACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACC GGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTAC ACTGACGAATCTATGACCTTTGGCCAGGGCACGA AAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCCAG CGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
MOR44746B		
SEQ ID NO: 2623	HCDR1 (комбинированное определение)	GDSVSSSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (комбинированное определение)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (комбинированное определение)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2626	HCDR1 (по Kabat)	SSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (по Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Kabat)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO:	HCDR1 (по	GDSVSSSSA

2627	Chothia)	
SEQ ID NO: 2628	HCDR2 (по Chothia)	GYRSKWY
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Chothia)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2629	HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA
SEQ ID NO: 2630	HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN
SEQ ID NO: 2631	HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2632	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2647	ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2648	Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 2649	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCAAGTGTGTT TCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGC GGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACT ACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCCTGGAACTCT GGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGC CGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGC AGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAA CCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCG TGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTAC AACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATA CAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCC CCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC CCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGC GATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCT GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTG

		AGCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (комбинированное определение)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (комбинированное определение)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (по Kabat)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (по Kabat)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (по Kabat)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2639	LCDR1 (по Chothia)	SQGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (по Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 2641	LCDR3 (по Chothia)	YTDESM
SEQ ID NO: 2642	LCDR1 (IMGT)	QGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2643	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2650	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA

		GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2645	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2651	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44746C		
SEQ ID NO: 2623	HCDR1 (комбинированное определение)	GDSVSSSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (комбинированное определение)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO:	HCDR3	GMYGSVPYKEGYYFDI

2625	(комбинированное определение)	
SEQ ID NO: 2626	HCDR1 (по Kabat)	SSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (по Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Kabat)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2627	HCDR1 (по Chothia)	GDSVSSSSA
SEQ ID NO: 2628	HCDR2 (по Chothia)	GYRSKWY
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Chothia)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2629	HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA
SEQ ID NO: 2630	HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN
SEQ ID NO: 2631	HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2632	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2647	ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2652	Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI

		TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2653	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTT CCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGA GGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACT ATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAACTCA GGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTTTCCTG CGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTGGGAA CCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCT GTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTTCCGTG TTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACACCCTGA TGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCGTGGTC GTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGT TTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAGTACAA CTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGACTGTGC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAA

		GTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTGCCCCT ATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAAC CTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTCC CGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGTCGCTGA CCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTGACATC GCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAG AACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGTTGACC GTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGT TCTCTTGCTCCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAAC CACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCCG GAAAG
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (комбинированное определение)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (комбинированное определение)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (по Kabat)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (по Kabat)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (по Kabat)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2639	LCDR1 (по Chothia)	SQGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (по Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 2641	LCDR3 (по Chothia)	YTDESM
SEQ ID NO: 2642	LCDR1 (IMGT)	QGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (IMGT)	AAS

SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2643	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2650	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2645	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2651	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

MOR44746D		
SEQ ID NO: 2623	HCDR1 (комбинированное определение)	GDSVSSSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (комбинированное определение)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (комбинированное определение)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2626	HCDR1 (по Kabat)	SSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (по Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Kabat)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2627	HCDR1 (по Chothia)	GDSVSSSSA
SEQ ID NO: 2628	HCDR2 (по Chothia)	GYRSKWY
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Chothia)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2629	HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA
SEQ ID NO: 2630	HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN
SEQ ID NO: 2631	HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2632	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2647	ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG

		GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2654	Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2655	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTT CCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGA GGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACT ATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAACTCA GGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTTTCCTG CGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTGGGAA CCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC

		AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCT GTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTTCCGTG TTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACACCCTGA TGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCGTGGTC GTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGT TTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAGTACAA CTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGACTGTGC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAGCCCCT ATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAAC CTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTCC CGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGTCGCTGA CCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTGACATC GCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAG AACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGTTGACC GTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGT TCTCTTGCTCCGTGCTGCACGAAGCCCTGCACAGC CACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCCG GAAAG
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (комбинированное определение)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (комбинированное определение)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (по Kabat)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (по Kabat)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (по Kabat)	QQYTDESMT

SEQ ID NO: 2639	LCDR1 (по Chothia)	SQGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (по Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 2641	LCDR3 (по Chothia)	YTDESM
SEQ ID NO: 2642	LCDR1 (IMGT)	QGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2643	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2650	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2645	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2651	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA

		AGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44746E		
SEQ ID NO: 2623	HCDR1 (комбинированное определение)	GDSVSSSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (комбинированное определение)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (комбинированное определение)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2626	HCDR1 (по Kabat)	SSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (по Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Kabat)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2627	HCDR1 (по Chothia)	GDSVSSSSA
SEQ ID NO: 2628	HCDR2 (по Chothia)	GYRSKWY
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Chothia)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2629	HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA
SEQ ID NO: 2630	HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN

SEQ ID NO: 2631	HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2632	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2647	ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2656	Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2657	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA

		TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTT CCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGA GGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACT ATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAACTCA GGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTTTCCTG CGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTGGGAA CCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCT GTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTTCCGTG TTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACACCCTGA TGATCTCCCGCACTCCGGAAGTCACTTGCGTGGTC GTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAGT TTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAGTACAA CTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGACTGTGC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGGCTGCCCCT ATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAAC CTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTCC CGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGTCGCTGA CCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTGACATC GCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAG AACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGTTGACC GTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGT TCTCTTGCTCCGTGCTGCACGAAGCCCTGCACAGC CACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCCG GAAAG
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (комбинированное определение)	AASNLQS

SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (комбинированное определение)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (по Kabat)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (по Kabat)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (по Kabat)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2639	LCDR1 (по Chothia)	SQGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (по Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 2641	LCDR3 (по Chothia)	YTDESM
SEQ ID NO: 2642	LCDR1 (IMGT)	QGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2643	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2650	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2645	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

		VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2651	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR44746F		
SEQ ID NO: 2623	HCDR1 (комбинированное определение)	GDSVSSSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (комбинированное определение)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (комбинированное определение)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2626	HCDR1 (по Kabat)	SSSAAWN
SEQ ID NO: 2624	HCDR2 (по Kabat)	HIGYRSKWYNEYAVSVKS
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Kabat)	GMYGSVPYKEGYYFDI

SEQ ID NO: 2627	HCDR1 (по Chothia)	GDSVSSSSA
SEQ ID NO: 2628	HCDR2 (по Chothia)	GYRSKWY
SEQ ID NO: 2625	HCDR3 (по Chothia)	GMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2629	HCDR1 (IMGT)	GDSVSSSSAA
SEQ ID NO: 2630	HCDR2 (IMGT)	IGYRSKWYN
SEQ ID NO: 2631	HCDR3 (IMGT)	ARGMYGSVPYKEGYYFDI
SEQ ID NO: 2632	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2647	ДНК VH	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCG
SEQ ID NO: 2658	Тяжелая цепь	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAW NWIRQSPSRGLEWLGHIGYRSKWYNEYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGMYGS VPYKEGYYFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

		WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2659	ДНК тяжелой цепи	CAAGTGCAACTCCAGCAGTCAGGACCGGGGTTGG TCAAGCCTTCGCAGACCCTGTCCCTCACTTGCGCC ATTAGCGGAGATTCGGTGTCGTCGTCGTCAGCCG CCTGGAACTGGATTAGACAGTCCCCTTCCCGAGG GCTGGAGTGGCTGGGCCACATCGGATACCGCAGC AAGTGGTACAACGAATACGCCGTCAGCGTGAAGT CACGCATCACCATCAACCCGGATACTAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTCCAGTTGAACTCCGTGACCCCG GAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCGCGGGGCA TGTACGGATCCGTGCCGTACAAGGAGGGATACTA CTTCGACATTTGGGGCCAGGGGACTCTTGTCACC GTGTCCTCGGCCTCCACTAAGGGCCCGTCAGTGTT CCCCCTTGCGCCATCCTCGAAGTCAACCTCCGGA GGAACTGCCGCACTGGGTTGCCTCGTGAAAGACT ATTTCCCGGAACCCGTCACTGTCTCCTGGAACTCA GGAGCGCTCACCAGCGGAGTGCATACCTTTCCTG CGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCCCTGAG CTCCGTCGTGACCGTCCCCTCGTCGTCCCTGGGAA CCCAAACCTACATTTGCAACGTCAATCACAAGCC AAGCAACACTAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGTCCTGCGATAAGACCCACACCTGTCCTCCCT GTCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGACCTTCCGTG TTCCTGTTCCCGCCCAAGCCAAAAGACACCCTGT ATATCACTCGCGAACCGGAAGTCACTTGCGTGGT CGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCCGAGGTCAAG TTTAATTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAGTACA ACTCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTCCTGACTGTG CTCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCACTGCCAGCCCC TATCGAAAAGACTATCTCCAAGGCCAAGGGCCAA CCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACGTTGCCTCCTTC CCGCGAAGAAATGACTAAGAACCAGGTGTCGCTG ACCTGTCTCGTGAAAGGGTTCTACCCCTCTGACAT CGCCGTGGAATGGGAGTCAAACGGACAGCCTGAG AACAACTATAAGACCACACCACCTGTCCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCAAAGTTGACC GTGGACAAGTCGCGGTGGCAACAGGGCAACGTGT TCTCTTGCTCCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAAC

		CACTACACCCAAAAGTCGCTCAGCCTCTCCCCCG GAAAG
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (комбинированное определение)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (комбинированное определение)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2636	LCDR1 (по Kabat)	RASQGISSDLN
SEQ ID NO: 2637	LCDR2 (по Kabat)	AASNLQS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (по Kabat)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2639	LCDR1 (по Chothia)	SQGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (по Chothia)	AAS
SEQ ID NO: 2641	LCDR3 (по Chothia)	YTDESM
SEQ ID NO: 2642	LCDR1 (IMGT)	QGISSD
SEQ ID NO: 2640	LCDR2 (IMGT)	AAS
SEQ ID NO: 2638	LCDR3 (IMGT)	QQYTDESMT
SEQ ID NO: 2643	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2650	ДНК VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT

		GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAG
SEQ ID NO: 2645	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYTDESMTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2651	ДНК легкой цепи	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCGTCCCTGTC CGCATCCGTGGGCGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCCTCACAGGGAATTTCCTCCGACCTGAACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCGAAGCT GCTGATCTACGCCGCGTCCAACTTGCAATCGGGA GTGCCAAGCCGCTTTTCTGGTTCCGGGAGCGGGA CTGACTTCACCCTGACTATTAGCAGCCTGCAGCCC GAAGATTTCGCTACCTACTACTGCCAACAGTACA CAGATGAATCCATGACCTTCGGACAGGGCACCAA AGTCGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
MOR042596		
SEQ ID NO: 2586	HCDR1 (комбинированное определение)	GYTFTGYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (комбинированное определение)	VINPVSGNTVYAQKFQG

SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (комбинированное определение)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2589	HCDR1 (по Kabat)	GYHMS
SEQ ID NO: 2587	HCDR2 (по Kabat)	VINPVSGNTVYAQKFQG
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Kabat)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2590	HCDR1 (по Chothia)	GYTFTGY
SEQ ID NO: 2591	HCDR2 (по Chothia)	NPVSGN
SEQ ID NO: 2588	HCDR3 (по Chothia)	IPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2592	HCDR1 (IMGT)	GYTFTGYH
SEQ ID NO: 2593	HCDR2 (IMGT)	INPVSGNT
SEQ ID NO: 2594	HCDR3 (IMGT)	ARIPSYTYAFDY
SEQ ID NO: 2595	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2596	ДНК VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAA AGCGTCCGGATATACCTTCACTGGTTACCATATGT CTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGA GTGGATGGGCGTTATCAACCCGGTTTCTGGCAAC ACGGTTTACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGA CCATGACCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCGTA TATGGAACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTATCCCGTCTTACAC TTACGCTTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 2597	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM SWVRQAPGQGLEWMGVINPVSGNTVYAQKFQGRV

		TMTRDTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARIPSYTY AFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2598	ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAA AGCGTCCGGATATACCTTCACTGGTTACCATATGT CTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGA GTGGATGGGCGTTATCAACCCGGTTTCTGGCAAC ACGGTTTACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGA CCATGACCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCGTA TATGGAACTGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTATCCCGTCTTACAC TTACGCTTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG CCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGA CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCC TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC

		CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (комбинированное определение)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (комбинированное определение)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2660	LCDR3 (комбинированное определение)	QQHGHSPTT
SEQ ID NO: 2599	LCDR1 (по Kabat)	RASQDISNYLA
SEQ ID NO: 2600	LCDR2 (по Kabat)	RASSLQS
SEQ ID NO: 2660	LCDR3 (по Kabat)	QQHGHSPTT
SEQ ID NO: 2602	LCDR1 (по Chothia)	SQDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (по Chothia)	RAS
SEQ ID NO: 2661	LCDR3 (по Chothia)	HGHSPT
SEQ ID NO: 2605	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
SEQ ID NO: 2603	LCDR2 (IMGT)	RAS

SEQ ID NO: 2660	LCDR3 (IMGT)	QQHGHSPTT
SEQ ID NO: 2662	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHGHSPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 2663	ДНК VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CAGAGCCAGCCAGGACATTTCTAACTACCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTATTAATCTACCGTGCTTCTTCTCTGCAAAGCGG CGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGC ACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACC GGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGCAT GGTCATTCTCCGACTACCTTTGGCCAGGGCACGA AAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 2664	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHGHSPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 2665	ДНК легкой цепи	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTG CAGAGCCAGCCAGGACATTTCTAACTACCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAA CTATTAATCTACCGTGCTTCTTCTCTGCAAAGCGG CGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGC ACCGATTTCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACC GGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGCAT GGTCATTCTCCGACTACCTTTGGCCAGGGCACGA AAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCCGCTCCCAG CGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT

MOR041877		
SEQ ID NO: 2666	HCDR1 (комбинированное определение)	GFSLSTSGVGVS
SEQ ID NO: 2667	HCDR2 (комбинированное определение)	LIFSDHDKIYSTSLKT
SEQ ID NO: 2668	HCDR3 (комбинированное определение)	TLIDRSVYFDY
SEQ ID NO: 2669	HCDR1 (по Kabat)	TSGVGVS
SEQ ID NO: 2667	HCDR2 (по Kabat)	LIFSDHDKIYSTSLKT
SEQ ID NO: 2668	HCDR3 (по Kabat)	TLIDRSVYFDY
SEQ ID NO: 2670	HCDR1 (по Chothia)	GFSLSTSGV
SEQ ID NO: 2671	HCDR2 (по Chothia)	FSDHD
SEQ ID NO: 2668	HCDR3 (по Chothia)	TLIDRSVYFDY
SEQ ID NO: 2672	HCDR1 (IMGT)	GFSLSTSGVG
SEQ ID NO: 2673	HCDR2 (IMGT)	IFSDHDK
SEQ ID NO: 2674	HCDR3 (IMGT)	ARTLIDRSVYFDY
SEQ ID NO: 2675	VH	QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVS WIRQPPGKALEWLALIFSDHDKIYSTSLKTRLTISKD TSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARTLIDRSVYFD YWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 2676	ДНК VH	CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGTCCGGCGCTGG TGAAACCGACCCAGACCCTGACCCTGACGTGCAC CTTTTCCGGATTCAGCCTGTCTACTTCCGGTGTTG GTGTGAGCTGGATTCGCCAGCCGCCGGGCAAAGC

		GCTCGAGTGGCTGGCGCTGATCTTCTCTGACCATG ACAAGATCTATAGCACCAGCCTGAAAACCCGTCT GACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAACCAGGTG GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCGGTGGATA CCGCGACCTATTATTGCGCGCGTACTCTGATCGAC CGTTCTGTTTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 2677	Тяжелая цепь	QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVS WIRQPPGKALEWLALIFSDHDKIYSTSLKTRLTISKD TSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARTLIDRSVYFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 2678	ДНК тяжелой цепи	CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGTCCGGCGCTGG TGAAACCGACCCAGACCCTGACCCTGACGTGCAC CTTTTCCGGATTCAGCCTGTCTACTTCCGGTGTTG GTGTGAGCTGGATTCGCCAGCCGCCGGGCAAAGC GCTCGAGTGGCTGGCGCTGATCTTCTCTGACCATG ACAAGATCTATAGCACCAGCCTGAAAACCCGTCT GACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAACCAGGTG GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCGGTGGATA CCGCGACCTATTATTGCGCGCGTACTCTGATCGAC CGTTCTGTTTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGT CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA

		CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAG CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 2679	LCDR1 (комбинированное определение)	SGSSSNIGHHYVS
SEQ ID NO: 2680	LCDR2 (комбинированное определение)	DNTNRPS
SEQ ID NO: 2681	LCDR3 (комбинированное определение)	ATWDGLMNSIV
SEQ ID NO: 2679	LCDR1 (по Kabat)	SGSSSNIGHHYVS
SEQ ID NO: 2680	LCDR2 (по Kabat)	DNTNRPS
SEQ ID NO: 2681	LCDR3 (по Kabat)	ATWDGLMNSIV
SEQ ID NO: 2682	LCDR1 (по Chothia)	SSSNIGHHY

SEQ ID NO: 2683	LCDR2 (по Chothia)	DNT
SEQ ID NO: 2684	LCDR3 (по Chothia)	WDGLMNSI
SEQ ID NO: 2685	LCDR1 (IMGT)	SSNIGHHY
SEQ ID NO: 2683	LCDR2 (IMGT)	DNT
SEQ ID NO: 2681	LCDR3 (IMGT)	ATWDGLMNSIV
SEQ ID NO: 2686	VL	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGHHYVSWY QQLPGTAPKLLIYDNTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCATWDGLMNSIVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO: 2687	ДНК VL	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCG GTGCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAG CGGCAGCAGCAGCAACATTGGTCATCATTACGTG TCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCGCCGA AACTGCTGATCTACGACAACACTAACCGCCCGAG CGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGC GGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGCCTGC AAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCGCTAC TTGGGACGGTCTGATGAACTCTATCGTGTTTGGCG GCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO: 2688	Легкая цепь	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGHHYVSWY QQLPGTAPKLLIYDNTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCATWDGLMNSIVFGGGTKLTV LGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 2689	ДНК легкой цепи	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCG GTGCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAG CGGCAGCAGCAGCAACATTGGTCATCATTACGTG TCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCGCCGA AACTGCTGATCTACGACAACACTAACCGCCCGAG CGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGC GGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGCCTGC AAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCGCTAC TTGGGACGGTCTGATGAACTCTATCGTGTTTGGCG GCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAA

		GGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCT CTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGT GTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCA AGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACA AAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTG AGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAA GCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC CGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

[00296] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых выше, в том числе в таблице 18 выше, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

K. *Публикация заявки на патент Кореи № KR20200048069A*

[00297] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации заявки на патент Кореи № KR20200048069A, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00298] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDR L1, CDR L2 и CDR L3 в вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с учетным номером KCTC 13471BP, или клетками гибридомы с учетным номером KTC 13470BP.

[00299] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDR H1, CDR H2 и CDR H3 в вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с учетным номером KCTC 13471BP, или клетками гибридомы с учетным номером KTC 13470BP.

[00300] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит CDR L1, CDR L2 и CDR L3 в вариабельной области легкой цепи и CDR H1, CDR H2 и CDR H3 в вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого клетками гибридомы с учетным номером KCTC 13471BP, или клетками гибридомы с учетным номером KTC 13470BP.

[00301] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи антитела,

продуцируемого клетками гибридомы с учетным номером KCTC 13471BP, или клетками гибридомы с учетным номером KTC 13470BP.

[00302] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело, продуцируемое клетками гибридомы с учетным номером KCTC 13471BP, или клетками гибридомы с учетным номером KTC 13470BP.

[00303] В некоторых вариантах осуществления вариабельные области легкой цепи и вариабельные области тяжелой цепи, описанные выше для антитела, продуцируемого клетками гибридомы с учетным номером KCTC 13471BP или клетками гибридомы с учетным номером KTC 13470BP, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

L. *Публикация патентной заявки PCT № WO2020/172450A1*

[00304] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2020/172450A1 («заявка ’450»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00305] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) последовательность CDR-H1, содержащую последовательность GFSIEDFYIH (SEQ ID NO: 2717);

(b) последовательность CDR-H2, содержащую последовательность Y-I-D-P-E-β6-G-β8-S-K-Y-A-P-K-F-Q-G (SEQ ID NO: 2735), где β6 представляет собой N или Q, и β8 представляет собой D или E;

(c) последовательность CDR-H3, содержащую последовательность HADHGNYGSTMDY (SEQ ID NO: 2719);

(d) последовательность CDR-L1, содержащую последовательность HASQHINVWLS (SEQ ID NO: 2720);

(e) последовательность CDR-L2, содержащую последовательность KASNLHT (SEQ ID NO: 2721); и

(f) последовательность CDR-L3, содержащую последовательность QQGQTYPRT (SEQ

ID NO: 2722).

[00306] В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H2 выбрана из SEQ ID NO: 2718, 2727, 2729 и 2731.

[00307] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит:

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2718, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2727, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2729, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2731, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722.

[00308] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности любой из SEQ ID NO: 2715, 2723, 2725, 2726, 2728, 2730, 2732, 2733 и 2734. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2715. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2715. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 2715. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90%

идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2730. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2730. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 2730. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2733. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2733. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 2733.

[00309] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2716 или SEQ ID NO: 2724. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2716. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2716. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL содержит SEQ ID NO: 2716. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL содержит SEQ ID NO: 2724.

[00310] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит:

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2715, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2716; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2723, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2725, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2726, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2728, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2730, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2732, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2733, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724; или

последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2734, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2724.

[00311] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, содержат:

последовательность CDR-H1, содержащую последовательность G-F-T-F-T-α6-F-Y-M-S (SEQ ID NO: 2736), где α6 представляет собой D или N;

последовательность CDR-H2, содержащую последовательность V-I-R-N-β5-β6-N-β8-Y-T-β11-β12-Y-N-P-S-V-K-G (SEQ ID NO: 2737), где β_5 представляет собой K или R; β_6 представляет собой A или P; β_8 представляет собой G или A; β_{11} представляет собой A или T; и β_{12} представляет собой G или D;

последовательность CDR-H3, содержащую последовательность γ1-R-L-γ4-Y-G-F-D-Y (SEQ ID NO: 2738), где γ1 представляет собой A или T; и γ4 представляет собой T или S;

последовательность CDR-L1, содержащую последовательность Q-S-S-K-S-L-L-H-S-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 2739), где διο представляет собой N или T;

последовательность CDR-L2, содержащую последовательность WMSTRAS (SEQ ID NO: 2696); и

последовательность CDR-L3, содержащую последовательность Q-Q-F-L-ϕ_6-P-F-T (SEQ ID NO: 2740), где ϕ_6 представляет собой Y или F.

[00312] В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H1 выбрана из любой из SEQ ID NO: 2692 и 2700. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H2 выбрана из любой из SEQ ID NO: 2693, 2701 и 2713. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-H3 выбрана из любой из SEQ ID NO: 2694, 2702 и 2705. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-L1 выбрана из любой из SEQ ID NO: 2695 и 2711. В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR-L3 выбрана из любой из SEQ ID NO: 2697 и 2706.

[00313] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит:

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2711, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:

2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2711, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2694, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2697; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2700, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2701, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2702, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2697; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2697.

[00314] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности любой из SEQ ID NO: 2690, 2698, 2703, 2708, 2709,

2712, 2714 и 2752. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2703. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2703. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 2703. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2712. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2712. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 2712. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 79. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 79. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 79.

[00315] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности любой из SEQ ID NO: 2691, 2699, 2704, 2708, 2710 и 2741. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2704. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2704. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL содержит SEQ ID NO: 2704. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2710. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2710. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL содержит SEQ ID NO: 2710. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2741. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2741. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL содержит SEQ ID NO: 2741.

[00316] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2703, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2704; или

(b) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2707, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2708; или

(c) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2709, и последовательность

VL, содержащую SEQ ID NO: 2708; или

(d) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2707, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2710; или

(e) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 79, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2710; или

(f) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2712, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2708; или

(g) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2714, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2708; или

(h) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2712, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2710; или

(i) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2714, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2710; или

(j) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2690, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2691; или

(k) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2698, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2699; или

(l) последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2712, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2741.

[00317] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, содержат:

последовательность CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 2692, 2700 и 2717;

последовательность CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно любой из

SEQ ID NO: 2693, 2701, 2713, 2718, 2727, 2729 и 2731;

последовательность CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 2694, 2702, 2705 и 2719;

последовательность CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 2695, 2711 и 2720;

последовательность CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 2696 и 2721; и

последовательность CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно любой из SEQ ID NO: 2697, 2706 и 2722.

[00318] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2694, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID

NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2697; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2693, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2711, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2711, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2706; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2700, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2701, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2702, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2697;

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:

2718, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2727, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2729, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2717, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2731, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2719, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2720, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2721, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2722; или

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2692, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2713, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2705, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2695, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2696, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2697.

[00319] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2690, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2691; или

(b) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2698, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2699; или

(c) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2703, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2704; или

(d) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2707, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2708; или

последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2709, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2708; или

(f) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2707, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2710; или

(g) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 79, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2710; или

(h) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2712, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2708; или

(i) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2714, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2708; или

(j) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2712, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2710; или

(k) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2714, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2710; или

(l) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2715, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2716; или

(m) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2723, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(n) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2725, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(o) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2726, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(p) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2728, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(q) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2730, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(r) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2732, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(s) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2733, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(t) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID

NO: 2734, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2724; или

(u) последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2712, и последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2741.

[00320] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, распознают эпитоп, который является таким же или по существу таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из: CL0020306, клона CL0020188, клона CL0020188-1, клона CL0020188-2, клона CL0020188-3, клона CL0020188-4, клона CL0020188-5, клона CL0020188-6, клона CL0020 188-7, клона CL0020188-8, клона CL0020307, клона CL0020123, клона CL0020 123-1, клона CL0020123-2, клона CL0020123-3, клона CL0020123-4, клона CL0020123-5, клона CL0020123-6, клона CL0020123-7 и клона CL0020123-8.

[00321] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, который является таким же или по существу таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из: клона CL0020123, клона CL0020123-1, клона CL0020123-2, клона CL0020123-3, клона

CL0020123-4, клона CL0020123-5, клона CL0020123-6, клона CL0020123-7 и клона CL0020123-8. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает один или более из следующих эпитопов в SEQ ID NO: 1: (i) аминокислотные остатки 55-63 (GEKGPCQRV (SEQ ID NO: 2743)), (ii) аминокислоты 96-107 (TLRNLQPHDAGL (SEQ ID NO: 2744)) и (iii) аминокислотные остатки 126-129 (VEVL (SEQ ID NO: 2745)). В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2 человека, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, содержащий или состоящий из одного или более из следующих эпитопов в SEQ ID NO: 1: (i) аминокислотные остатки 55-63 (GEKGPCQRV (SEQ ID NO: 2743)), (ii) аминокислоты 96-107 (TLRNLQPHDAGL (SEQ ID NO: 2744)) и (iii) аминокислотные остатки 126-129 (VEVL (SEQ ID NO: 2745)). В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, который является таким же или по существу таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела, выбранным из группы, состоящей из: клона CL0020188, клона CL0020188-1, клона CL0020188-2, клона CL0020188-3, клона CL0020188-4, клона CL0020188-5, клона CL0020188-6, клона CL0020 188-7, клона CL0020188-8, клона CL0020307 и клона CL0020306. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает аминокислотные остатки 143149 (FPGESES (SEQ ID NO: 2742)) в SEQ ID NO: 1. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2 человека, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, содержащий или состоящий из аминокислотных остатков 143-149 (FPGESES (SEQ ID NO: 2742)) в SEQ ID NO: 1.

[00322] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в настоящем документе, снижают уровни растворимого белка TREM2 (sTREM2). В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в настоящем документе, связывают растворимый белок TREM2 (sTREM2) в СМЖ здорового человека или СМЖ яванского макака с более высокой активностью по сравнению с референсным антителом. В некоторых вариантах осуществления референсное антитело представлено комбинацией последовательностей, выбранных из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2746 и 2747; SEQ ID NO: 2748 и 2749; и SEQ ID NO: 2750 и 2751.

[00323] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, имеющее последовательность VL, VH, полную последовательность тяжелой цепи, полную последовательность легкой цепи, последовательность CDR или полную последовательность, раскрытые в «Неформальном перечне последовательностей» в таблице IX публикации патентной заявки PCT № WO 2020/172450 A1, которые воспроизведены ниже в виде таблицы 19, соответственно.

Таблица 19.

SEQ ID NO	Последовательность	Описание
1	MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPY DSMKH WGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRW NGSTAIT DDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLR KVLVEVL ADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGE IPFPPTSI LLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSELDC GHDPGY QLQTLPGLRDT	Белок TREM2 человека
2690	EVKLLDSGGGLVQAGGSLRLSCAGSGFTFTDFYMSWI RQPPGKA PEWLGVIRNKANGYTAGYNPSVKGRFTISRDNTQNIL YLQMNTL RAEDTAIYYCARLSYGFDYWGQGVMVTVSS	CL0020306 VH
2691	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSKSLLHSNGKTYL NWYLQR PGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKIS SVEAEDVG VYYCQQFLEFPFTFGSGTKLEIK	CL0020306 VL
2692	GFTFTDFYMS	CDR-H1 CL0020306; CDR-H1 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8
2693	VIRNKANGYTAGYNPSVKG	CDR-H2 CL0020306; CDR-H2 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3 и CL0020188-4
2694	ARLSYGFDY	CL0020306 CDR-H3
2695	QSSKSLLHSNGKTYLN	CDR-L1 CL0020306; CDR-L1 CL0020307;

		CDR-L1 CL0020307-1; CDR-L1 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-5 и CL0020188-6
2696	WMSTRAS	CDR-L2 CL0020306; CDR-L2 CL0020307; CDR-L2 CL0020307-1; CDR-L2 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8
2697	QQFLEFPFT	CL0020306 CDR-L3; CL0020307 CDR-L3; CL0020307-1 CDR-L3
2698	EVKLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNFYMSWI RQPPGRA PEWLGVIRNRPNGYTTDYNPSVKGRFTISRDNTQNILY LQMSTL RADDTAFYYCTRLTYGFDYWGQGVMVTVSS	CL0020307 V_H
2699	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSKSLLHSNGKTYL NWYLQR PGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKIS SVEAEVVG VYYCQQFLEFPFTFGSGTKLEIK	CL0020307 VL
2700	GFTFTNFYMS	CL0020307 CDR-H1
2701	VIRNRPNGYTTDYNPSVKG	CL0020307 CDR-H2
2702	TRLTYGFDY	CL0020307 CDR-H3
2703	EVKLLDSGGGLVQAGGSLRLSCAGSGFTFTDFYMSWI RQPPGKA PEWLGVIRNKANGYTAGYNPSVKGRFTISRDNTQNIL YLQMNTL RAEDTAIYYCARLTYGFDYWGQGVMVTVSS	CL0020188 VH
2704	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSKSLLHSNGKTYL NWYLQR PGQSPQLLIYWMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKIS SVEAEDVG VYYCQQFLEYPFTFGSGTKLEIK	CL0020188 VL

2705	ARLTYGFDY	CDR-H3 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8
2706	QQFLEYPFT	CDR-L3 для CL0020188 и вариантов CL0020188-1, CL0020188-2, CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8
2707	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDFYMSWV RQAPGK GLEWVSVIRNKANGYTAGYNPSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMN SLRAEDTAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS	CL0020188-1 VH; CL0020188-3 VH
2708	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCQSSKSLLHSNGKTYLN WYLQKP GQSPQLLIYWMSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVG VYYCQQFLEYPFTFGQGTKVEIK	CL0020188-1 VL; CL0020188-2 VL; CL0020188-5 VL; CL0020188-6 VL
2709	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFTDFYMSWV RQAPGK GLEWVSVIRNKANGYTAGYNPSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMN SLRAEDTAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS	CL0020188-2 VH
2710	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCQSSKSLLHSTGKTYLN WYLQKP GQSPQLLIYWMSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVG VYYCQQFLEYPFTFGQGTKVEIK	CL0020188-3 VL; CL0020188-4 VL; CL0020188-7 VL; CL0020188-8 VL
2711	QSSKSLLHSTGKTYLN	CDR-L1 для вариантов CL0020188-3, CL0020188-4, CL0020188-7 и

		CL0020188-8
2712	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDFYMSWV RQAPGK GLEWVSVIRNKANAYTAGYNPSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMN SLRAEDTAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS	CL0020188-5 VH; CL0020188-7 VH
2713	VIRNKANAYTAGYNPSVKG	CDR-H2 для вариантов CL0020188-5, CL0020188-6, CL0020188-7 и CL0020188-8
2714	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFTDFYMSWV RQAPGK GPEWLSVIRNKANAYTAGYNPSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMN SLRAEDTAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS	CL0020188-6 VH; CL0020188-8 VH
2715	EVQLQQSGAELVRSGASVKLSCTASGFSIEDFYIHWV KQRPEQG LEWIGWIDPENGDSKYAPKFQGKATMTADTSSNTAY LHLSSLTS EDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTSVTVSS	CL0020123 VH
2716	DIQMNQSPSSLSASLGDTVTITCHASQHINVWLSWYQ QKPGDHP KLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDI ATYYCQQ GQTYPRTFGGGTKLEIK	CL0020123 VL
2717	GFSIEDFYIH	CDR-H1 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2, CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8
2718	WIDPENGDSKYAPKFQG	CDR-H2 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1 и CL0020123-2
2719	HADHGNYGSTMDY	CDR-H3 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2,

		CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8
2720	HASQHINVWLS	CDR-L1 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2, CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8
2721	KASNLHT	CDR-L2 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2, CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8
2722	QQGQTYPRT	CDR-L3 для CL0020123 и вариантов CL0020123-1, CL0020123-2, CL0020123-3, CL0020123-4, CL0020123-5, CL0020123-6, CL0020123-7 и CL0020123-8
2723	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPENGDSKYAPKFQGRATITADTSTSTAY MELSSL RSEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-1 VH
2724	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQHINVWLSWYQ QKPGKAP	CL0020123-1 VL; CL0020123-2 VL;

	KLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQ QGQTYPRTFGQGTKVEIK	CL0020123-3 VL;
2725	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPENGDSKYAPKFQGRVTITADTSTSTAY MELSSL RSEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-2 VH
2726	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPEQGDSKYAPKFQGRATITADTSTSTAY MELSSL RSEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-3 VH
2727	WIDPEQGDSKYAPKFQG	CDR-H2 для вариантов CL0020123-3 и CL0020123-6
2728	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPENGESKYAPKFQGRATITADTSTSTAY MELS SLR SEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-4 VH
2729	WIDPENGESKYAPKFQG	CDR-H2 для вариантов CL0020123-4 и CL0020123-7
2730	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPEQGESKYAPKFQGRATITADTSTSTAY MELS SLR SEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-5 VH
2731	WIDPEQGESKYAPKFQG	CDR-H2 для вариантов CL0020123-5 и CL0020123-8
2732	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPEQGDSKYAPKFQGRVTITADTSTSTAY MELSSL RSEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-6 VH
2733	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPENGESKYAPKFQGRVTITADTSTSTAY MELS SLR	CL0020123-7 VH

	SEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	
2734	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFSIEDFYIHWV RQAPGQ GLEWMGWIDPEQGESKYAPKFQGRVTITADTSTSTAY MELS SLR SEDTAVYYCHADHGNYGSTMDYWGQGTLVTVSS	CL0020123-8 VH
2735	W-I-D-P-E-β6-G-β8-S-K-Y-A-P-K-F-Q-G, где (β6 представляет собой N или Q и (β8 представляет собой D или E	Консенсусная последовательность CDR-H2
2736	G-F-T-F-T-α6-F-Y-M-S, где α6 представляет собой D или N	Консенсусная последовательность CDR-H1
2737	V-I-R-N-β5-β6-N-β8-Y-T-β11-β12-Y-N-P-S-V-K-G, где β5 представляет собой K или R; β6 представляет собой A или P; β5 представляет собой G или A; Pic представляет собой A или T; и (312 представляет собой G или D	Консенсусная последовательность CDR-H2
2738	γ1-R-L-γ4-Y-G-F-D-Y, где γ1 представляет собой A или T; и γ4 представляет собой T или S	Консенсусная последовательность CDR-H3
2739	Q-S-S-K-S-L-L-H-S-δ10-G-K-T-Y-L-N, где δ10 представляет собой N или T	Консенсусная последовательность CDR-L1
2740	Q-Q-F-L-E-ϕ6-P-F-T, где ϕ6 представляет собой Y или F	Консенсусная последовательность CDR-L3
2741	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCQSSKSLLHSNGKTYL NWYQQK PGQPPKLLIYWMSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVA VYYCQQFLEFPFTFGQGTKVEIK	CL0020307-1 VL
2742	FPGESES	Эпитоп TREM2
2743	GEKGPCQRV	Эпитоп TREM2
2744	TLRNLQPHDAGL	Эпитоп TREM2
2745	VEVL	Эпитоп TREM2
2746	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAP KLLIYAASSLQVGVPLRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQ QADSFPRNFGQGTKLEIK	VL референсного антитела №1
2747	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGHSFTNYWIAWV RQMPGK	VH референсного антитела №1

	GLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYL QWSSLKA SDTAVYFCARQRTFYYDSSGYFDYWGQGTLVTVSS	
2748	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQ QKPGKAP KLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCQQ ADSFPRTFGQGTKLEIK	VL референсного антитела №2
2749	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWV RQMPGK GLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYL QWSSLKA SDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS	VH референсного антитела №2
2750	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTY LHWYQQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDV GVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	VL референсного антитела №3
2751	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMN WVRQAP GQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAST AYMELSS LRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVT VSS	VH референсного антитела №3
2752	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFTDFYMSWV RQAPGK GPEWLSVIRNKANGYTAGYNPSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMN SLRAEDTAVYYCARLTYGFDYWGQGTLVTVSS	CL0020188-4 VH

[00324] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в таблице 19, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанного в заявке ’450 и в настоящем документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

М. *Публикация патентной заявки PCT № WO2021/101823A1*

[00325] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации патентной заявки PCT № WO2021/101823A1 («заявка '823»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00326] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) последовательность CDR-H1, содержащую последовательность GFSFNTYWIG (SEQ ID NO: 2753);

(b) последовательность CDR-H2, содержащую последовательность IIYPGDQDIRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2754;

(c) последовательность CDR-H3, содержащую последовательность ARYGRYIYGYGGYHGMDV (SEQ ID NO: 2755;

(d) последовательность CDR-L1, содержащую последовательность RASQAIRDDLG (SEQ ID NO: 2756);

(e) последовательность CDR-L2, содержащую последовательность YAASSLQS (SEQ ID NO: 2757); и

(f) последовательность CDR-L3, содержащую последовательность LQNYNYPHT (SEQ

ID NO: 2758).

[00327] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2753, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2754, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2755, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2756, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2757, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2758

[00328] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VH, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2759. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 90% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2759. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2759. В некоторых вариантах осуществления последовательность VH содержит SEQ ID NO: 2759.

[00329] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VL, обладающую по меньшей мере 85% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2760. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 90% идентичностью

последовательности SEQ ID NO: 2760. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности SEQ ID NO: 2760. В некоторых вариантах осуществления последовательность VL содержит SEQ ID NO: 2760.

[00330] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательность VH, содержащую SEQ ID NO: 2759, и последовательность VL, содержащую SEQ ID NO: 2760.

[00331] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с TREM2, распознают эпитоп, который является таким же или по существу таким же, как эпитоп, распознаваемый клоном антитела 1 из заявки ’823.

[00332] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 человека. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 человека в SEQ ID NO: 2763. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 мыши. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 мыши в SEQ ID NO: 2764. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 крысы. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 крысы в SEQ ID NO: 2765. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 кролика. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 кролика в SEQ ID NO: 2766. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 яванского макака. В частных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент распознает эпитоп, присутствующий во внеклеточном домене TREM2 яванского макака в SEQ ID NO: 2767.

[00333] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, имеющее последовательность VL, VH, полную последовательность тяжелой цепи, полную последовательность легкой цепи, последовательность CDR или полную последовательность, раскрытые в таблице “SEQUENCE” публикации патентной заявки PCT № WO2021/101823A1, которые воспроизведены ниже в виде таблицы 20.

Таблица 20

SEQ ID NO	Последовательность	Описание

2753	GFSFNTYWIG	CDR-H1 антитела 1 из ’823
2754	IIYPGDQDIRYSPSFQG	CDR-H2 антитела 1 из ’823
2755	ARYGRYIYGYGGGYHGMDV	CDR-H3 антитела 1 из ’823
2756	RASQAIRDDLG	CDR-L1 антитела 1 из ’823
2757	YAASSLQS	CDR-L2 антитела 1 из ’823
2758	LQNYNYPHT	CDR-L3 антитела 1 из ’823
2759	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDQDIRYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYGRYIYGYGGGYH GMDVWGQGTTVTVSS	VH антитела 1 из ’823
2760	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIRDDLGWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQNYNYPHTFGQGTKLEIK	VL антитела 1 из ’823
2761	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFSFNTYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDQDIRYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYGRYIYGYGGGYH GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLG	Тяжелая цепь антитела 1 из ’823
2762	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIRDDLGWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQNYNYPHTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	Легкая цепь антитела 1 из ’823
2763	HNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQ LGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTL	ECD-His TREM2 человека

	GGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLV EVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSL LEGEIPFPPTSHHHHHH	
2764	LNTTVLQGMAGQSLRVSCTYDALKHWGRRKAWCRQ LGEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLKKRNGSTVIADDTL AGTVTITLKNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVL VEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESSSFEGAQVEHSTSRN QETSFPPTSHHHHHH	ECD-His TREM2 мыши
2765	NTTVFQGVAGQSLRVSCPYDSATHWGRRKAWCRQL GEEGPCERVVSTHSWWLLSFLKRRNGSTAITDDALGG TLTVTLRDLQAQDAGVYQCQSLQGREASTLQKILVE VLTEPLEHEHAGDFWVPEESGSFEDPPVERSSSRSPSE GEPSFPPASGGGGQHHHHHH	ECD-His TREM2 крысы
2766	NTTVLQGVAGQSLRVSCTYDALRHWGRRKAWCRQL AEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLA GTVTITLRNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVVV EVLEDPLDDQDAGDLWVPEESESFEGAQVEHSTSRSQ SGGGGQHHHHHH	ECD-His TREM2 кролика
2767	HNTTVFQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQ LGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLG GTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVE VLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEHSISRPSQ GSHLPSCLSKEGGGGQHHHHHH	ECD-His TREM2 яванского макака

[00334] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи и каждая из вариабельных областей тяжелой цепи, раскрытых в таблице 20, а также их конкретные комбинации и другие варианты осуществления антитела к TREM2, описанного в заявке ’823 и в настоящем документе, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (таблица 4) и константным областям тяжелой цепи (таблица 5) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

Константные домены антител и сконструированные константные области

[00335] В некоторых вариантах осуществления любой из антигенсвязывающих агентов может иметь константный домен на легкой цепи и/или тяжелой цепи любого происхождения. Термин «константная область» в контексте настоящего документа относится ко всем доменам антитела, отличным от вариабельной области. Константный

домен может представлять собой домен грызуна, примата или других млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления константный домен имеет человеческое происхождение. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления любой из антигенсвязывающих агентов, описанных в настоящем документе, может иметь человеческую константную область, некоторые из которых описаны выше.

[00336] В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область представляет собой, например, человеческую константную область легкой цепи или человеческую константную область тяжелой цепи.

[00337] Термин «легкая цепь» или «легкая цепь иммуноглобулина» относится к полипептиду, содержащему, в направлении от аминоконца к карбоксильному концу, одну вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина (VL) и один константный домен легкой цепи иммуноглобулина (CL). Константный домен легкой цепи иммуноглобулина (CL) может представлять собой человеческий константный домен каппа (κ) или человеческий константный домен лямбда (λ).

[00338] Термин «тяжелая цепь» или «тяжелая цепь иммуноглобулина» относится к полипептиду, содержащему, в направлении от аминоконца к карбоксильному концу, одну вариабельную область (VH) тяжелой цепи иммуноглобулина, константный домен 1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CH1), шарнирную область иммуноглобулина, константный домен 2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CH2), константный домен 3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CH3) и константный домен 4 тяжелой цепи иммуноглобулина (CH4). Тяжелые цепи классифицируют как мю (μ), дельта (Δ), гамма (γ), альфа (α) и эпсилон (ε), и они определяют изотип антитела соответственно как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE. Антитела класса IgG и класса IgA дополнительно делят на подклассы, а именно, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и IgA1 и IgA2, соответственно. Тяжелые цепи в антителах IgG, IgA и IgD имеют три домена (CH1, CH2 и CH3), тогда как тяжелые цепи в антителах IgM и IgE имеют четыре домена (CH1, CH2, CH3 и CH4). Константные домены тяжелой цепи иммуноглобулина могут относиться к любому изотипу иммуноглобулина, включая подтипы. Цепи антител соединяются вместе посредством межполипипептидных дисульфидных связей между доменом CL и доменом CH1 (т. е. между легкой и тяжелой цепями) и между шарнирными областями тяжелых цепей антитела.

[00339] В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область легкой цепи содержит человеческую константную область каппа или человеческую константную область лямбда. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие агенты на основе любой вариабельной области легкой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, описанных в настоящем документе, содержат константную область человеческой легкой цепи, такую как последовательности константной области каппа или константной области лямбда, которые содержатся во всех пяти изотипах антител. Примеры последовательностей константных областей легкой цепи человеческого иммуноглобулина представлены в следующей таблице.

[00340] **Таблица 4. Иллюстративные константные области легкой цепи**

человеческого иммуноглобулина

Обозначение	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность домена CL
Человеческая лямбда v1	191	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Человеческая лямбда v2	192	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Человеческая лямбда v3	193	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Человеческая лямбда v4	194	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Человеческая лямбда v5	195	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVA WKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK SHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
Человеческая каппа v1	196	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Человеческая каппа v2	197	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00341] В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область содержит по меньшей мере один или все из следующего: человеческий домен CH1, человеческий шарнирный домен, человеческий домен CH2 и CH3. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит Fc-область, где Fc-часть представляет собой человеческий изотип IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или IgM. Термин «Fc-область» относится к С-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, которая может быть получена путем расщепления папаином интактного антитела. Fc-область иммуноглобулина, как правило, содержит два константных домена, домен CH2 и домен CH3, и необязательно содержит домен CH4. В отдельных вариантах осуществления Fc-область представляет собой Fc-область из иммуноглобулина IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит домены CH2 и CH3 человеческого иммуноглобулина IgG1 или IgG2. Fc-область может сохранять эффекторную

функцию, такую как связывание C1q, комплементзависимая цитотоксичность (CDC), связывание Fc-рецептора, антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (ADCC) и фагоцитоз. В других вариантах осуществления Fc-область может быть модифицирована для уменьшения или устранения эффекторной функции, как более подробно описано ниже.

[00342] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие агенты на основе любой вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области тяжелой цепи, описанных в настоящем документе, включают человеческую константную область тяжелой цепи, например, человеческую константную область, содержащую по меньшей мере один или все из человеческого домена CH1, человеческого шарнирного домена, человеческого домена CH2 и CH3. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие агенты на основе любой вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области тяжелой цепи, описанных в настоящем документе, включают Fc-область, где Fc-область представляет собой человеческий изотип IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или IgM. Примеры последовательностей константных областей тяжелой цепи человеческих IgG1, IgG2 и IgG4 представлены ниже в таблице 5.

[00343] **Таблица 5. Иллюстративные константные области тяжелой цепи человеческого иммуноглобулина**

Изотип Ig	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи
Человеческий IgG1z	198	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
Человеческий IgG1za	199	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN

		HYTQKSLSLSPGK
Человеческий IgG1f	200	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
Человеческий IgG1fa	201	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
Агликозилированный человеческий IgG1z v1	202	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
Агликозилированный человеческий IgG1z v2	203	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP

		PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
Человеческий IgG2	204	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
Человеческий IgG4	205	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

[00344] В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи, в частности, Fc-область, представляет собой сконструированную константную область тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, например, моноклональные антитела, содержат одну или более аминокислотных замен в Fc-области для усиления эффекторной функции, в том числе активность ADCC, активность CDC, активность ADCP и/или клиренс, или период полужизни антигенсвязывающего белка. Иллюстративные аминокислотные замены (в соответствии с системой нумерации EU), которые могут усиливать эффекторную функцию, включают, не ограничиваясь перечисленным, E233L, L234I, L234Y, L235S, G236A, S239D, F243L, F243V, P247I, D280H, K290S, K290E, K290N, K290Y, R292P, E294L, Y296W, S298A, S298D, S298V, S298G, S298T, T299A, Y300L, V305I, Q311M, K326A, K326E, K326W, A330S, A330L, A330M, A330F, I332E, D333A, E333S, E333A, K334A, K334V, A339D, A339Q, P396L или комбинации любых из вышеперечисленных.

[00345] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки к TREM2 (например, моноклональные антитела) содержат одну или более аминокислотных замен в константной области тяжелой цепи для снижения эффекторной функции. Иллюстративные аминокислотные замены (в соответствии с системой нумерации EU),

которые могут снижать эффекторную функцию, включают, не ограничиваясь перечисленным, C220S, C226S, C229S, E233P, L234A, L234V, V234A, L234F, L235A, L235E, G237A, P238S, S267E, H268Q, N297A, N297G, N297Q, V309L, E318A, L328F, A330S, A331S, P331S или комбинации любых из вышеперечисленных.

[00346] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат одну или более аминокислотных замен, которые влияют на уровень или тип гликозилирования связывающих белков. Гликозилирование может способствовать эффекторной функции антител, в частности, антител IgG1. Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанный относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, за исключением пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного присоединения углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, наличие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, чаще всего серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[00347] В некоторых вариантах осуществления гликозилирование агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2, описанных в настоящем документе, возрастает за счет добавления одного или более сайтов гликозилирования, например, к Fc-области связывающего белка. Добавление сайтов гликозилирования к антигенсвязывающему белку может быть с легкостью выполнено путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или более из описанных выше трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение также может быть осуществлено путем добавления одного или более остатков серина или треонина, или осуществления замены ими в исходной последовательности (для сайтов O-связанного гликозилирования). Для удобства аминокислотная последовательность антигенсвязывающего белка может быть изменена посредством изменений на уровне ДНК, в частности, путем мутирования ДНК, кодирующей целевой полипептид, в предварительно выбранных основаниях таким образом, чтобы образовались кодоны, которые будут транслироваться в необходимые аминокислоты.

[00348] Настоящее изобретение также охватывает продуцирование молекул антигенсвязывающего белка к TREM2 с измененной углеводной структурой, что приводит к изменению эффекторной активности, в том числе получению антигенсвязывающих белков с отсутствующим или сниженным уровнем фукозилирования, которые проявляют повышенную активность ADCC. В данной области техники известны различные способы снижения или устранения фукозилирования. Например, эффекторная активность ADCC опосредована связыванием молекулы антитела с FcγRIII-рецептором, который, как было

показано, зависит от углеводной структуры N-связанного гликозилирования при остатке N297 домена CH2. Нефукозилированные антитела связывают этот рецептор с повышенной аффинностью и запускают FcγRIII-опосредованные эффекторные функции более эффективно, чем нативные фукозилированные антитела. Например, рекомбинантное продуцирование нефукозилированного антитела в клетках CHO, в которых фермент альфа-1,6-фукозилтрансфераза был подвергнут нокауту, приводит к получению антитела с 100-кратно повышенной активностью ADCC (см. Yamane-Ohnuki et al., Biotechnol Bioeng. 87(5):614-22, 2004). Аналогичные эффекты могут быть достигнуты путем снижения активности фермента альфа-1,6-фукозилтрансферазы или других ферментов в пути фукозилирования, например, посредством обработки siRNA или антисмысловой РНК, конструирования линий клеток для нокаутирования фермента (ферментов) или культивирования с селективными ингибиторами гликозилирования (см. Rothman et al., Mol Immunol. 26(12):1113-23, 1989). Некоторые линии клеток-хозяев, например, линия клеток Lec13 или линия крысиной гибридомы YB2/0, естественным образом продуцируют антитела с более низкими уровнями фукозилирования (см. Shields et al., J Biol Chem. 277(30):26733-40, 2002 и Shinkawa et al., J Biol Chem. 278(5):3466-73, 2003). Было также определено, что повышение уровня бисектированного углевода, например, посредством рекомбинантного продуцирования антитела в клетках, которые сверхэкспрессируют фермент GnTIII, повышает активность ADCC (см. Umana et al., Nat Biotechnol. 17(2):176-80, 1999).

[00349] В других вариантах осуществления гликозилирование агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2, описанных в настоящем документе, снижается или устраняется путем удаления одного или более сайтов гликозилирования, например, из Fc-области связывающего белка. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 представляет собой агликозилированное человеческое моноклональное антитело, например агликозилированное человеческое моноклональное антитело IgG1. Аминокислотные замены, которые удаляют или изменяют сайты N-связанного гликозилирования, могут снижать или устранять N-связанное гликозилирование антигенсвязывающего белка. В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2, описанные в настоящем документе, содержат мутацию в положении N297 (в соответствии с системой нумерации EU), такую как N297Q, N297A или N297G. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат Fc-область из человеческого антитела IgG1 с мутацией в положении N297. В одном частном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат Fc-область из человеческого антитела IgG1 с мутацией N297G. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 202.

[00350] Для улучшения стабильности молекул, содержащих мутацию N297, Fc-

область агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 может быть дополнительно подвергнута модификациям. Например, в некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислот в Fc-области заменены цистеином для обеспечения образования дисульфидной связи в димерном состоянии. Таким образом, остатки, соответствующие V259, A287, R292, V302, L306, V323 или I332 (в соответствии с системой нумерации EU) Fc-области IgG1 могут быть заменены цистеином. Предпочтительно конкретные пары остатков заменяют цистеином таким образом, чтобы они преимущественно образовывали дисульфидную связь друг с другом, таким образом ограничивая или предотвращая скремблирование дисульфидной связи. Предпочтительные пары включают, не ограничиваясь перечисленным, A287C и L306C, V259C и L306C, R292C и V302C, и V323C и I332C. В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2, описанные в настоящем документе, содержат Fc-область из человеческого антитела IgG1 с мутациями R292C и V302C. В таких вариантах осуществления Fc-область также может содержать мутацию N297, такую как мутация N297G. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат константную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 203.

[00351] Модификации шарнирной области и/или домена CH1 тяжелой цепи и/или константной области легкой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 (например, моноклональных антител) согласно изобретению могут быть выполнены для снижения или устранения дисульфидной гетерогенности. Структурная гетерогенность антител IgG2 наблюдалась в случаях, где дисульфидные связи в шарнирных областях и областях CH1 антител IgG2 может быть перетасована для создания различных структурных дисульфидных изоформ (IgG2A, IgG2B и IgG2A-B), которые могут характеризоваться различными уровнями активности. См., например, Dillon et al., J. Biol. Chem., Vol. 283: 16206-16215; Martinez et al., Biochemistry, Vol. 47: 7496-7508, 2008; и White et al., Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015. Аминокислотные замены могут быть сделаны в шарнирной области, домене CH1 и/или константной области легкой цепи для обеспечения образования одной дисульфидной изоформы или блокирования антигенсвязывающего белка (например, моноклонального антитела) в конкретной дисульфидной изоформе (например, IgG2A или IgG2B). Такие мутации описаны в источниках WO 2009/036209 и White et al., Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, и включают мутации C131S, C219S и C220S (в соответствии с системой нумерации EU) в тяжелой цепи и мутацию C214S (в соответствии с системой нумерации EU) в легкой цепи. В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению представляют собой человеческие агонистические антитела IgG2 к TREM2. В некоторых таких вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 содержат мутацию C131S (в соответствии с системой нумерации EU) в их тяжелых цепях. В других вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 содержат мутацию C214S (в

соответствии с системой нумерации EU) в их легких цепях и мутацию C220S (в соответствии с системой нумерации EU) в их тяжелых цепях. В других вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 содержат мутацию C214S (в соответствии с системой нумерации EU) в их легких цепях и мутацию C219S (в соответствии с системой нумерации EU) в их тяжелых цепях.

[00352] В других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению представляют собой агонистические антитела к TREM2, содержащие область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого антитела IgG1. Сообщалось, что уникальное расположение дисульфидных связей в шарнирной области антител IgG2 обеспечивает повышенную стимуляционную активность для противораковых антител (White et al., Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015). Данную повышенную активность можно переносить на антитела IgG1-типа путем замены CH1 и шарнирных областей антитела IgG1 на содержащиеся в антителе IgG2 (White et al., 2015). Шарнирная область IgG2 содержит аминокислотную последовательность ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 206). Аминокислотная последовательность CH1 и шарнирные области из человеческого антитела IgG2 могут содержать следующую аминокислотную последовательность:

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 207).

[00353] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие агенты на основе любой вариабельной области тяжелой цепи или CDR в некоторых вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 содержат последовательность согласно SEQ ID NO: 207 в комбинации с Fc-областью из человеческого антитела IgG1. В таких вариантах осуществления антитела к TREM2 могут содержать одну или более мутаций, описанных выше, для блокирования антител к TREM2 в конкретной дисульфидной изоформе. Например, в одном варианте осуществления антитело к TREM2 содержит область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого антитела IgG1 и содержит мутацию C131S (в соответствии с системой нумерации EU) в своей тяжелой цепи. В другом варианте осуществления антитело к TREM2 содержит область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого антитела IgG1 и содержит мутацию C214S (в соответствии с системой нумерации EU) в своей легкой цепи и мутацию C220S (в соответствии с системой нумерации EU) в своей тяжелой цепи. В еще одном варианте осуществления антитело к TREM2 содержит область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого антитела IgG1 и содержит мутацию C214S (в соответствии с системой нумерации EU) в своей легкой цепи и мутацию C219S (в соответствии с системой нумерации EU) в своей тяжелой цепи.

[00354] В вариантах осуществления, в которых антитела к TREM2 содержат область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого

антитела IgG1, антитела к TREM2 могут содержать любую из мутаций в Fc-области, описанных выше, для модуляции гликозилирования антител. Например, Fc-область человеческого IgG1 таких антител к TREM2 может содержать мутацию в аминокислотном положении N297 (в соответствии с системой нумерации EU) в своей тяжелой цепи. В одном частном варианте осуществления мутация N297 представляет собой мутацию N297G. В отдельных вариантах осуществления Fc-область может дополнительно содержать мутации R292C и V302C (в соответствии с системой нумерации EU) в своей тяжелой цепи.

[00355] В отдельных вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно изобретению содержат область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого антитела IgG1, где Fc-область содержит аминокислотную последовательность согласно:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281).

[00356] В других вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно изобретению содержат область CH1 и шарнирную область из человеческого антитела IgG2 и Fc-область из человеческого антитела IgG1, где Fc-область содержит аминокислотную последовательность согласно:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 282).

[00357] Также могут потребоваться модификации агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 согласно изобретению для увеличения периода полужизни в сыворотке крови, например, путем включения или добавления эпитопа, связывающего рецептор реутилизации (например, путем мутирования соответствующей области или путем включения эпитопа в пептидную метку, которая затем может быть слита с антигенсвязывающим белком либо на конце, либо в середине, например, путем синтеза ДНК или пептида; см. например, WO96/32478), или добавления молекул, таких как PEG или другие водорастворимые полимеры, в том числе полисахаридные полимеры. Эпитоп, связывающий рецептор реутилизации, предпочтительно представляет собой область, где любые один или более аминокислотных остатков из одной или двух петель Fc-области переносятся в аналогичное положение в антигенсвязывающем белке. Еще более предпочтительно переносятся три или более остатков из одной или двух петель Fc-области. Еще более предпочтительный эпитоп берут из домена CH2 Fc-области (например, Fc-области IgG) и переносят в CH1, CH3 или VH-область или более чем в одну такую область антигенсвязывающего белка. В качестве альтернативы, эпитоп берут из домена CH2 Fc-области и переносят в CL-область или VL-область, или в обе из них, антигенсвязывающего белка. Описание вариантов Fc и их взаимодействие с рецептором реутилизации см. в

международных заявках WO 97/34631 и WO 96/32478.

Фрагменты антитела

[00358] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий агент может представлять собой фрагмент антитела согласно настоящему изобретению, включающий части полноразмерного антитела, и включает антигенсвязывающую или вариабельную область. Иллюстративные фрагменты антитела включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')2 и Fv. В некоторых вариантах осуществления протеолитическое расщепление с помощью папаина обеспечивает получение двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов - фрагмента Fab', каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления протеолитическое расщепление с помощью пепсина приводит к получению фрагмента F(ab')2, который содержит два антигенсвязывающих фрагмента, которые способны к сшивке антигена, и оставшегося фрагмента pFc'. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител получают непосредственно в рекомбинантных клетках-хозяевах, например в клетках-хозяевах, которые содержат полинуклеотид, кодирующий антигенсвязывающий агент, описанный в настоящем документе. Например, все из фрагментов антител Fab, Fv и scFv можно экспрессировать в E. coli и секретировать из нее с обеспечением таким образом прямого получения больших количеств этих фрагментов. Фрагменты антител к TREM2 также могут быть выделены из фаговых библиотек антител, как обсуждалось выше. В качестве альтернативы, фрагменты Fab'-SH могут быть непосредственно выделены из E. coli и связаны химическим путем с образованием фрагментов F(ab')2 (Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)). В соответствии с другим подходом фрагменты F(ab')2 могут быть выделены непосредственно из культуры рекомбинантных клеток-хозяев. Получение фрагментов антител Fab и F(ab')2 с увеличенным периодом полужизни in vivo описано в патенте США № 5869046. В других вариантах осуществления выбранное антитело представляет собой одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv). См. WO 93/16185; патент США № 5571894 и патент США № 5587458. Соответственно, другие типы фрагментов могут включать диатела, линейные антитела, одноцепочечные антитела и мультиспецифичные антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител являются функциональными в том отношении, что они сохраняют требуемые свойства связывания антигена, например, специфичное связывание с TREM2, активацию активности TREM2 и т. п., как описано в настоящем документе.

Биспецифичные антитела

[00359] В некоторых вариантах осуществления связывающий белок к TREM2 представляет собой биспецифичное антитело, которое связывается с белком TREM2 согласно настоящему изобретению и вторым антигеном. В некоторых вариантах осуществления биспецифичные антитела согласно настоящему изобретению связываются с одним или более аминокислотными остатками TREM2 человека (SEQ ID NO: 1) или аминокислотными остатками на белке TREM2, соответствующими аминокислотным остаткам в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления любой из связывающих

белков к TREM2, описанных в настоящем документе, может быть использован для получения биспецифичного антитела.

[00360] В некоторых вариантах осуществления биспецифичные антитела согласно настоящему изобретению распознают первый антиген и второй антиген. В некоторых вариантах осуществления первый антиген представляет собой TREM2 человека или его встречающийся в природе вариант. В некоторых вариантах осуществления второй антиген представляет собой DAP12 или другие белки или лиганд, которые взаимодействуют с TREM2. В некоторых вариантах осуществления второй антиген представляет собой (a) антиген, облегчающий перенос через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий перенос через гематоэнцефалический барьер, например, рецептор трансферрина (TR), инсулиновый рецептор (HIR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белки 1 и 2, подобные рецептору липопротеинов низкой плотности (LPR-1 и 2), рецептор дифтерийного токсина, CRM 197, однодоменное антитело ламы, TMEM 30(A), домен белковой трансдукции, TAT, Syn-B, пенетратин, полиаргининовый пептид, ангиопептид и ANG1005; (c) болезнетворный белок, выбранный из бета-амилоида, олигомерного бета-амилоида, бета-амилоидных бляшек, белка-предшественника амилоида или его фрагментов, тау, IAPP, альфа-синуклеина, TDP-43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, гентингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина-1, атаксина-2, атаксина-3, атаксина-7, атаксина-8, атаксина-10, тельца Леви, предсердного натрийуретического пептида, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета-2-микроглобулина, гельсолина, кератоэпителина, цистатина, амилоидоза легких цепей (AL) иммуноглобулина, белка S-IBM, продуктов не-ATG трансляции, связанной с повторами (RAN), пептидов, содержащих дипептидные повторы (DPR), пептиды, содержащих глицин-аланиновые (GA) повторы, пептидов, содержащих глицин-пролиновые (GP) повторы, пептидов, содержащих глицин-аргининовые (GR) повторы, пептидов, содержащих пролин-аланиновые (PA) повторы, убиквитина и пептидов, содержащих пролин-аргининовые (PR) повторы; и (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, где лиганды и/или белки выбраны из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27 , GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3 и фосфатидилсерина; и (e) белок, липиды, полисахариды или гликолипид, экспрессируемый на одной или более опухолевых клетках, и любую их комбинацию.

[00361] Способы получения биспецифичных антител известны из уровня техники. Традиционное получение полноразмерных биспецифичных антител основано на коэкспрессии двух пар тяжелой цепи/легкой цепи иммуноглобулина, где две цепи имеют различные специфичности. Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983). Из-за случайного набора тяжелых и легких цепей иммуноглобулина эти гибридомы (квадромы) продуцируют потенциальную смесь из 10 различных молекул антител, из которых только одна имеет правильную биспецифичную структуру. Очистка правильной молекулы, которая обычно

выполняется посредством стадий аффинной хроматографии, является довольно трудоемкой, и выход продукта является низким. Аналогичные процедуры раскрыты в WO 93/08829 и в Traunecker et al., EMBO J., 10:3655-3659 (1991).

[00362] В некоторых вариантах осуществления вариабельные домены антител с требуемыми специфичностями связывания (сайты объединения антитело-антиген) слиты с последовательностями константных доменов иммуноглобулина. Слияние предпочтительно происходит с константным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащим по меньшей мере часть областей шарнира, CH2 и CH3. Предпочтительно, чтобы первая константная область тяжелой цепи (CH1) содержала сайт, необходимый для связывания легкой цепи, присутствующий по меньшей мере в одном из слияний. ДНК, кодирующие слияния тяжелой цепи иммуноглобулина и, при необходимости, легкую цепь иммуноглобулина, вставляют в отдельные векторы экспрессии и совместно трансфицируют в подходящий организм-хозяин. Это обеспечивает большую гибкость в регулировании взаимных пропорций трех полипептидных фрагментов в вариантах осуществления, когда неравные соотношения трех полипептидных цепей, используемых в конструкции, обеспечивают оптимальные выходы. Однако можно вставлять кодирующие последовательности для двух или всех трех полипептидных цепей в один вектор экспрессии, если экспрессия по меньшей мере двух полипептидных цепей в равных соотношениях приводит к высоким выходам или когда соотношения не имеют особой значимости.

[00363] В некоторых вариантах осуществления биспецифичные антитела состоят из гибридной тяжелой цепи иммуноглобулина с первой специфичностью связывания в одном плече и гибридной пары тяжелой цепи и легкой цепи иммуноглобулина (обеспечивающей вторую специфичность связывания) в другом плече. Было обнаружено, что эта асимметричная структура облегчает разделение требуемого биспецифичного соединения и нежелательных комбинаций цепей иммуноглобулина, поскольку наличие легкой цепи иммуноглобулина только в половине биспецифичных молекул обеспечивает легкий способ разделения. Этот подход раскрыт в WO 94/04690. Дополнительную информацию о получении биспецифичных антител см., например, в Suresh et al., Methods in Enzymology 121 : 210 (1986); и Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13, 799-801 (2014).

[00364] В некоторых вариантах осуществления биспецифичное антитело может быть получено, как описано в WO 96/27011 или патенте США № 5731168. В этих вариантах осуществления интерфейс между парой молекул антител может быть сконструирован таким образом, чтобы максимизировать процент гетеродимеров, которые извлекаются из культуры рекомбинантных клеток. Предпочтительный интерфейс содержит по меньшей мере часть области CH3 константного домена антитела. В этом способе одну или более небольших аминокислотных боковых цепей из интерфейса первой молекулы антитела заменяют на более крупные боковые цепи (например, тирозин или триптофан). Компенсационные «полости» идентичного или схожего по размеру размера с большой боковой цепью (цепями) создаются на интерфейсе второй молекулы антитела путем замены

больших аминокислотных боковых цепей на более мелкие (например, аланин или треонин). Это обеспечивает механизм повышения выхода гетеродимера по сравнению с другими нежелательными конечными продуктами, такими как гомодимеры.

[00365] В некоторых вариантах осуществления биспецифичное антитело может быть получено с помощью методик получения биспецифичных антител из фрагментов антител, описанных, например, в Brennan et al., Science, 1985, 229:81, где описано протеолитическое расщепление интактных антител с образованием фрагментов F(ab')2, которые затем восстанавливают в присутствии дитиолового комплексообразующего агента арсенита натрия для стабилизации вицинальных дитиолов и предотвращения образования межмолекулярных дисульфидных связей. Полученные фрагменты Fab' затем превращают в производные тионитробензоата (TNB). Одно из производных Fab'-TNB затем повторно превращают в производное Fab'-TNB с образованием биспецифичного антитела. Продуцируемые биспецифические антитела могут быть использованы в качестве агентов для селективной иммобилизации фермента.

[00366] Также были описаны различные методики получения и выделения фрагментов бивалентных антител непосредственно из культуры рекомбинантных клеток. Например, бивалентные гетеродимеры получали с применением лейциновых молний. Kostelny et al., Immunol., 1992, 148(5):1547-1553. The "diabody" technology described by Hollinger et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 1993, 90: 6444-6448, что обеспечивает альтернативный механизм получения биспецифичных/бивалентных фрагментов антител. Фрагменты содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с вариабельным доменом легкой цепи (VL) посредством линкера, который является слишком коротким для обеспечения спаривания между двумя доменами на одной и той же цепи. Соответственно, домены VH и VL одного фрагмента принудительно спариватся с комплементарными доменами VL и VH другого фрагмента, тем самым образуя два антигенсвязывающих сайта. Другая стратегия получения биспецифичных/бивалентных фрагментов антител с применением одноцепочечных димеров Fv (sFv) (см., например, Gruber et al., Immunol , 152:5368 (1994).

Одноцепочечные антитела

[00367] В некоторых вариантах осуществления связывающий белок к TREM2 представляет собой одноцепочечное антитело, например, одноцепочечные Fv-антитела (sFv или scFv), в которых вариабельная тяжелая и вариабельная легкая цепи соединены вместе (непосредственно или через пептидный линкер) с образованием непрерывного полипептида. Одноцепочечные фрагменты антител «Fv» или «sFv» содержит домены VH и VL антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который обеспечивает образование sFv необходимой структуры для связывания антигена. Обзор sFv см. в Pluckthun в The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, pp. 269-315, Rosenburg and Moore, eds., Springer- Verlag, New York (1994). Любой из описанных в настоящем документе связывающих агентов к TREM2 может быть использован для

получения одноцепочечного антитела.

[00368] В некоторых вариантах осуществления одноцепочечное антитело может быть получено с помощью методов фагового дисплея, где антигенсвязывающий домен экспрессируется в виде одного полипептида и подвергается скринингу на предмет активности специфичного связывания. В качестве альтернативы, одноцепочечное антитело может быть получено путем клонирования тяжелых и легких цепей из клетки, как правило, линии клеток гибридомы, экспрессирующей необходимое антитело. Как правило, линкерный пептид, как правило, длиной от 10 до 25 аминокислот, используют для связывания тяжелых и легких цепей. Линкер может быть богат глицином, серином и/или треонином для обеспечения гибкости и растворимости в одноцепочечном антителе. Конкретные способы получения одноцепочечных антител описаны, например, в Loffler et al., 2000, Blood 95(6):2098- 103; Worn and Pluckthun, 2001, J Mol Biol. 305, 989-1010; Pluckthun, в The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, pp. 269-315, Rosenburg and Moore, eds., Springer-Verlag, New York (1994); патенте США № 5840301; патенте США № 5844093; и патенте США № 5892020; все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Мультивалентные антитела

[00369] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой мультивалентное антитело, которое может быть интернализировано (и/или катаболизировано) быстрее, чем бивалентное антитело, клеткой, экспрессирующей антиген, с которым связываются антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению или фрагменты этих антител могут представлять собой мультивалентные антитела (которые отличаются от класса IgM) с тремя или более антигенсвязывающими сайтами (например, тетравалентные антитела), которые могут быть легко получены с помощью рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептидные цепи антитела. Мультивалентное антитело может содержать домен димеризации и три или более антигенсвязывающих сайтов. Предпочтительный домен димеризации содержит Fc-область или шарнирную область. В данном сценарии антитело будет содержать Fc-область и три или более антигенсвязывающих сайтов, расположенных с аминоконца по отношению к Fc-области. Предпочтительное мультивалентное антитело в настоящем документе содержит от трех до приблизительно восьми, но предпочтительно четыре антигенсвязывающих сайта. Мультивалентное антитело содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (и предпочтительно две полипептидные цепи), где полипептидная цепь или цепи содержат два или более вариабельных доменов. Например, полипептидная цепь или цепи могут содержать VDl-(Xl)n-VD2-(X2)n-Fc, где VD1 представляет собой первый вариабельный домен, VD2 представляет собой второй вариабельный домен, Fc представляет собой одну полипептидную цепь Fc-области, XI и X2 представляют собой аминокислоту или полипептид, и n составляет 0 или 1. Аналогичным образом полипептидная цепь или цепи могут содержать цепь VH-CH1 -гибкий линкер- VH-CH1-Fc-область или цепь VH-CH1-VH-

CH1-FC-область. Мультивалентное антитело в настоящем документе предпочтительно дополнительно содержит по меньшей мере два (и предпочтительно четыре) полипептида вариабельного домена легкой цепи. Мультивалентное антитело в настоящем документе может, например, содержать от приблизительно двух до приблизительно восьми полипептидов вариабельного домена легкой цепи. Полипептиды вариабельного домена легкой цепи, предусмотренные в настоящем документе, содержат вариабельный домен легкой цепи и необязательно дополнительно содержат домен CL.

[00370] Мультивалентные антитела могут распознавать антиген TREM2, а также, не ограничиваясь перечисленным, дополнительные антигены: антиген пептида бета-амилоида, или антиген белка альфа-синуклеина, или антиген тау-белка, или антиген белка TDP-43, или антиген прионного белка, или антиген белка гентингтина, или RAN, антиген продуктов трансляции, в том числе пептиды, содержащие дипептидные повторы (DPR-пептиды), состоящие из глицин-аланина (GA), глицин-пролина (GP), глицин-аргинина (GR), пролин-аланина (PA), или пролин-аргинина (PR), инсулиновый рецептор, рецептор инсулиноподобного фактора роста. Рецептор трансферрина или любой другой антиген, который облегчает перенос антитела через гематоэнцефалический барьер.

Полинуклеотиды, кодирующие антитела к TREM2

[00371] В другом аспекте настоящее изобретение относится к полинуклеотидам, кодирующим антитела или антигенсвязывающие области, описанные в настоящем документе. В частности, полинуклеотиды представляют собой выделенные полинуклеотиды. Полинуклеотиды могут быть функционально связаны с одной или более гетерологичными контрольными последовательностями, которые контролируют экспрессию гена, для создания рекомбинантного полинуклеотида, способного экспрессировать представляющий интерес полипептид. Конструкции экспрессии, содержащие гетерологичный полинуклеотид, кодирующий соответствующий полипептид или белок, могут быть введены в подходящие клетки-хозяева для экспрессии соответствующего полипептида.

[00372] Как будет ясно специалистам в данной области техники, из-за вырожденности генетического кода, где одни и те же аминокислоты кодируются альтернативными или синонимическими кодонами, можно получить чрезвычайно большое количество нуклеиновых кислот, все из которых кодируют CDR, вариабельные области, а также тяжелые и легкие цепи или другие компоненты антигенсвязывающих белков, описанных в настоящем документе. Таким образом, идентифицировав определенную аминокислотную последовательность, специалисты в данной области техники могут получить любое количество различных нуклеиновых кислот путем простого модифицирования последовательности одного или более кодонов таким образом, чтобы не изменялась аминокислотная последовательность кодируемого белка. В связи с этим настоящее изобретение включает все возможные вариации полинуклеотидов, которые кодируют полипептиды, раскрытые в настоящем документе.

[00373] «Выделенная нуклеиновая кислота» которая используется в настоящем

документе взаимозаменяемо с «выделенным полинуклеотидом», представляет собой нуклеиновую кислоту, которая была отделена от смежных генетических последовательностей, присутствующих в геноме организма, из которого указанная нуклеиновая кислота была выделена, в случае нуклеиновых кислот, выделенных из встречающихся в природе источников. В случае нуклеиновых кислот, синтезированных ферментативно с матрицы или химически, таких как, например, продукты ПЦР, молекулы кДНК или олигонуклеотиды, следует иметь в виду, что нуклеиновые кислоты, полученные в результате таких процессов, представляют собой выделенные нуклеиновые кислоты. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты относится к молекуле нуклеиновой кислоты в форме отдельного фрагмента или в виде компонента более крупной конструкции нуклеиновой кислоты. В одном предпочтительном варианте осуществления нуклеиновые кислоты по существу не содержат загрязняющего эндогенного материала.

[00374] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует CDR L1, CDR L2 и CDR L3 вариабельной области легкой цепи, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует CDR H1, CDR H2 и CDR H3 вариабельной области тяжелой цепи, описанной в настоящем документе.

[00375] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует CDR L1, CDR L2 и CDR L3 вариабельной области легкой цепи и CDR H1, CDR H2 и CDR H3 вариабельной области тяжелой цепи, описанных в настоящем документе.

[00376] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует вариабельную область легкой цепи VL, обладающую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью аминокислотной последовательности вариабельной легкой цепи, раскрытой в настоящем документе.

[00377] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует вариабельную область тяжелой цепи VH, обладающую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей идентичностью аминокислотной последовательности вариабельной тяжелой цепи, раскрытой в настоящем документе.

[00378] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидами, раскрытыми в настоящем документе, можно манипулировать различными способами для обеспечения экспрессии кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид функционально связан с контрольными последовательностями, в том числе, среди прочего, с промоторами транскрипции, лидерными последовательностями, энхансерами транскрипции, сайтами связывания рибосомы или участками внутренней посадки рибосомы, последовательностями терминации и последовательностями полиаденилирования для экспрессии полинуклеотида и/или соответствующего полипептида. Манипуляция с выделенным полинуклеотидом до его вставки в вектор может быть желательной или необходимой, в зависимости от вектора экспрессии. Способы модификации полинуклеотидов и последовательностей нуклеиновой кислоты с

применением методов рекомбинантной ДНК хорошо известны из уровня техники. Руководство представлено в Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001); и Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel. F. ed., Greene Pub. Associates (1998), обновления до 2013 г.

[00379] В некоторых вариантах осуществления варианты антигенсвязывающих белков, в том числе варианты, описанные в настоящем документе, могут быть получены с помощью сайт-специфического мутагенеза нуклеотидов в ДНК, кодирующей полипептид, с использованием кассетного или ПЦР-мутагенеза или других методик, хорошо известных из уровня техники, с получением ДНК, кодирующей вариант, и затем экспрессии рекомбинантной ДНК в культуре клеток, как описано в настоящем документе. Однако антигенсвязывающие белки, содержащие вариантные CDR, имеющие до приблизительно 100-150 остатков, могут быть получены путем синтеза in vitro с применением общепринятых методик. Варианты, как правило, проявляют такую же качественную биологическую активность, как и встречающийся в природе аналог, например, связывание с антигеном. Такие варианты включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антигенсвязывающих белков. Получают любую комбинацию делеции, вставки и замены для получения конечной конструкции при условии, что конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками. Аминокислотные изменения также могут изменять посттрансляционный процессинг антигенсвязывающего белка, например, изменять количество или положение сайтов гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления варианты антигенсвязывающего белка получают с намерением модифицировать аминокислотные остатки, которые непосредственно вовлечены в связывание эпитопа. В других вариантах осуществления для целей, обсуждаемых в настоящем документе, желательна модификация остатков, которые непосредственно не вовлечены в связывание эпитопа, или остатков, никак не вовлеченных в связывание эпитопа. Предусмотрен мутагенез в любой из областей CDR, каркасных областей и/или константных областей. Специалист в данной области техники может применять методики ковариационного анализа для разработки подходящих модификаций в аминокислотной последовательности антигенсвязывающего белка. См., например, Choulier, et al., Proteins 41:475-484, 2000; Demarest et al., J. Mol. Biol., 2004, 335:41-48; Hugo et al., Protein Engineering, 2003, 16(5):381-86; Aurora et al., публикацию заявки на патент США № 2008/0318207 A1; Glaser et al., публикацию заявки на патент США № 2009/0048122 A1; Urech et al., WO 2008/110348 A1; Borras et al., WO 2009/000099 A2. Такие модификации, определяемые с помощью ковариационного анализа, могут улучшать характеристики активности, фармакокинетики, фармакодинамики и/или производственной технологичности антигенсвязывающего белка.

[00380] В другом аспекте настоящее изобретение также относится к векторам, содержащим одну или более нуклеиновых кислот или полинуклеотидов, кодирующих один или более компонентов антигенсвязывающих белков, описанных в настоящем документе (например, вариабельные области, легкие цепи и тяжелые цепи). В контексте настоящего

документа термин «вектор» относится к любой молекуле или объекту (например, нуклеиновой кислоте, плазмиде, бактериофагу или вирусу), используемым для переноса информации, кодирующей белок, в клетку-хозяина. Примеры векторов включают, не ограничиваясь перечисленным, плазмиды, вирусные векторы, неэписомальные векторы млекопитающих и векторы экспрессии, например, рекомбинантные векторы экспрессии. Термин «вектор экспрессии» или «конструкция экспрессии» в контексте настоящего документа относится к молекуле рекомбинантной ДНК, содержащей требуемую кодирующую последовательность и подходящие контрольные последовательности нуклеиновой кислоты, необходимые для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в конкретной клетке-хозяине. Вектор экспрессии может включать, не ограничиваясь перечисленным, последовательности, которые влияют или контролируют транскрипцию, трансляцию и, если присутствуют интроны, влияют на сплайсинг РНК кодирующей области, функционально связанной с ними. Последовательности нуклеиновой кислоты, необходимые для экспрессии в прокариотах, включают промотор, необязательно последовательность оператора, сайт связывания рибосомы и, возможно, другие последовательности. Известно, что эукариотические клетки используют промоторы, энхансеры и сигналы терминации и полиаденилирования. Последовательность секреторного сигнального пептида также необязательно может кодироваться вектором экспрессии, функционально связанным с представляющей интерес кодирующей последовательностью, так что экспрессируемый полипептид может быть секретирован рекомбинантной клеткой-хозяином для более легкого выделения представляющего интерес полипептида из клетки, если это необходимо.

[00381] Рекомбинантный вектор экспрессии может представлять собой любой вектор (например, плазмиду или вирус), который может быть с легкостью подвергнут процедурам рекомбинантной ДНК и может приводить к экспрессии полинуклеотидной последовательности. Выбор вектора, как правило, будет зависеть от совместимости вектора с клеткой-хозяином, в которую должен быть введен вектор. Векторы могут представлять собой линейные или замкнутые кольцевые плазмиды. Иллюстративные векторы экспрессии включают, не ограничиваясь перечисленным, векторы на основе промоторов T7 или T7lac (pACY: Novagen; pET); векторы на основе промоторов бакуловируса (например, pBAC); векторы на основе промоторов Ef1-α и HTLV (например, pFUSE2; Invitrogen, Калифорния, США); векторы на основе энхансера CMV и промоторов легкой цепи ферритина человека (например, pFUSE: Invitrogen, Калифорния, США); векторы на основе промоторов CMV (например, pFLAG: Sigma, США); и векторы на основе промоторов дигидрофолатредуктазы (например, pEASE: Amgen, США). Различные векторы могут быть использованы для временной или стабильной экспрессии представляющих интерес полипептидов.

Клетки-хозяева

[00382] В другом аспекте полинуклеотид, кодирующий антигенсвязывающие белки, описанные в настоящем документе (например, вариабельные области, легкие цепи и

тяжелые цепи), функционально связан с одной или более контрольными последовательностями для экспрессии полипептида в клетке-хозяине. Соответственно, в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, содержащей один или более векторов экспрессии, кодирующих компоненты агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2, описанных в настоящем документе.

[00383] Иллюстративные клетки-хозяева включают прокариот, дрожжи или клетки высших эукариот. Прокариотические клетки-хозяева включают эубактерии, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, Enterobacteriaceae, такие как Escherichia, например, E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, например, Salmonella typhimurium, Serratia, например, Serratia marcescans, и Shigella, а также Bacillus, такие как B. subtilis и B. licheniformis, Pseudomonas и Streptomyces. Эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, являются подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии рекомбинантных полипептидов. Saccharomyces cerevisiae, или обычные хлебопекарные дрожжи, являются наиболее часто используемым микроорганизмом среди низших эукариотических хозяев. Тем не менее, ряд других родов, видов и штаммов широко доступен и подходит для использования в настоящем документе, например, хозяева Pichia, например, P. pastoris, Schizosaccharomyces pombe; Kluyveromyces, Yarrowia; Candida; Trichoderma reesia; Neurospora crassa; Schwanniomyces, такие как Schwanniomyces occidentalis; и мицелиальные грибы, такие как, например, Neurospora, Penicillium, Tolypocladium и Aspergillus, такие как A. nidulans и A. niger.

[00384] Клетки-хозяева для экспрессии гликозилированных антигенсвязывающих белков могут быть получены из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Выявлено множество бакуловирусных штаммов и вариантов, а также соответствующие разрешенные клетки-хозяева насекомых из таких хозяев, как Spodoptera frugiperda (гусеница), Aedes aegypti (комар), Aedes albopictus (комар), Drosophila melanogaster (плодовая мушка) и Bombyx mori. Разнообразные линии вирусов для трансфекции таких клеток являются общедоступными, например, вариант L-1 NPV (вирус ядерного полиэдроза) Autographa californica и штамм Bm-5 NPV Bombyx mori.

[00385] Клетки-хозяева позвоночных также являются подходящими хозяевами, и рекомбинантное продуцирование антигенсвязывающих белков из таких клеток стало стандартной процедурой. Линии клеток млекопитающих, доступные в качестве хозяев для экспрессии, хорошо известны из уровня техники и включают, не ограничиваясь перечисленным, иммортализованные линии клеток, доступные из Американской коллекции типовых культур (ATCC), включая, не ограничиваясь перечисленным, клетки яичника китайского хомячка (CHO), включая клетки CHOK1 (ATCC CCL61), DXB-11, DG-44 и клетки яичника китайского хомячка/-DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1980, 77: 4216); линия клеток почки обезьяны CV1, трансформированная SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); линия клеток эмбриональной почки человека (клетки 293 или 293,

субклонированные для роста в суспензионной культуре, (Graham et al., J. Gen Virol. 36: 59, 1977); клетки почки новорожденного хомячка (BHK, ATCC CCL 10); клетки сертоли мыши (TM4, Mather, Biol. Reprod., 1980, 23:243-251); клетки почки обезьяны (CV1 ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76, ATCC CRL-1587); клетки карциномы шейки матки человека (HELA, ATCC CCL 2); клетки почки собаки (MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени крысы Buffalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (W138, ATCC CCL 75); клетки гепатомы человека (Hep G2, HB 8065); опухоль молочной железы мыши (MMT 060562, ATCC CCL51); клетки TRI (Mather et al., Annals N.Y Acad. Sci., 1982, 383:44-68); клетки MRC 5 или клетки FS4; клетки миеломы млекопитающих и ряд других линий клеток. В отдельных вариантах осуществления линии клеток могут быть выбраны путем определения, какие линии клеток имеют высокие уровни экспрессии и конститутивно продуцируют антигенсвязывающие белки со свойствами связывания TREM2 человека. В другом варианте осуществления может быть выбрана линия клеток из B-клеточной линии дифференцировки, которая не образует собственного антитела, но обладает способностью к генерации и секреции гетерологичного антитела. Клетки CHO представляют собой предпочтительные клетки-хозяева в некоторых вариантах осуществления для экспрессии агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 согласно изобретению.

[00386] В различных вариантах осуществления введение и трансформацию клетки-хозяина полинуклеотидом согласно настоящему изобретению, таким как вектор экспрессии для экспрессии антигенсвязывающего белка, осуществляют методами, включающими трансфекцию, инфицирование, совместное осаждение с фосфатом кальция, электропорацию, микроинъекцию, липофекцию, трансфекцию, опосредованную ДЭАЭ (диэтиламиноэтил)-декстраном, или другие известные методики. В некоторых вариантах осуществления выбранный метод может зависеть от типа используемой клетки-хозяина. Подходящие методы описаны, например, в Sambrook et al., 2001.

Экспрессия и выделение

[00387] В некоторых вариантах осуществления клетку-хозяина, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более компонентов антигенсвязывающих белков, описанных в настоящем документе (например, вариабельные области, легкие цепи и тяжелые цепи), используют для экспрессии представляющего интерес антигенсвязывающего белка. В некоторых вариантах осуществления способ экспрессии антигенсвязывающего белка включает культивирование клетки-хозяина в подходящей среде и условиях, подходящих для экспрессии представляющего интерес белка.

[00388] Тип выбранной среды и условия культивирования основаны на типе клетки-хозяина. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные среды для клеток-хозяев млекопитающих включают, в качестве примера и не ограничиваясь перечисленным, F10 Хэма (Sigma), минимальную питательную среду (MEM, Sigma), RPMI-1640 (Sigma) и среду Игла, модифицированную Дульбекко (DMEM, Sigma). В некоторых вариантах осуществления при необходимости в среду можно добавлять гормоны и/или другие

факторы роста (такие как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), соли (такие как хлорид натрия, кальций, магний, и фосфат), буферы (такие как HEPES), нуклеотиды (такие как аденозин и тимидин), антибиотики (такие, как препарат Gentamycin™), микроэлементы (определяемые как неорганические соединения, обычно присутствующие при конечных концентрациях в микромолярном диапазоне), и глюкозу или эквивалентный источник энергии. В некоторых вариантах осуществления в качестве условий культивирования, таких как температура, pH, % CO2 и т. п., могут быть использованы доступные и известные специалисту в данной области техники условия.

[00389] В некоторых вариантах осуществления экспрессированный антигенсвязывающий белок выделяют и/или очищают от клетки-хозяина. В некоторых вариантах осуществления, в которых экспрессированный белок присутствует в среде, среду, содержащую экспрессированный белок, подвергают процедурам выделения. В некоторых вариантах осуществления, в которых антигенсвязывающий белок продуцируется внутриклеточно, клетки подвергаю разрушению и на первой стадии удаляют дебрис в виде частиц, либо клеток-хозяев, либо лизированных фрагментов, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. Затем антигенсвязывающий белок может быть выделен и дополнительно очищен с помощью различных известных методик. Такие методики выделения включают аффинную хроматографию с белком A-сефарозой, эксклюзионную хроматографию, ионообменную хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, дифференциальную растворимость и тому подобное (см. например, Fisher, Laboratory Techniques, в Biochemistry And Molecular Biology, Work and Burdon, eds., Elsevier (1980); Antibodies: A Laboratory Manual, Greenfield, E.A., ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2012); Coligan, et al., цитируемый выше, разделы 2.7.1-2.7.12 и разделы 2.9.1-2.9.3; Barnes, et al., Purification of Immunoglobulin G (IgG), в Methods Mol. Biol., Vol. 10, стр. 79-104, Humana Press (1992)).

[00390] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело может быть дополнительно очищено до следующей измеримой степени: (1) массы белка, определенной методом Лоури; (2) в степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с использованием секвенатора с вращающимся стаканом; или (3) до гомогенности в SDS-PAGE в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с применением синего кумасси или, предпочтительно, серебряного окрашивания. Очищенное антитело может составлять 85 мас.% или более, 90 мас.% или более, 95 мас.% или более или по меньшей мере 99 мас.% при определении с помощью вышеуказанных способов.

Составы антител

[00391] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей одно или множество активирующих антител к TREM2 и агонистических антител к TREM2 и антигенсвязывающих белков, раскрытых в настоящем документе, вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными

веществами, солюбилизаторами, эмульгаторами, консервантами и/или адъювантами. Фармацевтические композиции согласно изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции. «Фармацевтически приемлемый» относится к молекулам, соединениям и композициям, которые являются нетоксичными для людей-реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и/или не вызывают аллергических или нежелательных реакций при введении людям. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы состава для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции. В таких вариантах осуществления подходящие материалы состава включают, не ограничиваясь перечисленным, аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); противомикробные средства; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как борат, бикарбонат, Трис-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); объемообразующие агенты (такие как маннит или глицин); хелатообразующие агенты (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)); комплексообразующие агенты (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); филлеры; моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); белки (таких как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); красители, вкусоароматические добавки и разбавители; эмульгаторы; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); полипептиды с низкой молекулярной массой; солеобразующие противоионы (такие как натрий); консерванты (такие как хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенилэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты (такие как плюроники, PEG, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 80, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапол); агенты, повышающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); агенты, повышающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит, сорбит); несущие среды для доставки; разбавители; вспомогательные вещества и/или фармацевтические адъюванты. Методы и подходящие материалы для получения составов молекул для терапевтического применения известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

[00392] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит стандартный фармацевтический носитель, такой как стерильный натрий-фосфатный буфер, бактериостатическая вода и т. п. Можно

использовать ряд водных носителей, например, воду, забуференную воду, 0,4% солевой раствор, 0,3% глицин и т. п., и они могут включать другие белки для повышения стабильности, такие как альбумин, липопротеин, глобулин и т. д., подвергнутые легким химическим модификациям, или т. п.

[00393] Иллюстративные концентрации антигенсвязывающих белков в составе могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл или от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, или от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл, или, в качестве альтернативы, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл. Водный состав антигенсвязывающего белка может быть получен в забуференном растворе с определенным pH, например, при pH, находящемся в диапазоне от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,5, или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,5, или, в качестве альтернативы, приблизительно 5,0. Примеры буферов, которые являются подходящими для pH в данном диапазоне, включают ацетат (например, ацетат натрия), сукцинат (такой как сукцинат натрия), глюконат, гистидин, цитрат и другие буферы на основе органических кислот. Концентрация буфера может составлять от приблизительно 1 мМ до приблизительно 200 мМ или от приблизительно 10 мМ до приблизительно 60 мМ, в зависимости, например, от буфера и требуемой изотоничности состава.

[00394] В состав может быть включен регулятор тоничности, который также может стабилизировать антигенсвязывающий белок. Иллюстративные регуляторы тоничности включают полиолы, такие как маннит, сахароза или трегалоза. Предпочтительно водный состав является изотоническим, хотя могут быть подходящими гипертонические или гипотонические растворы. Иллюстративные концентрации полиола в составе могут находиться в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 15% мас./об.

[00395] Поверхностно-активное вещество также может быть добавлено в состав антигенсвязывающего белка для снижения агрегации находящегося в составе антигенсвязывающего белка, и/или минимизации образования частиц в составе, и/или снижения адсорбции. Иллюстративные поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 или полисорбат 80) или полоксамеры (например, полоксамер 188). Иллюстративные концентрации поверхностно-активного вещества могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,5%, или от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,2%, или, в качестве альтернативы, от приблизительно 0,004% до приблизительно 0,01% мас./об.

[00396] В одном варианте осуществления состав содержит вышеуказанные агенты (т. е. антигенсвязывающий белок, буфер, полиол и поверхностно-активное вещество) и по существу не содержит одного или более консервантов, таких как бензиловый спирт, фенол, м-крезол, хлорбутанол и хлорид бензетония. В другом варианте осуществления консервант может быть включен в состав, например, в концентрациях в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% или, в качестве альтернативы, от приблизительно 0,5% до

приблизительно 1%. Один или более других фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или стабилизаторов, таких как описанные в REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company, могут быть включены в состав при условии, что они не оказывают неблагоприятного влияния на требуемые характеристики состава.

[00397] Терапевтические составы антигенсвязывающего белка получают для хранения путем смешивания антигенсвязывающего белка, характеризующегося требуемой степенью чистоты, с необязательными физиологически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. Допустимые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и включают буферы (например, фосфат, цитрат, и другие органические кислоты); антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту и метионин); консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен, катехол; резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол); полипептиды с низкой молекулярной массой (например, менее приблизительно 10 остатков); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин, или иммуноглобулины); гидрофильные полимеры (например, поливинилпирролидон); аминокислоты (например, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин); моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу, мальтозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 или полисорбат 80) или полоксамеры (например, полоксамер 188); или полиэтиленгликоль (PEG).

[00398] В одном варианте осуществления подходящий состав согласно заявленному изобретению содержит изотонический буфер, такой как фосфатный, ацетатный или Трис-буфер, в комбинации с регулятором тоничности, таким как полиол, сорбит, сахароза или хлорид натрия, который регулирует тоничность и стабилизирует. Одним примером такого регулятора тоничности является 5% сорбит или сахароза. Кроме того, состав может необязательно содержать поверхностно-активное вещество в количестве 0,01%-0,02% мас./об., например, для предупреждения агрегации или улучшения стабильности. pH состава может находиться в диапазоне от 4,5 до 6,5 или от 4,5 до 5,5. Другие иллюстративные описания фармацевтических составов для антигенсвязывающих белков можно найти в публикации заявки на патент США № 2003/0113316 и патенте США № 6171586, каждый из которых настоящим включен посредством ссылки в полном объеме.

[00399] Также рассматриваются суспензии и кристаллические формы антигенсвязывающих белков. Способы получения суспензий и кристаллических форм

известны специалисту в данной области техники.

[00400] Составы, которые будут использоваться для введения in vivo, должны быть стерильными. Композиции согласно изобретению могут быть стерилизованы с помощью общепринятых, хорошо известных методик стерилизации. Например, стерилизацию легко осуществляют путем фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации. Полученные растворы могут быть упаковываны для применения или отфильтрованы в асептических условиях и лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат объединяют со стерильным раствором перед введением.

[00401] Процесс лиофилизации часто используют для стабилизации полипептидов для длительного хранения, в частности, когда полипептид является относительно нестабильным в жидких композициях. Цикл лиофилизации обычно состоит из трех этапов: замораживания, первичной сушки и вторичной сушки (см. Williams and Polli, Journal of Parenteral Science and Technology, 1984, 38(2):48-59). На этапе замораживания раствор охлаждают до тех пор, пока он не будет надлежащим образом заморожен. На этом этапе вода, составляющая объем раствора, образует лед. Лед возгоняется на этапе первичной сушки, которую проводят путем снижения давления в камере ниже давления пара льда с применением вакуума. Наконец, сорбированную или связанную воду удаляли на этапе вторичной сушки при сниженном давлении в камере и повышенной температуре полки. В процессе образуется материал, известный как лиофилизированный осадок. Затем осадок может быть восстановлен перед применением.

[00402] Стандартная практика восстановления лиофилизированного материала заключается в добавлении обратно объема чистой воды (обычно эквивалентного объему, удаленному при лиофилизации), хотя разбавленные растворы антибактериальных агентов иногда используют в производстве лекарственных средств для парентерального введения (см. Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, Volume 18: 1311-1354, 1992).

[00403] В некоторых случаях было отмечено, что вспомогательные вещества выступали в роли стабилизаторы для лиофилизированных продуктов (см. Carpenter et al., Volume 74: 225-239, 1991). Например, известные вспомогательные вещества включают полиолы (включая маннит, сорбит и глицерин), сахара (включая глюкозу и сахарозу) и аминокислоты (включая аланин, глицин и глутаминовую кислоту).

[00404] Кроме того, полиолы и сахара также часто используют для защиты полипептидов от повреждений, вызванных замораживанием и высушиванием, и для повышения стабильности во время хранения в высушенном состоянии. Как правило, сахара, в частности, дисахариды, являются эффективными как в процессе лиофилизации, так и во время хранения. Также сообщалось о других классах молекул, в том числе моно- и дисахаридах и полимерах, таких как PVP (поливинилпирролидон), в качестве стабилизаторов лиофилизированных продуктов.

[00405] Для инъекций фармацевтический состав и/или лекарственное средство могут представлять собой порошок, подходящий для восстановления с помощью подходящего раствора, описанного выше. Примеры таких веществ включают, не

ограничиваясь перечисленным, лиофилизированные, высушенные в барабанной сушилке или высушенные распылением порошки, аморфные порошки, гранулы, осадки или частицы. Для инъекций составы могут необязательно содержать стабилизаторы, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, модификаторы биодоступности и их комбинации.

[00406] Могут быть получены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие антигенсвязывающий белок, где матрицы находятся в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсулы. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(винилалкил)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной и гликолевой кислот, такие как Lupron Depot™ (микросферы для инъекций, состоящие из сополимера молочной и гликолевой кислот и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту. Хотя полимеры, такие как этилен-винилацетат и молочнокислая-гликолевая кислота, обеспечивают высвобождение молекул в течение более 100 дней, некоторые гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда инкапсулированные полипептиды остаются в организме в течение длительного времени, они могут денатурироваться или агрегироваться в результате воздействия влаги при 37 °C, что приводит к потере биологической активности и возможным изменениям иммуногенности. Могут быть разработаны рациональные стратегии стабилизации в зависимости от задействованного механизма. Например, если обнаружено, что механизм агрегации представляет собой межмолекулярное образование связи S-S посредством тиодисульфидного обмена, стабилизации можно достичь путем модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля содержания влаги, с применением соответствующих добавок, и разработки определенных составов полимерных матриц.

[00407] Составы согласно изобретению могут быть разработаны таким образом, чтобы они представляли собой кратковременно действующие, быстро высвобождающие, пролонгированно действующие или обладающие замедленным высвобождением. Таким образом, фармацевтические составы также могут быть составлены для контролируемого высвобождения или для медленного высвобождения.

[00408] Конкретные дозы можно корректировать в зависимости от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона субъекта, интервалов между введениями доз, способов введения, скорости выведения и комбинаций лекарственных средств.

[00409] Агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут быть введены с помощью любых подходящих средств, в том числе парентеральных, подкожных, внутрибрюшинных, внутрилегочных, интратекальных,

интрацеребральных, интрацеребровентрикулярных и интраназальных, и, при необходимости местного лечения, - посредством внутриочагового введения. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрикожное или подкожное введение. Кроме того, антигенсвязывающий белок подходящим образом вводят посредством импульсной инфузии, в частности, со снижением доз антигенсвязывающего белка. Предпочтительно дозирование осуществляют путем инъекций, наиболее предпочтительно внутривенных или подкожных инъекций, частично в зависимости от того, является ли введение кратковременным или постоянным. Предусмотрены другие способы введения, в том числе местное, в частности, трансдермальное, трансмукозальное, ректальное, пероральное или местное введение, например, через катетер, размещенный рядом с требуемым местом введения. В определенных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению вводят внутривенно или подкожно в физиологическом растворе в дозе, находящейся в диапазоне от 0,01 мг/кг до 100 мг/кг с частотой в диапазоне от ежедневной до еженедельной и до ежемесячной (например, каждый день, через день, раз в три дня или 2, 3, 4, 5 или 6 раз в неделю), предпочтительно в дозе в диапазоне от 0,1 до 45 мг/кг, от 0,1 до 15 мг/кг или от 0,1 до 10 мг/кг с частотой один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц.

[00410] Агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2, описанные в настоящем документе (например, агонистические моноклональные антитела к TREM2 и их связывающие фрагменты) пригодны для предупреждения, лечения или облегчения состояния, связанного с дефицитом TREM2 или потерей биологической функции TREM2, у нуждающегося в этом пациента. В контексте настоящего документа термин «лечение» или «осуществление лечения» представляет собой вмешательство, выполняемое с целью предупреждения развития или изменения патологии нарушения. Соответственно, «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Пациенты, нуждающиеся в лечении, включают тех, у кого уже диагностировано нарушение или состояние или которые страдают от него, а также тех, у кого такое нарушение или состояние необходимо предупредить, например, пациентов, которые подвержены риску развития нарушения или состояния на основании, например, генетических маркеров. «Лечение» включает любые показатели успеха в облегчении повреждения, патологии или состояния, в том числе любые объективные или субъективные параметры, такие как снижение выраженности, ремиссия, ослабление симптомов или повышение переносимости повреждения, патологии или состояния пациентом, замедление темпа дегенерации или ухудшения, менее изнурительная конечная точка дегенерации или улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах, в том числе результатах физикального обследования, самооценки пациентом, когнитивных тестов, тестов двигательной функции, нейропсихиатрических обследований и/или психиатрической оценки.

III. Низкомолекулярные агонисты TREM2

[00411] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой низкомолекулярный агонист TREM2.

[00412] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой липидный лиганд TREM2. В некоторых вариантах осуществления липидный лиганд TREM2 выбран из 1-пальмитоил-2-(5'-оксовалероил)-sn-глицеро-3-фосфохолина (POVPC), 2-арахидоноилглицерола (2-AG), 7-кетохолестерина (7-KC), 24(S)гидроксихолестерола (240HC), 25(S)гидроксихолестерола (250HC), 27-гидроксихолестерола (270HC), ацилкарнитина (AC), алкилацилглицерофосфохолина (PAF), α-галактозилцерамида (KRN7000), бис(моноацилглицеро)фосфата (BMP), кардиолипина (CL), церамида, церамид-1-фосфата (CIP), сложного эфира холестерина (CE), фосфата холестерина (CP), диацилглицерола 34: 1 (DG 34:1), диацилглицерола 38:4 (DG 38:4), диацилглицеролпирофосфата (DGPP), дигидроцерамида (DhCer), дигидросфингомиелина (DhSM), простого эфира фосфатидилхолина (PCe), свободного холестерина (FC), галактозилцерамида (GalCer), галактозилсфингозина (GalSo), ганглиозида GM1, ганглиозида GM3, глюкозилсфингозина (GlcSo), сбалансированного солевого раствора Хенкса (HBSS), Kdo2-липида A (KLA), лактозилцерамида (LacCer), лизоалкилацилглицерофосфохолина (LPAF), лизофосфатидной кислоты (LPA), лизофосфатидилхолина (LPC), лизофосфатидилэтаноламина (LPE), лизофосфатидилглицерина (LPG), лизофосфатидилинозитола (LPI), лизосфингомиелина (LSM), лизофосфатидилсерина (LPS), N-ацилфосфатидилэтаноламина (NAPE), N-ацил-серина (NSer), окисленного фосфатидилхолина (oxPC), пальмитиновой кислоты-9-гидроксистеариновой кислоты (PAHSA), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилэтанола (PEtOH), фосфатидной кислоты (PA), фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилинозитола (PI), фосфатидилсерина (PS), сфинганина, сфинганин-1-фосфата (SalP), сфингомиелина (SM), сфингозина, сфингозин-1-фосфата (SolP) или сульфатида, или их соли.

[00413] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой липополисахарид.

[00414] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой малую молекулу, раскрытую в публикации патентной заявки PCT WO2019/079529, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой тирфостин AG 538, AC1NS458, IN1040, бутеин, оканин, AGL 2263, GB19, GB16, GB20, GB17, GB18, GB21, GB22, GB27, GB44, GB42, GB2, 4,4'-дигидроксихалкон или 3,4-дигидроксибензофенон, или производное или соль любого из вышеупомянутых.

[00415] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой малую молекулу, идентифицированную способом, раскрытым в публикации патентной заявки PCT WO2019/079529. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный агонист TREM2 идентифицируют путем нанесения низкомолекулярного соединения на

клетку-хозяина, экспрессирующую TREM2, и белок, связывающий тирозинкиназу (TYROBP), где клетка-хозяин имеет синтетическую последовательность, содержащую элемент ответа NFAT и нуклеотидную последовательность, кодирующую репортер, и измерения сигнала, испускаемого репортером.

IV. Другие агонисты TREM2

[00416] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой белок теплового шока 60 (HSP60).

[00417] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой аполипопротеин E (ApoE).

V. Биомаркеры нейрофиламентов

[00418] В некоторых вариантах осуществления способ согласно изобретению дополнительно включает измерение уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в образце, взятом у пациента.

[00419] В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец цельной крови. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец сыворотки крови. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец плазмы крови. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец спинномозговой жидкости (СМЖ).

[00420] В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белков нейрофиламентов в центральной нервной системе пациента. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белка легкой цепи нейрофиламента в центральной нервной системе пациента. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белка легкой цепи нейрофиламента в сыворотке крови пациента. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белка легкой цепи нейрофиламента в плазме крови пациента. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белка тяжелой цепи нейрофиламента в центральной нервной системе пациента. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белка тяжелой цепи нейрофиламента в сыворотке крови пациента. В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение уровней белка тяжелой цепи нейрофиламента в плазме крови пациента.

[00421] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный способ включает:

(a) измерение уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в образце, взятом у пациента;

(b) определение того, имеется ли у пациента заболевание или нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией CSF1R, или является ли он носителем мутации CSF1R, на основании измеренных уровней нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в образце; и

(c) если установлено, что у пациента имеется заболевание или нарушение, вызванное

и/или связанное с дисфункцией CSF1R, или он является носителем мутации CSF1R, введение пациенту эффективного количества агониста TREM2.

[00422] В некоторых вариантах осуществления пациента определяют как имеющего заболевание или нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией CSF1R, или как носителя мутации CSF1R, если уровни продуктов деградации нейрофиламентов в образце являются повышенными. В контексте настоящего документа термин «повышенный» относится к уровню продуктов деградации нейрофиламентов, превышающему наблюдаемый в образце, взятом у пациента с нормальной функцией CSF1R. В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень продуктов деградации нейрофиламентов относится к уровню продукта деградации нейрофиламентов, который более чем в 2 раза превышает нормальные уровни, более чем в 3 раза превышает нормальные уровни, более чем в 4 раза превышает нормальные уровни, более чем в 5 раз превышает нормальные уровни, более чем в 10 раз превышает нормальные уровни, более чем в 20 раз превышает нормальные уровни, более чем в 30 раз превышает нормальные уровни, более чем в 40 раз превышает нормальные уровни, более чем в 50 раз превышает нормальные уровни или более чем в 100 раз превышает нормальные уровни. В некоторых вариантах осуществления повышенный продукт деградации нейрофиламентов представляет собой белок легкой цепи нейрофиламента.

[00423] В некоторых вариантах осуществления пациента определяют как имеющего заболевание или нарушение, вызванное и/или связанное с дисфункцией CSF1R, или как носителя мутации CSF1R, если центральные уровни нейрофиламента в образце ниже центральных уровней нейрофиламента, наблюдаемых в образце, взятом у пациента с нормальной функцией CSF1R. В некоторых вариантах осуществления центральный уровень нейрофиламента составляет мене 90% от нормальных центральных уровней нейрофиламента, менее 80% от нормальных центральных уровней нейрофиламента, менее 70% от нормальных центральных уровней нейрофиламента, менее 60% от нормальных центральных уровней нейрофиламента или менее 50% от нормальных центральных уровней нейрофиламента.

[00424] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу идентификации пациента, страдающего от заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, или носителя мутации CSF1R, которые могут получить пользу от лечения агонистом TREM2, где указанный способ включает:

(a) взятие первого образца у пациента;

(b) измерение уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в указанном первом образце, взятом у пациента;

(c) введение пациенту агониста TREM2;

(d) взятие второго образца у пациента; и

(e) измерение уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в указанном втором образце, взятом у пациента;

где разница в уровне нейрофиламентов и/или продуктов деградации

нейрофиламентов между указанным первым образцом и указанным вторым образцом является прогностическим фактором ответа на лечение.

[00425] В некоторых вариантах осуществления снижение уровней продуктов деградации нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца свидетельствует о том, что лечение заболевания или нарушения агонистом TREM2 является эффективным. В некоторых вариантах осуществления указанный первый образец и указанный второй образец представляют собой образцы плазмы крови, образцы сыворотки крови или образцы CSF.

[00426] В некоторых вариантах осуществления повышение или отсутствие изменения уровней продуктов деградации нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца свидетельствует о том, что лечение заболевания или нарушения агонистом TREM2 является неэффективным. В некоторых вариантах осуществления указанный первый образец и указанный второй образец представляют собой образцы плазмы крови, образцы сыворотки крови или образцы CSF.

[00427] В некоторых вариантах осуществления повышение центральных уровней нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца свидетельствует о том, что лечение заболевания или нарушения агонистом TREM2 является эффективным.

[00428] В некоторых вариантах осуществления снижение или отсутствие изменения центральных уровней нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца свидетельствует о том, что лечение заболевания или нарушения агонистом TREM2 является неэффективным.

[00429] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный способ включает:

(a) взятие первого образца у пациента;

(b) измерение уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в указанном первом образце, взятом у пациента;

(c) введение пациенту агониста TREM2 в первой дозе;

(d) взятое второго образца у пациента;

(e) измерение уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в указанном втором образце, взятом у пациента;

(f) модификацию указанной начальной дозы агониста TREM2 на основании уровня нейрофиламентов и/или продуктов деградации нейрофиламентов в образце, взятом у пациента, для определения модифицированной дозы; и

(g) введение пациенту агониста TREM2 в модифицированной дозе.

[00430] В некоторых вариантах осуществления, если наблюдается снижение уровней продуктов деградации нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца, указанная первая доза не требует модификации, и указанная модифицированная доза должна содержать такую же или более низкую дозу

агониста TREM2, чем указанная первая доза. В некоторых вариантах осуществления указанный первый образец и указанный второй образец представляют собой образцы плазмы крови, образцы сыворотки крови или образцы CSF. В некоторых вариантах осуществления продукт деградации нейрофиламентов представляет собой белок легкой цепи нейрофиламента.

[00431] В некоторых вариантах осуществления, если наблюдается повышение или отсутствие изменения уровней продуктов деградации нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца, указанная модифицированная доза должна содержать более высокую дозу агониста TREM2, чем указанная вторая доза. В некоторых вариантах осуществления указанный первый образец и указанный второй образец представляют собой образцы плазмы крови, образцы сыворотки крови или образцы CSF. В некоторых вариантах осуществления продукт деградации нейрофиламентов представляет собой белок легкой цепи нейрофиламента.

[00432] В некоторых вариантах осуществления, если наблюдается повышение центральных уровней нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца, указанная первая доза не требует модификации, и указанная модифицированная доза должна содержать такую же или более низкую дозу агониста TREM2, чем указанная первая доза.

[00433] В некоторых вариантах осуществления, если наблюдается снижение или отсутствие изменения центральных уровней нейрофиламентов в указанном втором образце относительно указанного первого образца, указанная модифицированная доза должна содержать более высокую дозу агониста TREM2, чем указанная вторая доза.

[00434] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией CSF1R, у пациента-человека, где указанный пациент имеет повышенный уровень продукта деградации нейрофиламентов, где указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества агониста TREM2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой ALSP. В некоторых вариантах осуществления продукт деградации нейрофиламентов представляет собой белок легкой цепи нейрофиламента.

Фармацевтически приемлемые композиции

[00435] В отдельных вариантах осуществления активирующее антитело или малая молекула к TREM2, раскрытые в настоящем документе, включены в состав композиции для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции.

[00436] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым оно объединено. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые могут быть использованы в композициях согласно данному изобретению, включают, не ограничиваясь перечисленным, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия,

лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00437] «Фармацевтически приемлемое производное»означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении реципиенту способно обеспечивать, прямо или косвенно, соединение согласно настоящему изобретению или его метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью.

[00438] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, при помощи спрея для ингаляций, местно, ректально, интраназально, трансбуккально, интравагинально или при помощи имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в контексте настоящего документа включает методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и интракраниальной инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Указанные суспензии могут быть получены согласно способам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00439] Для данной задачи может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, подходят для получения инъекционных препаратов так же, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных формах. Указанные масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергирующий агент на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или схожие диспергирующие агенты,

которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие традиционно используемые поверхностно-активные вещества, такие как твины (Tween), спаны (Span) и другие эмульгаторы или агенты, повышающие биодоступность, которые обычно используют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм, также могут быть использованы для получения состава.

[00440] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, не ограничиваясь перечисленным, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения традиционно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгаторами и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены некоторые подсластители, вкусоароматические добавки или красители.

[00441] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены смешением агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, таким образом, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Указанные вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00442] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, в частности, если мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Подходящие местные составы легко получают для каждой(-го) из этих областей или органов.

[00443] Местное нанесение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта может быть осуществлено при помощи состава в виде ректального суппозитория (см. выше) или подходящего состава клизмы. Также могут быть использованы местные трансдермальные пластыри.

[00444] Для местных применений предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически

приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, не ограничиваясь перечисленным, минеральное масло, сорбитана моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00445] Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде измельченных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным pH, либо с консервантом, таким как хлорид бензалкония, либо без него. В качестве альтернативы, для офтальмологических применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[00446] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены посредством интраназального аэрозоля или ингаляции. Указанные композиции получают способами, хорошо известными в области фармацевтических составов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных агентов, повышающих растворимость, или диспергирующих агентов.

[00447] Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению составаляют для перорального введения. Указанные составы могут быть введены совместно с пищей или отдельно от нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят отдельно от пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят совместно с пищей.

[00448] В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению составлены для внутривенного (в/в) введения.

[00449] Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые можно объединять с веществами-носителями для получения композиции в виде единичной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от хозяина, лечение которого осуществляют, конкретного режима введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозировку соединения от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки пациенту, принимающему указанные композиции.

[00450] Также следует понимать, что конкретная дозировка и режим лечения у любого конкретного пациента могут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья,

пол, рацион питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и выбор лечащего врача, а также тяжесть конкретного заболевания, лечение которого осуществляют. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00451] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, как правило, пригодны для лечения ALSP в различных способах, раскрытых в настоящем документе.

[00452] Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении, может быть проанализирована in vitro, in vivo или в линии клеток. Анализы in vitro включают анализы, которые определяют модуляцию или связывание с белком. Подробные условия для анализа соединения изложены в разделе примеров ниже.

[00453] В контексте настоящего документа термины «осуществление лечения», «лечить» и «лечение» относятся к реверсии, облегчению, отсрочке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения или одного или более их симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно осуществлять после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно осуществлять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно проводить восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их рецидива.

[00454] Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению могут быть введены с использованием любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения или уменьшения степени тяжести раскрытого заболевания или состояния или связанного состояния или симптома. Точное требуемое количество будет варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания или состояния, конкретного агента, способа его введения и т. п. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно представлены в единичной дозированной форме для облегчения введения и однородности дозирования. Выражение «единичная дозированная форма» в контексте настоящего документа относится к физически дискретной единице агента, подходящей для лечения пациента. Однако ясно, что общее ежедневное применение соединений и композиций согласно настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского суждения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от ряда факторов, включая нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения

конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или совместно с конкретным используемым соединением, и аналогичные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «пациент» в контексте настоящего документа означает животное, в некоторых вариантах осуществления млекопитающее, или, в некоторых других вариантах осуществления, человека.

[00455] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены людям и другим животным перорально, сублингвально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), внутриглазным способом (например, в виде глазных капель), буккально, в виде перорального или интраназального спрея или т. п., в зависимости от тяжести заболевания или состояния, лечение которого осуществляют. В отдельных вариантах осуществления соединения согласно изобретению могут быть введены перорально или парентерально при уровнях доз от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения необходимого терапевтического эффекта.

[00456] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, не ограничиваясь перечисленным, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизирующие средства.

[00457] Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть составлены в соответствии со сведениями, известными из уровня техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера в соответствии с U.S.P.

(фармакопея США) и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной задачи может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении инъекционных препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00458] Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации с помощью фильтра, удерживающего бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00459] Для продления эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить абсорбцию соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с низкой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения затем зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленной абсорбции вводимой парентерально формы соединения достигают путем растворения или суспендирования соединения в масляной несущей среде. Инъекционные формы депо получают путем образования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы-депо также получают путем захвата соединения в липосомах или микроэмульсиях, которые совместимы с тканями организма.

[00460] Композиции для ректального или интравагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, таким образом, плавятся в прямой кишке или в полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00461] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфатом и/или a) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b)

связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхляющими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорители поглощения, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[00462] Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать агенты для придания непрозрачности, а также могут иметь такой состав, что они высвобождают только активный ингредиент(ы), или высвобождают в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой высвобождения. Примеры составов для заливки, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

[00463] Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, в соответствии с обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать агенты для придания непрозрачности, а также могут иметь

такой состав, что они высвобождают только активный ингредиент(ы), или высвобождают в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой высвобождения. Примеры составов для заливки, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00464] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, которые характеризуются дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения скорости прохождения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00465] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащих лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения указанного состояния, также могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения определенного заболевания или состояния, называют «подходящими для заболевания или состояния, лечение которого осуществляют».

[00466] Все признаки каждого из аспектов настоящего изобретения с учетом соответствующих изменений относятся ко всем другим аспектам. Каждый из источников, упомянутых в настоящем документе, включая, не ограничиваясь перечисленным, патенты, патентные заявки и статьи в журналах, включен в настоящий документ посредством ссылки, как если бы он был полностью изложен в нем.

[00467] Для того, чтобы изобретение, описанное в настоящем документе, могло быть более понятно, приведены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Общие методики

Получение моноцитов человека

[00468] Добавить EDTA к образцу цельной крови, взятому у субъекта-человека, до конечной концентрации EDTA, составляющей 3 мМ. Разбавить цельную кровь 1 : 1

буфером для выделения (PBS, без кальция и магния; с добавлением 2% FBS+3 мМ EDTA). Нанести слой 35 мл разбавленной крови поверх 15 мл градиентной среды Ficoll® -Paque Plus плотностью 1,077 г/мл в центрифужных пробирках объемом 50 мл. При нанесении слоя разбавленной крови следует соблюдать осторожность, чтобы не нарушить градиент. Центрифугировать при 400 x g в течение 30 мин при комнатной температуре без перерыва. С помощью пипетки Пастера удалить белый слой, содержащий мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), который образуется после центрифугирования. Перенести материал белого слоя в чистую центрифужную пробирку на 50 мл (не более 10 мл PBMC на пробирку). Добавить 3-кратный объем буфера для выделения и осторожно перемешать, перевернув для промывки PBMC.

[00469] Центрифугировать при 300 x g в течение 10 мин при комнатной температуре (тормоз включен) для осаждения PBMC и осторожного удаления супернатанта, чтобы свести к минимуму потерю любых клеток. Каждый осадок ресуспендировать в 1 мл буфера для выделения, объединить вместе, если используются несколько образцов PBMC, и подсчитать клетки PBMC.

[00470] **Метод отрицательной селекции** - использовать набор для выделения моноцитов человека с помощью отрицательной селекции EasySepTM для выделения моноцитов. Следовать инструкциям производителя по выделению моноцитов. Вкратце, добавить к образцу PBMC человека «коктейль для выделения моноцитов человека», включенный в набор EasySepTM, состоящий из блокирующего Fc-рецептор антитела и комбинации моноклональных антител, которые распознают специфические маркеры клеточной поверхности. Добавить к образцу необязательный «коктейль для удаления тромбоцитов», входящий в набор EasySepTM. Инкубировать в течение 10 мин. Добавить магнитные частицы, входящие в набор EasySepTM. Инкубировать в течение еще 10 мин. Поместить пробирку в магнит EasySepTM. Отличные от моноцитов клетки притягиваются к боковой стенке пробирки, а остальные моноциты человека могут быть слиты и использованы для нескольких экспериментов следующим образом.

[00471] **Метод положительной селекции** - добавить PBMC к смеси, содержащей магнитные микрогранулы Miltenyi Biotec® CD14. Добавить смесь в магнитную колонку в соответствии с инструкциями производителя, смывая клетки, не являющиеся CD14+, оставляя только CD14+ PBMC, связанные с микрогранулами. Извлечь колонку из магнита и смыть CD14+ клетки буферным раствором, рекомендованным производителем.

Антитело Ab-3

[00472] Ab-3 представляет собой муринизированный вариант человеческого агонистического антитела к TREM2, впервые описанной в качестве сконструированного варианта антитела 13E7 в публикации заявки PCT WO2018/195506A1. Ab-3 имеет HC, соответствующую SEQ ID NO: 2779, LC, соответствующую SEQ ID NO: 2780 (как показано в таблице 21), и представляет собой пример антитела к TREM2, имеющего CDR согласно SEQ ID NO: 10, 23, 81, 330, 331 и 372-374.

Таблица 21. Последовательности муринизированного антитела к TREM2 Ab-3

Описание последовательности	Аминокислотная последовательность
HC Ab-3 SEQ ID NO: 2779	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGTLVTVSSAKTTPPSVYPL APGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKD DPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFGSTFRSVSELPIMHQDW LNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQM AKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTD GSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSP GK
LC Ab-3 SEQ ID NO: 2780	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPR LLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCLQD NNFPPTFGQGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTL TKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

Пример 1: Эффекты агонистических антител к TREM2 на передачу сигналов и выживаемость в макрофагах человека, происходящих из моноцитов, имеющих нарушенную передачу сигналов через рецептор CSF1R из-за недостаточной дозы M-CSF.

A. *Агонистическое антитело к TREM2, нанесенное на поверхность - люминесцентный анализ жизнеспособности клеток*

[00473] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный планшет или 384-луночный планшет, который был предварительно покрыт титром (от 0,001 мкг/мл до 100 мкг/мл с десятикратным шагом) агонистического антитела к TREM2 или изотипического контроля на ночь при 4 °C. Планшеты, покрытые антителами, дважды промывали с помощью PBS, и клетки высевали в среду с низкой концентрацией макрофагального колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF; Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой

концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. Через 5 дней измеряли уровни клеточной АТФ с помощью люминесцентного детектирования для определения жизнеспособности клеток с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, номер по каталогу G7571). Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии низких или нормальных уровней M-CSF.

B. *Сольватированное агонистическое антитело к TREM2 - люминесцентный анализ жизнеспособности клеток*

[00474] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среду с низкой концентрацией M-CSF (Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. В начале посева в каждую клетку добавляли агонистическое антитело к Trem2 или изотипический контроль в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней измеряли уровни клеточной АТФ с помощью люминесцентного детектирования для определения жизнеспособности клеток с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, номер по каталогу G7571). Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии низких или нормальных уровней M-CSF.

C. *Сольватированное агонистическое антитело к TREM2 - жизнеспособность клеток, определенная с помощью автоматизированной микроскопии*

[00475] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среду с низкой концентрацией M-CSF (Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. В начале посева в каждую клетку добавляли агонистическое антитело к TREM2 или изотипический контроль в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Каждый день клетки подсчитывали с помощью автоматизированной микроскопии (например, с помощью автоматического счетчика клеток Scintica® C100) или

проточного цитометрического анализа на клетках, окрашенных на жизнеспособность с помощью пропидия йодида или любым эквивалентным способом, и измеряли эффект обработки агонистическим антителом к TREM2 на количества жизнеспособных клеток. Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии низких или нормальных уровней M-CSF.

D. *Сольватированное агонистическое антитело к TREM2 - анализ на фосфо-SYK*

[00476] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среду с низкой концентрацией M-CSF (Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. В начале посева в каждую клетку добавляли агонистическое антитело к TREM2 или изотипический контроль в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней клетки промывали, лизировали с помощью реагента M-PERTM (Thermo Scientific) и анализировали аликвоты лизата на уровни фосфо-SYK с использованием платформы AlphaLisa® и набора реагентов AlphaLISA® SureFire Ultra p-Syk (Tyr525/526) (Perkin Elmer, артикул ALSU-PSYK-A-HV). Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на уровни фосфорилирования SYK в качестве показателя передачи сигналов в макрофагах, культивированных при низких или нормальных уровнях M-CSF.

[00477] Вышеуказанные протоколы A-D сначала проводили с донорскими моноцитами человека, не имеющими известного связанного с заболеванием генотипа, и повторяли с моноцитами от пациентов с ALSP, несущих мутацию в одном аллеле гена CSF1R (CSF1R +/- гаплонедостаточные моноциты). Для экспериментов с использованием моноцитов от пациентов с ALSP использовали только нормальные количества M-CSF, поскольку функция CSF1R уже была нарушена.

[00478] Вышеуказанные протоколы могут быть адаптированы для тестирования эффектов любых агонистических антител к TREM2 на жизнеспособность клеток макрофагов и передачу ими сигналов, в том числе, не ограничиваясь перечисленным, агонистических антител к TREM2, раскрытых в настоящем документе.

E. *Эффекты изъятия CSF1 на выживаемость и морфологию в макрофагах, происходящих из моноцитов человека*

[00479] PBMC выделяли из свежей цельной крови от доноров-людей. Моноциты CD14+ выделяли с применением положительной магнитной селекции (Miltenyi). Клетки высевали в планшеты с низкой адгезией UpCell® и инкубировали в культуральной среде с

50 нг/мл CSF1 в течение 48 часов. Через 48 часов клетки неферментативно собирали и высевали при 25000 клеток на лунку в планшеты для культивирования клеток, покрытые 0,4, 2,0 или 10 мкг/мл Ab-3 или изотипически соответствующего контроля, и инкубировали в инкубаторе с увлажненной атмосферой при 37 °C, 5% CO2 в течение 72 часов. Репортерный зеленый краситель каспазу-3/7 включали в некоторые лунки для определения количества апоптотических событий с течением времени. Во время инкубации клетки контролировали каждые два часа с использованием анализатора Incucyte S3® (2 поля зрения на лунку, с визуализацией при 10-кратном увеличении). Уровни конфлюэнтности определяли с использованием программного обеспечения Incucyte® и нормировали по CSF1 при 50 нг/мл, что считалось нормальными условиями культивирования. Количества, положительные на Caspase 3/7 в поле зрения, рассчитывали с использованием программного обеспечения Incucyte®. Значимость определяли с помощью обычного однофакторного дисперсионного анализа с использованием множественных сравнений в Graphpad Prism.

[00480] Ab-3 тестировали при трех различных концентрациях CSF1 в отношении его способности ингибировать индуцированное изъятием CSF1 снижение конфлюэнтности в макрофагах, происходящих из моноцитов человека (hMDM), полученных от двух различных доноров. Как видно на **ФИГ. 1** (где показаны макрофаги, взятые от «донора 16») и на **ФИГ. 2** (где показаны макрофаги, взятые от «донора 26»), изъятие CSF1 из среды приводило к значительному снижению конфлюэнтности («CSF1, 0 нг/мл»). Обработка клеток посредством Ab-3 увеличивала уровни конфлюэнтности до уровней клеток, обработанных высокой концентрацией CSF1 («CSF1 50 нг/мл»), тогда как обработка изотипически соответствующим IgG (не обладающим агонизмом hTREM2) в тех же концентрациях не оказывала значимого эффекта на конфлюэнтность. Эти результаты демонстрируют, что в hMDM от обоих доноров снижение передачи сигналов CSF1R снижало конфлюэнтность, и это снижение конфлюэнтности было восстановлено с помощью Ab-3-опосредованного агонизма TREM2.

[00481] Ab-3 также тестировали при трех различных концентрациях CSF1 в отношении его способности ингибировать индуцированный изъятием CSF1 апоптоз в hMDM, полученных от двух различных доноров. Как видно на **ФИГ. 3** (где показаны макрофаги, взятые от «донора 16») и на **ФИГ. 4** (где показаны макрофаги, взятые от «донора 26»), полное изъятие CSF1 из среды приводило к значимому увеличению окрашивания каспазой 3/7 («CSF1, 0 нг/мл»). Обработка клеток посредством Ab-3 снижала уровни каспазы 3/7 до уровней клеток, обработанных высокой концентрацией CSF1 («CSF1 50 нг/мл»), тогда как обработка изотипически соответствующим IgG в тех же концентрациях не оказывала значимого эффекта на уровни каспазы 3/7. Эти результаты демонстрируют, что в hMDM от обоих доноров снижение передачи сигналов CSF1R увеличивало апоптоз, и это увеличение апоптоза было восстановлено с помощью Ab-3-опосредованного агонизма TREM2.

Пример 2: Эффекты агонистических антител к TREM2 на передачу сигналов и

выживаемость в макрофагах человека, происходящих из моноцитов, имеющих нарушенную передачу сигналов через рецептор CSF1R из-за применения химического ингибитора CSF1R.

A. *Агонистическое антитело к TREM2, нанесенное на поверхность - люминесцентный анализ жизнеспособности клеток*

[00482] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный планшет или 384-луночный планшет, который был предварительно покрыт титром (от 0,001 мкг/мл до 100 мкг/мл с десятикратным шагом) агонистического антитела к TREM2 или изотипического контроля на ночь при 4 °C. Планшеты, покрытые антителами, дважды промывали с помощью PBS, и клетки высевали в среду с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF) и в присутствии или в отсутствие ингибитора CSF1R PLX5622 (Medchem express). Через 5 дней измеряли уровни клеточной АТФ с помощью люминесцентного детектирования для определения жизнеспособности клеток с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, номер по каталогу G7571). Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии или в отсутствие PLX5622.

B. *Сольватированное агонистическое антитело к TREM2 - люминесцентный анализ жизнеспособности клеток*

[00483] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среде с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF). В начале посева в лунки добавляли ингибитор CSF1R PLX5622 (Medchem express) в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. В лунки также добавляли агонистическое антитело к TREM2 или изотипический контроль в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней измеряли уровни клеточной АТФ с помощью люминесцентного детектирования для определения жизнеспособности клеток с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, номер по каталогу G7571). Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии или в отсутствие PLX5622.

C. *Сольватированное агонистическое антитело к TREM2 - жизнеспособность клеток, определенная с помощью автоматизированной микроскопии*

[00484] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среде с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF). В начале посева в лунки добавляли ингибитор CSF1R PLX5622 (Medchem

express) в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. В лунки также добавляли агонистическое антитело к TREM2 или изотипический контроль в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Каждый день клетки подсчитывали с помощью автоматизированной микроскопии и измеряли эффект обработки агонистическим антителом к TREM2 на количества клеток. Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии или в отсутствие PLX5622.

D. *Сольватированное агонистическое антитело к TREM2 - анализ на фосфо-SYK*

[00485] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среде с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF). В начале посева в лунки добавляли ингибитор CSF1R PLX5622 (Medchem express) в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. В лунки также добавляли агонистическое антитело к TREM2 или изотипический контроль в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней клетки промывали, лизировали с помощью реагента M-PERTM (Thermo Scientific) и анализировали аликвоты лизата на уровни фосфо-SYK с использованием платформы AlphaLisa® и набора реагентов AlphaLISA® SureFire Ultra p-Syk (Tyr525/526) (Perkin Elmer, артикул ALSU-PSYK-A-HV). Сравнивали эффекты агонистического антитела к TREM2 и контроля на уровни фосфорилирования SYK в качестве показателя передачи сигналов в макрофагах, культивированных в присутствии или в отсутствие PLX5622.

[00486] Вышеуказанные протоколы A-D сначала проводили с донорскими моноцитами человека, не имеющими известного связанного с заболеванием генотипа, и повторяли с моноцитами от пациентов с ALSP, несущих мутацию в одном аллеле гена CSF1R (CSF1R +/- гаплонедостаточные моноциты), для сравнения. В экспериментах с использованием моноцитов от пациентов с ALSP ингибитор CSF1R PLX5622 не использовали, поскольку передача сигналов CSF1R уже была ингибирована.

[00487] Вышеуказанные протоколы могут быть адаптированы для тестирования эффектов любых агонистических антител к TREM2 на жизнеспособность клеток макрофагов и передачу ими сигналов, в том числе, не ограничиваясь перечисленным, агонистических антител к TREM2, раскрытых в настоящем документе.

[00488] *E. Эффекты ингибирования рецептора CSF1 на морфологию в макрофагах, происходящих из моноцитов человека*

[00489] PBMC выделяли из свежей цельной крови от доноров-людей. Моноциты CD14+ выделяли с применением положительной магнитной селекции (Miltenyi). Клетки высевали в планшеты с низкой адгезией UpCell® и инкубировали в культуральной среде с 50 нг/мл CSF1 в течение 48 часов. Через 48 часов клетки неферментативно собирали и высевали при 25000 клеток на лунку в планшеты для культивирования клеток, покрытые 10 мкг/мл Ab-3 или изотипически соответствующего контроля. К культурам немедленно

добавляли PLX5622 до концентрации 1 мкМ и инкубировали планшеты в инкубаторе с увлажненной атмосферой при 37 °C, 5% CO2 в течение еще 96 часов. Во время инкубации клетки контролировали каждые два часа с использованием анализатора Incucyte S3® (2 поля зрения на лунку, с визуализацией при 10-кратном увеличении). Конфлюэнтность измеряли с помощью встроенного программного обеспечения S3, а площадь и эксцентричность (форму клетки) измеряли с помощью встроенного программного обеспечения для анализа «Cell By Cell». Значимость определяли с помощью Т-критерия Стьюдента, двустороннего, в Graphpad Prism.

[00490] Ab-3 тестировали при 10 мкг/мл на способность ингибировать эффекты PLX5622-индуцированного ингибирования CSF1R на морфологию. Как видно на **ФИГ. 5**, ингибирование CSF1R посредством PLX5622 приводило к значительному снижению конфлюэнтности («PLX5622, 1 мкМ») по сравнению с носителем в отдельности. Обработка клеток посредством Ab-3 приводила к восстановлению конфлюэнтности до уровней, аналогичных таковым для носителя в отдельности, тогда как обработка изотипически соответствующим IgG в той же концентрации не оказывала значимого эффекта. Кроме того, проводили поклеточную оценку для количественной оценки формы клетки, в частности, определения процента клеточной популяции округлой формы (амебовидных), по сравнению с клетками, которые характеризовались «большой площадью, высокой эксцентричностью» (разветвленными). Как показано на **ФИГ. 6**, ингибирование CSF1R посредством PLX5622 приводило к значимому сокращению клеток с «большой площадью, высокой эксцентричностью» по сравнению с носителем в отдельности. Обработка клеток посредством Ab-3 приводила к восстановлению «большой площади, высокой эксцентричности» до уровней, превышающих таковые для носителя в отдельности, тогда как обработка изотипически соответствующим IgG в той же концентрации не оказывала значимого эффекта.

[00491] Кроме того, было обнаружено, что изменения конфлюэнтности не были обусловлены количеством клеток у доноров без PLX5622-зависимого апоптоза, а были обусловлены изменениями морфологии. Этот эффект показан на **ФИГ. 7**. Incucyte S3 включает модуль «Cell By Cell», который может количественно определять форму клетки, в частности, какой процент клеточной популяции имеет округленную форму (амебовидные) по сравнению с клетками, которые характеризуются «большой площадью, высокой эксцентричностью» (разветвленными). Ингибирование CSF1R посредством PLX5622 приводило к значимому сокращению клеток с «большой площадью, высокой эксцентричностью» («PLX5622, 1 мкМ») по сравнению с носителем в отдельности. Обработка клеток посредством Ab-3 приводила к восстановлению «большой площади, высокой эксцентричности» до уровней, превышающих таковые для носителя в отдельности, тогда как обработка изотипически соответствующим IgG в той же концентрации не оказывала значимого эффекта.

[00492] Эти результаты демонстрируют, что снижение опосредованной CSF1R передачи сигналов посредством PLX5622 снижало клеточную конфлюэнтность, и этот

эффект был восстановлен агонизмом передачи сигналов TREM2 с помощью Ab-3.

Пример 3: Эффекты низкомолекулярных агонистов TREM2 на передачу сигналов и выживаемость в макрофагах человека, происходящих из моноцитов, имеющих нарушенную передачу сигналов через рецептор CSF1R из-за недостаточной дозы M-CSF.

A. *Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток*

[00493] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среду с низкой концентрацией M-CSF (Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. В начале посева в каждую клетку добавляли низкомолекулярный агонист TREM2 или контроль ДМСО в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней измеряли уровни клеточной АТФ с помощью люминесцентного детектирования для определения жизнеспособности клеток с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, номер по каталогу G7571). Сравнивали эффекты низкомолекулярного агониста TREM2 и контроля ДМСО на количество жизнеспособных клеток макрофагов, культивированных в присутствии низких или нормальных уровней M-CSF.

B. *Жизнеспособность клеток, определенная с помощью автоматизированной микроскопии*

[00494] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среду с низкой концентрацией M-CSF (Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. В начале посева в каждую клетку добавляли низкомолекулярный агонист TREM2 или контроль ДМСО в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Каждый день клетки подсчитывали с помощью автоматизированной микроскопии и измеряли эффекты обработки на количества клеток. Сравнивали эффекты низкомолекулярного агониста TREM2 и контроля ДМСО на макрофаги, культивированные в присутствии низких или нормальных уровней M-CSF.

C. *Анализ на фосфо-SYK*

[00495] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в стандартный 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среду с низкой концентрацией M-CSF (Gibco, № по кат. PHC9501) или нормальной концентрацией M-CSF. Соответствующие уровни низких и нормальных концентраций были определены экспериментально путем тестирования различных уровней M-CSF, которые обеспечивают максимальную выживаемость культивируемых макрофагов (нормальная) и препятствуют выживаемости (низкая). Иллюстративные концентрации составляют 5 нг/мл M-CSF для лунок с низкой концентрацией и 10 нг/мл для лунок с нормальной концентрацией. В начале посева в каждую клетку добавляли низкомолекулярный агонист TREM2 или контроль ДМСО в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней клетки промывали, лизировали с помощью реагента M-PERTM (Thermo Scientific) и анализировали аликвоты лизата на уровни фосфо-SYK с использованием платформы AlphaLisa® и набора реагентов AlphaLISA® SureFire Ultra p-Syk (Tyr525/526) (Perkin Elmer, артикул ALSU-PSYK-A-HV). Сравнивали эффекты низкомолекулярного агониста TREM2 и контроля ДМСО на уровни фосфорилирования SYK в качестве показателя передачи сигналов в макрофагах, культивированных при низких или нормальных уровнях M-CSF.

[00496] Вышеуказанные протоколы A-C сначала проводили с донорскими моноцитами человека, не имеющими известного связанного с заболеванием генотипа, и повторяли с моноцитами от пациентов с ALSP, несущих мутацию в одном аллеле гена CSF1R (CSF1R +/- гаплонедостаточные моноциты). Для экспериментов с использованием моноцитов от пациентов с ALSP использовали только нормальные количества M-CSF, поскольку функция CSF1R уже была нарушена.

[00497] Вышеуказанные протоколы A-C могут быть проведены повторно для тестирования эффектов любого другого низкомолекулярного агониста TREM2 на жизнеспособность клеток макрофагов и передачу ими сигналов, в том числе, не ограничиваясь перечисленным, низкомолекулярных агонистов TREM2, раскрытых в настоящем документе.

Пример 4: Эффекты низкомолекулярных агонистов TREM2 на передачу сигналов и выживаемость в макрофагах человека, происходящих из моноцитов, имеющих нарушенную передачу сигналов через рецептор CSF1R из-за применения химического ингибитора CSF1R.

A. *Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток*

[00498] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среде с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF). В начале посева в лунки добавляли ингибитор CSF1R PLX5622 (Medchem

express) в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. В лунки также добавляли низкомолекулярный агонист TREM2 или контроль ДМСО в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней измеряли уровни клеточной АТФ с помощью люминесцентного детектирования для определения жизнеспособности клеток с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, номер по каталогу G7571). Сравнивали эффекты низкомолекулярного агониста TREM2 и контроля ДМСО на макрофаги, культивированные в присутствии PLX5622.

B. *Жизнеспособность клеток, определенная с помощью автоматизированной микроскопии*

[00499] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среде с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF). В начале посева в лунки добавляли ингибитор CSF1R PLX5622 (Medchem express) в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. В лунки также добавляли низкомолекулярный агонист TREM2 или контроль ДМСО в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Каждый день клетки подсчитывали с помощью автоматизированной микроскопии и измеряли эффекты обработки на количества клеток. Сравнивали эффекты низкомолекулярного агониста TREM2 и контроля ДМСО на макрофаги, культивированные в присутствии или в отсутствие PLX5622.

C. *Анализ на фосфо-SYK*

[00500] Моноциты, выделенные из крови человека с помощью магнитного разделения, промывали, ресуспендировали в культуральной среде и высевали в 96-луночный или 384-луночный планшет для культивирования клеток. Клетки высевали в среде с экспериментально определенными нормальными уровнями M-CSF (например, 10 нг/мл M-CSF). В начале посева в лунки добавляли ингибитор CSF1R PLX5622 (Medchem express) в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. В лунки также добавляли низкомолекулярный агонист TREM2 или контроль ДМСО в концентрациях от 0,01 нМ до 10 мкМ с 3-кратным шагом. Через 5 дней клетки промывали, лизировали с помощью реагента M-PERTM (Thermo Scientific) и анализировали аликвоты лизата на уровни фосфо-SYK с использованием платформы AlphaLisa® и набора реагентов AlphaLISA® SureFire Ultra p-Syk (Tyr525/526) (Perkin Elmer, артикул ALSU-PSYK-A-HV). Сравнивали эффекты низкомолекулярного агониста TREM2 и контроля ДМСО на уровни фосфорилирования SYK в качестве показателя передачи сигналов в макрофагах, культивированных в присутствии или в отсутствие PLX5622.

[00501] Вышеуказанные протоколы A-C сначала проводили с донорскими моноцитами человека, не имеющими известного связанного с заболеванием генотипа, и повторяли с моноцитами от пациентов с ALSP, несущих мутацию в одном аллеле гена CSF1R (CSF1R +/- гаплонедостаточные моноциты), для сравнения. В экспериментах с использованием моноцитов от пациентов с ALSP ингибитор CSF1R PLX5622 не

использовали, поскольку передача сигналов CSF1R уже была ингибирована.

[00502] Вышеуказанные протоколы A-C могут быть проведены повторно для тестирования эффектов любого другого низкомолекулярного агониста TREM2 на жизнеспособность клеток макрофагов и передачу ими сигналов, в том числе, не ограничиваясь перечисленным, низкомолекулярных агонистов TREM2, раскрытых в настоящем документе.

Пример 5. Эффекты агониста TREM2 на количества, выживаемость, пролиферацию и передачу сигналов на модели KI hTREM2 у мышей, получавших низкомолекулярный ингибитор CSF1R.

[00503] Самцам трансгенных мышей, содержащие нокаут в локусе TREM2 мыши и вставленный ген TREM2 человека (hTREM2), вводили низкомолекулярный ингибитор CSF1R. Для долгосрочного введения доз с целью нарушения микроглии соединение PLX5622 объединяли со стандартным кормом AIN-76A от Research Diets Inc. в концентрации 1200 ppm (PLX5622).

A. *Количество популяций микроглии*

[00504] Через 10 недель введения PLX5622 мышам вводили в/б инъекции агониста TREM2 или контроля (носителя, когда использовали агонистические антитела к TREM2, ДМСО, когда использовали низкомолекулярные агонисты TREM2) в течение недели, где введение дозы производили каждые 3 дня. В конце этой недели введения животных умерщвляли и анализировали количество микроглии, присутствующей в нескольких областях головного мозга. Введение PLX5622 приводило к утрате микроглии в головном мозге мышей, которым осуществляли введение; введение агониста TREM2 восстанавливало количество микроглии. Для всех исследований головной мозг удаляли и разделяли полушария вдоль срединной линии. Половины головного мозга фиксировали в 4% параформальдегиде (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс) для иммуногистохимического анализа. Фиксированные половины головного мозга нарезали на срезы толщиной 40 мкм с помощью замораживающего микротома Leica SM2000R. Быстрозамороженные полушария подвергали микроиссечению на кортикальную, гиппокампальную и таламусную/стриарную области, а затем измельчали с помощью ступки и пестика с получением тонкодисперсного порошка. Общее количество микроглии и бляшек и их объемы получали путем визуализации сопоставимых срезов ткани от каждого животного с помощью объектива с 10-кратным, 20-кратным или 63-кратным увеличением в нескольких z-проекциях с последующим автоматизированным анализом с использованием точечных или поверхностных модулей Bitplane Imaris 7.5, соответственно. Результаты регистрировали как общее количество микроглии в различных областях головного мозга. Сравнивали эффекты введения агониста TREM2 и контроля на количество микроглии в областях головного мозга.

B. *Экспрессия генов*

[00505] Введение PLX5622 приводит к изменению экспрессии генов в микроглии мышей, подвергнутых введению, отражая нарушение путей трофической выживаемости.

После 10 нед. введения PLX5622 мышам вводили дозы агониста TREM2 (5-60 мг/кг перорально) или контроля (носитель для агонистических антител к TREM2, ДМСО для низкомолекулярных агонистов TREM2) в течение недели. В конце этой недели животных умерщвляли и головной мозг животных обрабатывали следующим образом. Дебрис и миелин удаляли с помощью модифицированного холодного градиента Percoll®: Клеточные осадки ресуспендировали в 10 мл (всего) ледяного 40% Percoll® (Sigma), разведенного в HBSS, и затем центрифугировали в течение 30 мин при 500 g с полным ускорением и торможением. С помощью этого подхода осадок микроглии на дне пробирки на 15 мл и Percoll® и миелин затем удаляли путем вакуумного отсоса. Клеточный осадок промывали 10 мл ледяного HBSS и центрифугировали еще раз в течение 5 мин при 300 g при 4 °C. Затем все образцы ресуспендировали в 500 мл ледяного буфера для FACS (0,5% BSA, 1 мМ EDTA, в 1x PBS, подвергнутый стерилизующей фильтрации), содержащего антитела к Cd11b (PE), CD45 (APC-Cy7) и Cx3cr1 (APC) (от Biolegend®) при разведении 1:200 в течение 30 мин на льду. Затем образцы промывали в 10 мл ледяного буфера FACS и центрифугировали в течение 5 мин при 300 g, а затем ресуспендировали в 500 мл ледяного буфера FACS. На предварительно охлажденные 96-луночные планшеты (Eppendorf) предварительно наносили буфер для FACS на 1 час на льду, а затем из каждой лунки удаляли все, кроме 5 мл буфера для FACS. Планшеты выдерживали на льду до тех пор, пока соответствующий образец не будет готов к сортировке. Затем на BD FACSAria II сортировали по 12000-15000 микроглий с использованием 70-микронного сопла с режимом разделения в отдельные лунки со скоростью сортировки приблизительно 10000 событий в секунду. Для сортировки каждого образца требовалось приблизительно 5-10 минут. После сортировки одного образца планшет немедленно помещали обратно на лед. Полученный объем в каждой лунке составлял приблизительно 20 мл в зависимости от количества отсортированных клеток. Очищенную методом FACS микроглию секвенировали с применением платформы для экспрессии гена одной клетки ChromiumTM (10x Genomics). Приблизительно 10000-13000 микроглий из каждого образца загружали непосредственно в каждую лунку с образцом в соответствии с инструкциями производителя и объединяли в капли с гранулами со штрих-кодом с использованием контроллера ChromiumTM. Соблюдали спецификации производителя для получения библиотек со штрих-кодами, а затем образцы секвенировали до средней глубины 40000-60000 чтений на секвенаторе Illumina Nextseq® 500.

[00506] Секвенированные образцы обрабатывали с использованием конвейера Cell Ranger 1.2 и выравнивали относительно референсного генома мыши GRCm38 (mm10). Для каждого образца создавали цифровую матрицу экспрессии генов (DGE), содержащую необработанные значения UMI (уникальных молекулярных идентификаторов) для каждой клетки в данном образце. Затем DGE из каждого образца объединяли и обрабатывали с использованием платформы на основе анализа независимых компонент (ICA). Клетку с менее чем 650 обнаруженными генами/клетку и генами, которые экспрессируются менее чем 20 клетками (0,025% от всех клеток в наборе данных), удаляли перед идентификацией

вариабельных генов в наборе данных, центрированием и масштабированием клеток и получением независимых компонент (IC). Для общего анализа набора данных проводили два раунда ICA. В первом раунде было генерировано 50 IC. Целью первого раунда кластерного анализа была идентификация (и удаление) загрязняющих типов клеток с использованием хорошо известных маркеров для нейронов и других типов клеток головного мозга. После этой стадии проводили второй раунд ICA с помощью 40 IC на клетках микроглии и иммунных клетках. IC, соответствующие групповому эффекту или эффекту репликации, удаляли из анализа, после чего клетки группировали на основе их значений по оставшимся IC. Использовали значение параметра разрешения кластеризации 0,8. Для каждого анализа IC проверяли и присваивали одну из следующих категорий: IC, для которых клетки с высокой оценкой экспрессируют маркеры других типов клеток («двойные»); IC, для которых менее 5 клеток характеризуются высокими показателями нагрузки клеток («выбросы»); шумные IC или IC, которые коррелируют с групполй или репликацией отдельного образца («артефакты»); или IC, которые будут использоваться для последующего кластерного анализа («истинные»). Гены, определяющие каждый кластер микроглии, представляют собой гены, которые превышают минимальное пороговое значение, равное 1,5-кратному изменению, и P-значение меньше 1E-4, и которые корректируют с помощью поправки на уровень ложноположительных результатов (FDR) Бенджамини-Хохберга. После первоначальной обработки экспрессию генов сравнивали между различными обработками и подвергали анализу пути, и клетки микроглии классифицировали на основании состояния клеточного цикла/пролиферации и состояния поляризации/дифференцировки. Сравнивали эффекты агониста TREM2 и контрольной обработки на общую экспрессию генов микроглии и активность генных путей, вовлеченных в выживание и пролиферацию, в областях головного мозга.

Пример 6. Легкая цепь нейрофиламента в качестве биомаркера для отслеживания эффективности лечения ALSP

[00507] Мониторинг сыворотки крови от пациентов с ALSP на уровни легкой цепи нейрофиламента (NfL) для отбора пациентов для лечения и мониторинга эффективности лечения будет проводиться следующим образом. Сыворотку крови берут у пациентов в различные моменты времени, необходимые для использования. Сыворотку крови хранят в аликвотных пробах при -80 °C. Когда образцы готовы к анализу, их размораживают на льду. Измерение NfL осуществляют с помощью анализа на приборе Simoa® HD-1 (QUANTERIX) с применением 2-ступенчатого протокола Assay Neat 2.0; 100 мкл образца или калибровочного раствора (разбавитель: солевой раствор с трис-буфером [TBS], 0,1% твин 20, 1% сухое молоко, 400 мкг/мл Heteroblock [Omega Biologicals, Бозмен, Монтана]), 25 мкл конъюгированных гранул (разбавитель: TBS, 0,1% твин 20, 1% сухое молоко, 300 мкг/мл Heteroblock), и 20 мкл mAB 2:1 (0,1 мкг/мл; разбавитель: TBS, 0,1% твин 20, 1% сухое молоко, 300 мкг/мл Heteroblock) инкубируют в течение 47 периодов времени (1 период времени=45 секунд). После промывки добавляют 100 мкл конъюгированной со стрептавидином b-галактозидазы (150 пМ; Quanterix) с последующей инкубацией в течение

7 периодов времени и промывкой. Перед считыванием добавляют 25 мкл резоруфина b-D-галактопиранозида (QUANTERIX). Калибровочные растворы (чистые) и образцы (сыворотка: разведение 1:4) измеряют в двух повторностях. Лиофилизированный бычий NfL получают от UmanDiagnostics. Калибровочные растворы варьируют от 0 до 2000 пг/мл для сыворотки крови и от 0 до 10000 пг/мл для измерений CSF. Приготовленные партии калибровочных растворов хранят при -80 °C. Конечные уровни NfL, измеренные с помощью вышеуказанного способа, применяют для того, чтобы помочь как выбрать пациентов для лечения агонистом TREM2, так и проследить ответ на лечение агонистом TREM2.

Пример 7. Модель индуцированной купризоном демиелинизации in vivo

[00508] Мышей R47H hTREM2+/+ KI mice (с фоновым генотипом mTREM2 -/- KO) использовали в исследовании с использованием купризоновой модели для изучения эффектов введения доз агонистического антитела к TREM2. Мышей содержали в контролируемых условиях (19-22°C и в 12-часовом светотемновом цикле с неограниченным доступом к пище и воде). Целью данного исследования являлась оценка эффектов двух доз купризона (Cpz) на экспрессию Iba1 и dMBP в головном мозге у мышей с KI TREM2 R47H по сравнению с соответствующими мышами дикого типа (WT) и изучение эффектов дополнительной дозы агониста aTREM2 (антитела или низкомолекулярного) на значения Iba1 и dMBP.

[00509] Обратимую демиелинизацию в областях головного мозга мышей индуцировали с помощью перорального введения Cpz дважды в день в течение 5 недель (35 дней). Суточная доза Cpz составляла 300 мг/кг, и ее вводили посредством двух отдельных зондов (утром и вечером), начиная с D0. Чтобы избежать преждевременных умерщвлений/смертельных исходов из-за чрезмерно индуцированной модели, введение Cpz в этом исследовании начинали мышам в возрасте 9-12 недель с весом > 20 г. Если любая из мышей в момент D0 весила менее 20 г, она была бы более подвержена преждевременному смертельному исходу или умерщвлению из-за избыточной потери веса - основного симптома, связанного с моделью. Таким образом, мышей с массой тела в критическом диапазоне распределяли в группы носителя.

[00510] После последнего дня введения дозы Cpz (D34) мышей подвергали терминальной анестезии и перфузионной фиксации с последующим сбором головного мозга для получения криоблоков. Делали три серии срезов (8 срезов/серию) и проводили иммуногистохимический анализ с антителом к Iba1 и антителом к деградированному основному белку миелина (антитело к dMBP) для оценки интенсивности воспаления и демиелинизации (соответственно) в мозолистом теле мышей, подвергшихся воздействию Cpz.

[00511] Мышам в возрасте 8-24 нед. вводили дозы п/о 2 р/сут перорально через желудочный зонд с купризоном в течение 5 недель (WK 5) или в течение 5 недель с последующим 3 днями (WK5+3D) или 7 дней (WK5+7D) без купризона. Агонист TREM2 вводили один раз в неделю, начиная за четыре дня до введения первой дозы купризона, с

помощью в/б, в дозе 100 мг/кг.

[00512] Группы лечения были следующими:

1. WT+растворитель (n=6)

2. WT+CPZ+носитель, прекращение через 4 дня после прекращения cpz (n=12)

3. WT+CPZ+носитель, прекращение через 7 дней после прекращения cpz (n=12)

4. KI+CPZ+носитель, прекращение через 4 дня после прекращения cpz (n=12)

5. KI+CPZ+носитель, прекращение через 7 дней после прекращения cpz (n=12)

6. KI+CPZ+лечение агонистом TREM2, прекращение через 4 дня после прекращения cpz (n=12)

7. KI+CPZ+лечение агонистом TREM2, прекращение через 7 дней после прекращения cpz (n=12)

[00513] В конце эксперимента для каждой группы, описанной выше, мышей перфузировали 4% параформальдегидом. Мышиный мозг удаляли и затем фиксировали в 4% PFA в течение 24 ч с последующим погружением в 30% сахарозу в течение 48 ч, затем погружали в среду для получения срезов при оптимальной температуре (OCT). Срезы толщиной 5 мкм помещали на предметные стекла и окрашивали с помощью солохрома цианина для подтверждения наличия поражения. Срезы окрашивали следующими первичными антителами: Rb анти-dMBP (Millipore, ab5864, 1:2000) и Rb анти-IBA1 (Wako, 019-19741, 1:600). Использовали конъюгированные с AlexaFluor вторичные антитела (Invitrogen, 1:1000). Изображения получали с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse 90i и светлопольного микроскопа, оснащенного объективами с 10-кратным и 20-кратным увеличением, и анализировали с помощью программного обеспечения Metamorph 7.7. dMBP анализировали как процент площади положительного окрашивания (количество положительных пикселей/мм2) в исследуемой области.

[00514] Иммуногистохимический (IHC) анализ проводили для подсчета количества IBA1-положительных клеток для каждого варианта воздействия. Кроме того, количественно определяли и сравнивали количества dMBP для каждой группы лечения.

Пример 8. Профилирование PBMC пациентов с ALSP

[00515] В небольшом исследовании с участием 4 пациентов с ALSP было показано, что моноциты периферического происхождения характеризовались повышенными уровнями экспрессии CCR2, CX3CR1, CD62L, CD80 и CD86 по сравнению со здоровыми контрольными субъектами. Кроме того, моноциты периферической крови (PBMC) пациентов с ALSP, стимулированные липополисахаридом (LPS), продуцировали более высокие количества TNFa, чем здоровые контроли, и значительно меньшие количества IL-10, согласно измерениям с помощью проточной цитометрии с использованием внутриклеточного окрашивания (Hamatani et al. Neurobiology of Disease, 2019, 140, 104867). В экспериментах, раскрытых ниже, был протестирован эффект лечения агонистом TREM2 на уровни экспрессии вышеупомянутых белков в PBMC пациентов с ALSP.

Сбор и гейтирование образцов

[00516] Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) собирали, как

описано Okada et al., J. Autoimmun., 88 (2018), 103-113. Для исследования поверхностных молекул нетронутые моноциты обогащали из PBMC с использованием минимального мечения нежелательных клеток посредством магнитного разделения клеток (Pan Monocyte Isolation Kit, human; Miltenyi Biotec, Оберн, Калифорния, США) и окрашивания антителами к человеческому CD14 (клон 63D3), CD16 (клон 3G8), CD64 (клон 10.1), CD80 (клон 2D10), CD86 (клон IT2.2), CD62L (клон DREG-56), CX3CR1 (клон 2A9-1) и CCR2 (клон K036C2), конъюгированными с перидинин-хлорофилл протеин- цианином 5.5 (PerCP/Cy5.5), фикоэритрином (PE), аллофикоцианином (APC), флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), Pacific Blue, APC-цианином 7 (Cy7), PE/Cy7 и APC, соответственно (все от BioLegend, Сан-Диего, Калифорния, США) в соответствии с протоколом производителя. Данные получали с помощью проточного цитометра FACS Canto II (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, Эшленд, Орегон, США). Для количественного определения экспрессии белка рассчитывали среднюю интенсивность флуоресценции (MFI).

[00517] Моноциты гейтировали в соответствии с прямым светорассеянием, боковым светорассеянием и экспрессией CD14 и CD16 после исключения дуплетов. После инкубации в присутствии каждого стимула, описанного ниже, CD14-положительные клетки анализировали после гейтирования на графике прямого светорассеяния/бокового светорассеяния, поскольку экспрессия CD16 снижается после инкубации.

Ответ на агонист M-CSF/GM-CSF +/-TREM2

[00518] Для изучения ответов моноцитов периферической крови здорового донора по сравнению с пациентом с ALSP клетки подвергали воздействию макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) с агонистом TREM2 и без него. Моноциты культивировали в 96-луночных планшетах с U-образным дном в концентрации 8 × 104/лунка в течение 6 дней в 200 мкл/лунка Macrophage-SFM (Thermo Fisher Scientific, Токио, Япония) с 3-кратными последовательными разведениями агонистического mAb к TREM2 от 100 нМ до 0,1 нМ или буфере для разведения антител с добавлением 50 единиц/мл пенициллина G и 50 мкг/мл стрептомицина (Penstrep; Thermo Fisher Scientific) и содержащем либо 100 нг/мл рекомбинантного M-CSF человека (BioLegend), либо 10 нг/мл рекомбинантного GM-CSF человека при 37°C в 5% CO2. На 3 день половину среды заменяли свежей средой, содержащей каждый CSF и соответствующую концентрацию агониста или буфера TREM2, и через 6 дней инкубации поверхностные молекулы (указанные выше) анализировали с помощью проточной цитометрии.

Ответ на агонист LPS +/-TREM2

[00519] PBMC культивировали при плотности 2 × 105/лунка в Macrophage-SFM (Thermo Fisher Scientific) в 96-луночных планшетах с U-образным дном с 3-кратными последовательными разведениями агониста TREM2 (например, агонистического mAb к TREM2 от 100 нМ до 0,1 нМ) или буфера для разведения. Тестировали различные моменты времени, такие как 4 часа, 18 часов (в течение ночи) и 48 часов обработки агонистом TREM2

или буфером, с последующей стимуляцией в течение 4 ч с помощью 10 мкг/мл липополисахарида (LPS) (Enzo Life Sciences, Фарминдейл, Нью-Йорк, США) и раствора брефелдина A (eBioscience, Хатфилд, Великобритания) при 37°C в 5% CO2. Стимулированные PBMC собирали, промывали и окрашивали антителом к человеческому CD14 с PerCP/Cy5.5 (клон 63D3) (BioLegend). Для внутриклеточного окрашивания клетки снова промывали, фиксировали, подвергали пермеабилизации и окрашивали античеловеческими антителами. Античеловеческие антитела включали антитело к IL-10 Alexa Fluor (AF) 647 (JES3-9D7), антитело к фактору некроза опухоли (TNF) α AF488 (Mab11), антитело к IL-6 PE/Cy7 (MQ2-13A5), антитело к трансформирующему фактору роста (TGF) β с бриллиантовым фиолетовым 421 (TW4-2F8) (все от BioLegend) и антитело к IL-12p70 PE (20C2) (BD). Дополнительное внутриклеточное окрашивание цитокинов также изучали по аналогичному протоколу. Внеклеточные цитокины и хемокины измеряли путем сбора супернатанта после 24 часов обработки посредством LPS и выполнения мультиплексных панелей MSD в соответствии с требованиями производителя.

Ответ экспрессии генов PBMC, полученных от пациентов с ALSP, на агониста TREM2

[00520] PBMC культивировали при плотности 2 × 105/лунка в Macrophage-SFM (Thermo Fisher Scientific) в 96-луночных планшетах с U-образным дном с 3-кратными последовательными разведениями агониста TREM2 (например, агонистического mAb к TREM2 от 100 нМ до 0,1 нМ) или буфера для разведения. Тестировали различные моменты времени, такие как 4 часа, 18 часов (в течение ночи) и 48 часов после обработки агонистом TREM2 или буфером и выделения РНК. Экспрессию генов ABCD1, ABCD2, ABCD3, Ch25h и других метаболических и воспалительных генов осуществляли с помощью qRT-ПЦР (количественной ПЦР в реальном времени).

Агонистическое воздействие TREM2 на фагоцитоз PBMC, полученных от пациентов с ALSP

[00521] Анализ фагоцитоза проводили в соответствии с инструкциями производителя. PBMC инкубировали с 20 нМ, 2 нМ и 0,2 нМ агониста TREM2 или буфером для разведения в течение 2 часов или 18 часов. Затем PBMC инкубировали с мечеными FITC голыми латексными гранулами или гранулами, покрытыми кроличьим иммуноглобулином G (IgG) (набор для анализа фагоцитоза FITC; Cayman Chemical, Энн-Арбор, Мичиган, США) в течение 2 ч. Клетки окрашивали антителом к человеческому CD14 с PerCP/Cy5.5 (клон 63D3) (BioLegend), и процент CD14-положительных клеток, которые поглощали гранулы, определяли как FITC-положительные клетки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или нарушения, вызванного и/или связанного с дисфункцией рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) у пациента-человека, где указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества агониста триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2 (TREM2).

2. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение выбрано из взрослой формы лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP), наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии с аксональными сфероидами (HDLS), пигментной ортохроматической лейкодистрофии (POLD), детской формы лейкоэнцефалопатии, врожденного отсутствия микроглии или патологий головного мозга, нейродегенерации и дизостеосклероза (BANDDOS).

3. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение выбрано из болезни Насу-Хакола, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Паркинсона, черепно-мозговой травмы, повреждения спинного мозга, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, прионной болезни, инсульта, остеопороза, остеопетроза, остеосклероза, дисплазии скелета, дизостеоплазии, болезни Пайла, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, церебральной аутосомно-рецессивной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, цереброретинальной васкулопатии или метахроматической лейкодистрофии; где пациент демонстрирует дисфункцию CSF1R и/или имеет мутацию в гене, влияющую на функцию CSF1R.

4. Способ по п. 1, где заболевание или нарушение представляет собой ALSP.

5. Способ по п. 1, где пациент имеет гетерозиготную мутацию с потерей функции в киназном домене CSF1R.

6. Способ по п. 1, где введение агониста TREM2 повышает функцию микроглии у пациента.

7. Способ по п. 1, где агонист TREM2 активирует передачу сигналов TREM2/DAP12 в миелоидных клетках.

8. Способ по п. 1, где агонист TREM2 активирует, индуцирует, способствует, стимулирует или иным образом повышает один или более видов активности TREM2, выбранных из: (a) связывания TREM2 с DAP12; связывания DAP12 с TREM2; фосфорилирования TREM2; фосфорилирования DAP12; (b) активации PI3K; (c) повышенных уровней растворимого TREM2 (sTREM2);

(d) повышенных уровней растворимого CSF1R (sCSF1R); (e) повышенной экспрессии одного или более противовоспалительных медиаторов, выбранных из группы, состоящей из IL-12p70, IL-6 и IL-10; (f) сниженной экспрессии одного или более провоспалительных медиаторов, выбранных из группы, состоящей из IFN-a4, IFN-b, IL-6, IL-12 p70, IL-1β, TNF, TNF-α, IL-10, IL-8, CRP, TGF-бета, членов семейства хемокиновых белков, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-

11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP;

(g) повышенной экспрессии одного или более хемокинов, выбранных из группы, состоящей из CCL2, CCL4, CXCL10, CCL3 и CST7; (h) сниженной экспрессии TNF-α, IL-6 или и того, и другого; фосфорилирования внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK); повышенной экспрессии C-C-рецептора хемокина 7 (CCR7); (i) индукции хемотаксиса клеток микроглии в отношении клеток, экспрессирующих CCL19 и CCL21; (j) увеличения, нормализации или и того, и другого, способности дендритных клеток, происходящих из костного мозга, индуцировать антиген-специфическую пролиферацию Т-клеток; индукции продуцирования остеокластов; (k) повышения скорости остеокластогенеза или и того, и другого; повышения выживаемости и/или функции одного или более из дендритных клеток, макрофагов, клеток микроглии, макрофагов M1 и/или клеток микроглии, активированных макрофагов M1 и/или клеток микроглии, макрофагов M2 и/или клеток микроглии, моноцитов, остеокластов, клеток Лангерганса кожи и клеток Купфера; (l) индукции одного или более типов клиренса, выбранных из группы, состоящей из клиренса апоптотических нейронов, клиренса дебриса нервной ткани, клиренса дебриса ткани, отличной от нервной, клиренса бактерий или других инородных тел, клиренса болезнетворного белка, клиренса болезнетворного пептида и клиренса болезнетворной нуклеиновой кислоты; (m) индукции фагоцитоза одного или более из апоптотических нейронов, дебриса нервной ткани, дебриса ткани, отличной от нервной, бактерий, других инородных тел, болезнетворных белков, болезнетворных пептидов или болезнетворных нуклеиновых кислот; нормализации нарушенной TREM2/DAP12-зависимой экспрессии гена; (n) рекрутинга Syk, ZAP70 или и того, и другого к комплексу TREM2/DAP12; фосфорилирования Syk; повышенной экспрессии CD83 и/или CD86 на дендритных клетках, макрофагах, моноцитах и/или микроглии; (o) сниженной секреции одного или более воспалительных цитокинов, выбранных из группы, состоящей из TNF-α, IL-10, IL-6, MCP-1, IFN-a4, IFN-b, IL-1β, IL-8, CRP, TGF-бета, членов семейства хемокиновых белков, членов семейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP; (p) сниженной экспрессии одного или более воспалительных рецепторов; повышения фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в условиях сниженных уровней MCSF; (q) снижения фагоцитоза макрофагами, дендритными клетками, моноцитами и/или микроглией в присутствии нормальных уровней MCSF; повышения активности одного или более TREM2-зависимых генов;

(r) повышенной экспрессии одного или более из IL-4, CCL8, FasL, CSF1, CSF2, FIZZ1, CD206, Arg1, Ym1, IGF-1, Chi3l3, Fzd1 и IL-34;

(s) сниженной экспрессии одного или более из IL-12 p40, IL-27, CSF3, CCR5, ABCD1 и CH25H, или (t) любой их комбинации.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где агонист TREM2 представляет собой антигенсвязывающий белок или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

10. Способ по п. 9, где агонист TREM2 представляет собой моноклональное антитело.

11. Способ по п. 9, где агонист TREM2 представляет собой гуманизированное антитело.

12. Способ по п. 9, где агонист TREM2 представляет собой человеческое антитело.

13. Способ по любому из пп. 7-12, где агонист TREM2 представляет собой антитело, которое специфично связывается с полипептидом согласно SEQ ID NO: 1.

14. Способ по п. 13, где антитело специфично связывается с полипептидом из аминокислотных остатков 19-174 в SEQ ID NO: 1.

15. Способ по п. 13, где антитело специфично связывается с полипептидом из аминокислотных остатков 19-140 в SEQ ID NO: 1.

16. Способ по любому из пп. 7-15, где агонист TREM2 представляет собой антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, имеющую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, выбранные из **таблицы 1A** и **3E**, и вариабельную область тяжелой цепи, имеющую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, выбранные из **таблицы 1B** и **3E**.

17. Способ по п. 16, где агонист TREM2 представляет собой антитело, имеющее CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-18; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19-30; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 31-45; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 77-86; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 87-94; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 95-109.

18. Способ по п. 16, где агонист TREM2 представляет собой антитело, содержащее: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 8, 22 и 35, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 368 и 98, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 369 и 370, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 371 и 107, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 10, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно; или (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, содержащие последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 375, соответственно.

19. Способ по любому из пп. 9-15, где агонист TREM2 представляет собой антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, выбранную из **таблицы 1A** или **3E**, и вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из **таблицы 1B** и **3E**.

20. Способ по п. 19, где агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126.

21. Способ по п. 19, где агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2

содержит

(a) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 326, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 327; (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 328, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 329; (c) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331; или (d) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 332, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 333.

22. Способ по п. 1, где агонист TREM2 представляет собой низкомолекулярный агонист TREM2.

23. Способ по п. 22, где агонист TREM2 представляет собой липидный лиганд TREM2.

24. Способ по п. 23, где агонист TREM2 выбран из 1-пальмитоил-2-(5'-оксовалероил)-sn-глицеро-3-фосфохолина (POVPC), 2-арахидоноилглицерола (2-AG), 7-кетохолестерина (7-KC), 24(S)гидроксихолестерола (240HC), 25(S)гидроксихолестерола (250HC), 27-гидроксихолестерола (270HC), ацилкарнитина (AC), алкилацилглицерофосфохолина (PAF), α-галактозилцерамида (KRN7000), бис(моноацилглицеро)фосфата (BMP), кардиолипина (CL), церамида, церамид-1-фосфата (CIP), сложного эфира холестерина (CE), фосфата холестерина (CP), диацилглицерола 34:1 (DG 34:1), диацилглицерола 38:4 (DG 38:4), диацилглицеролпирофосфата (DGPP), дигидроцерамида (DhCer), дигидросфингомиелина (DhSM), простого эфира фосфатидилхолина (PCe), свободного холестерина (FC), галактозилцерамида (GalCer), галактозилсфингозина (GalSo), ганглиозида GM1, ганглиозида GM3, глюкозилсфингозина (GlcSo), сбалансированного солевого раствора Хенкса (HBSS), Kdo2-липида A (KLA), лактозилцерамида (LacCer), лизоалкилацилглицерофосфохолина (LPAF), лизофосфатидной кислоты (LPA), лизофосфатидилхолина (LPC), лизофосфатидилэтаноламина (LPE), лизофосфатидилглицерина (LPG), лизофосфатидилинозитола (LPI), лизосфингомиелина (LSM), лизофосфатидилсерина (LPS), N-ацилфосфатидилэтаноламина (NAPE), N-ацил-серина (NSer), окисленного фосфатидилхолина (oxPC), пальмитиновой кислоты-9-гидроксистеариновой кислоты (PAHSA), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилэтанола (PEtOH), фосфатидной кислоты (PA), фосфатидилхолина (PC), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилинозитола (PI), фосфатидилсерина (PS), сфинганина, сфинганин-1-фосфата (SalP), сфингомиелина (SM), сфингозина, сфингозин-1-фосфата (SolP) или сульфатида, или их соли.

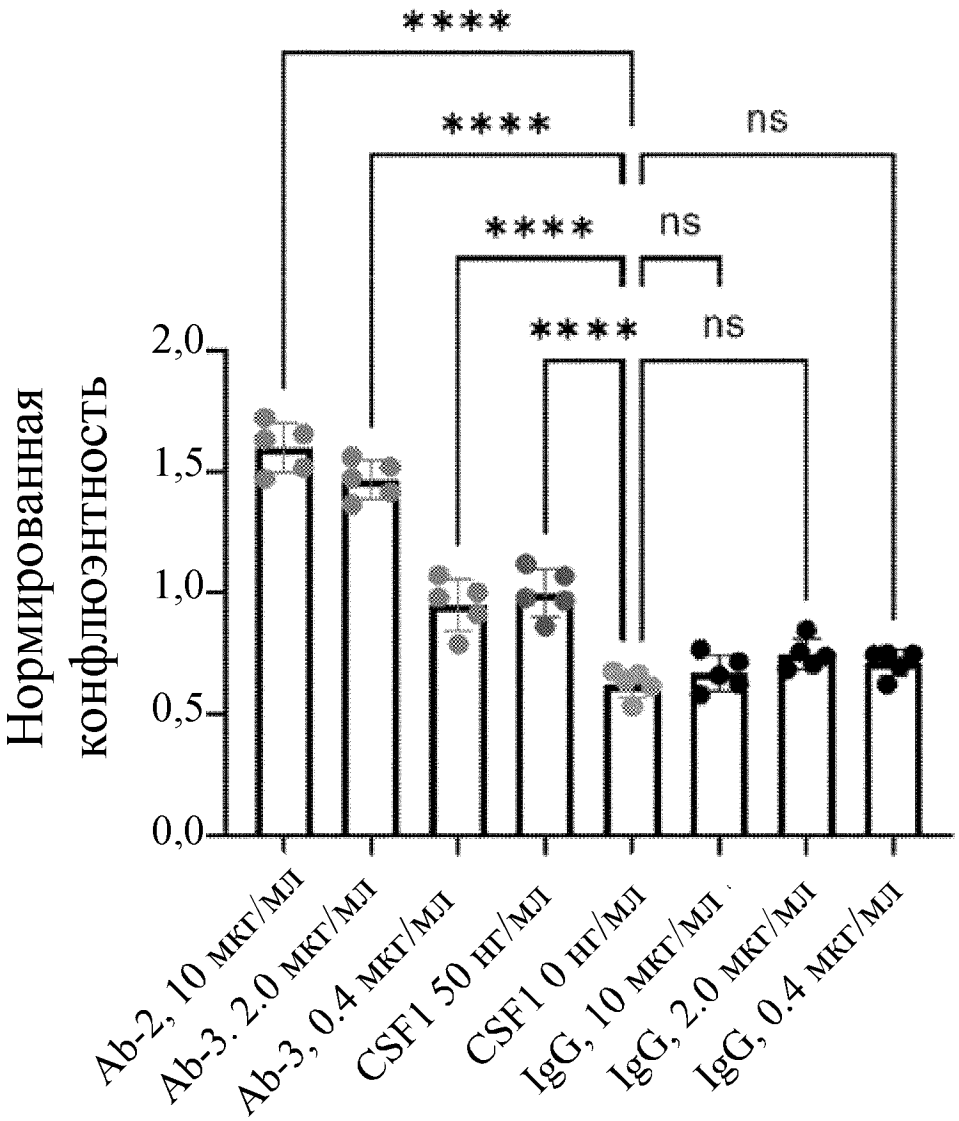
25. Способ по п. 23, где агонист TREM2 представляет собой липополисахарид.

26. Способ по п. 22, где агонист TREM2 выбран из тирфостина AG 538, AC1NS458, IN1040, бутеина, оканина, AGL 2263, GB19, GB16, GB20, GB17, GB18, GB21, GB22, GB27, GB44, GB42, GB2, 4,4'-дигидроксихалкона или 3,4-дигидроксибензофенона, или их соли.

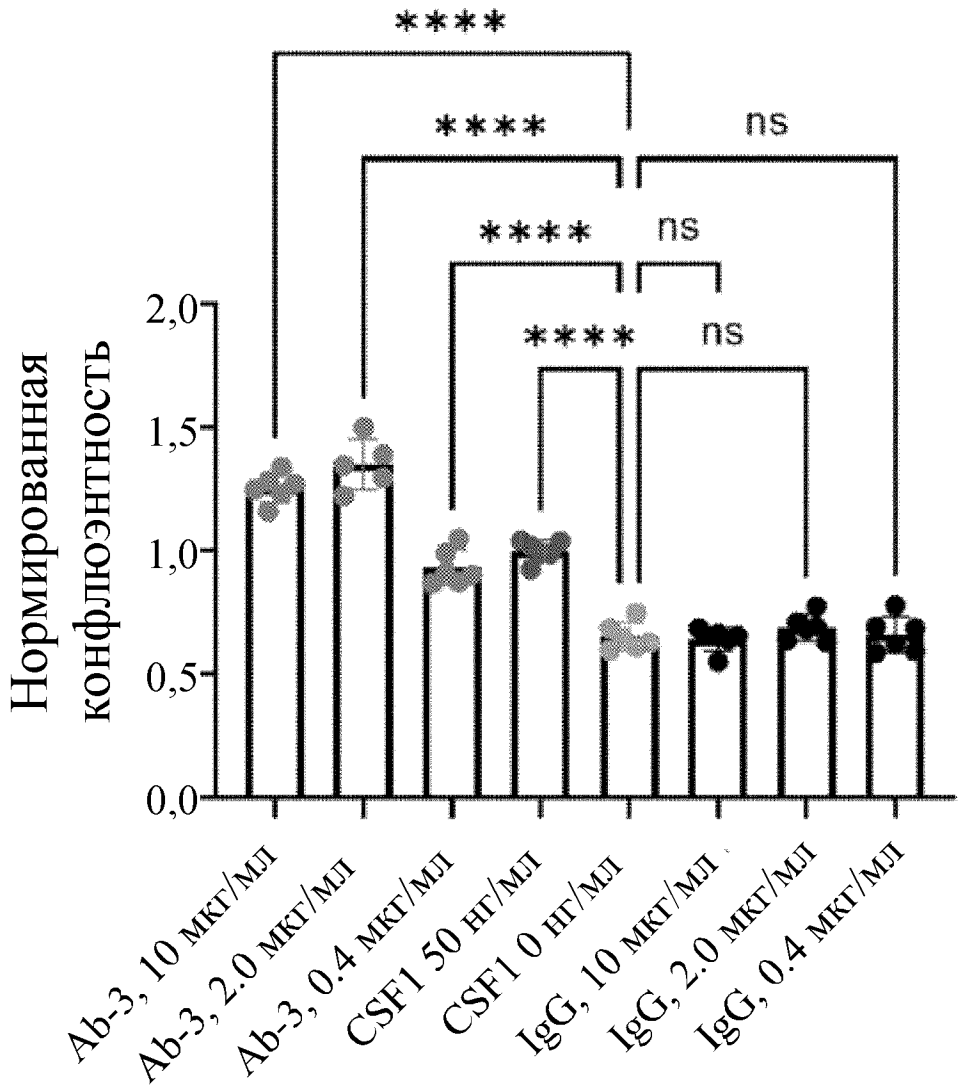
27. Способ по п. 1, где агонист TREM2 представляет собой белок теплового шока 60 (HPS60).

28. Способ по п. 1, где агонист TREM2 представляет собой аполипопротеин E (ApoE).

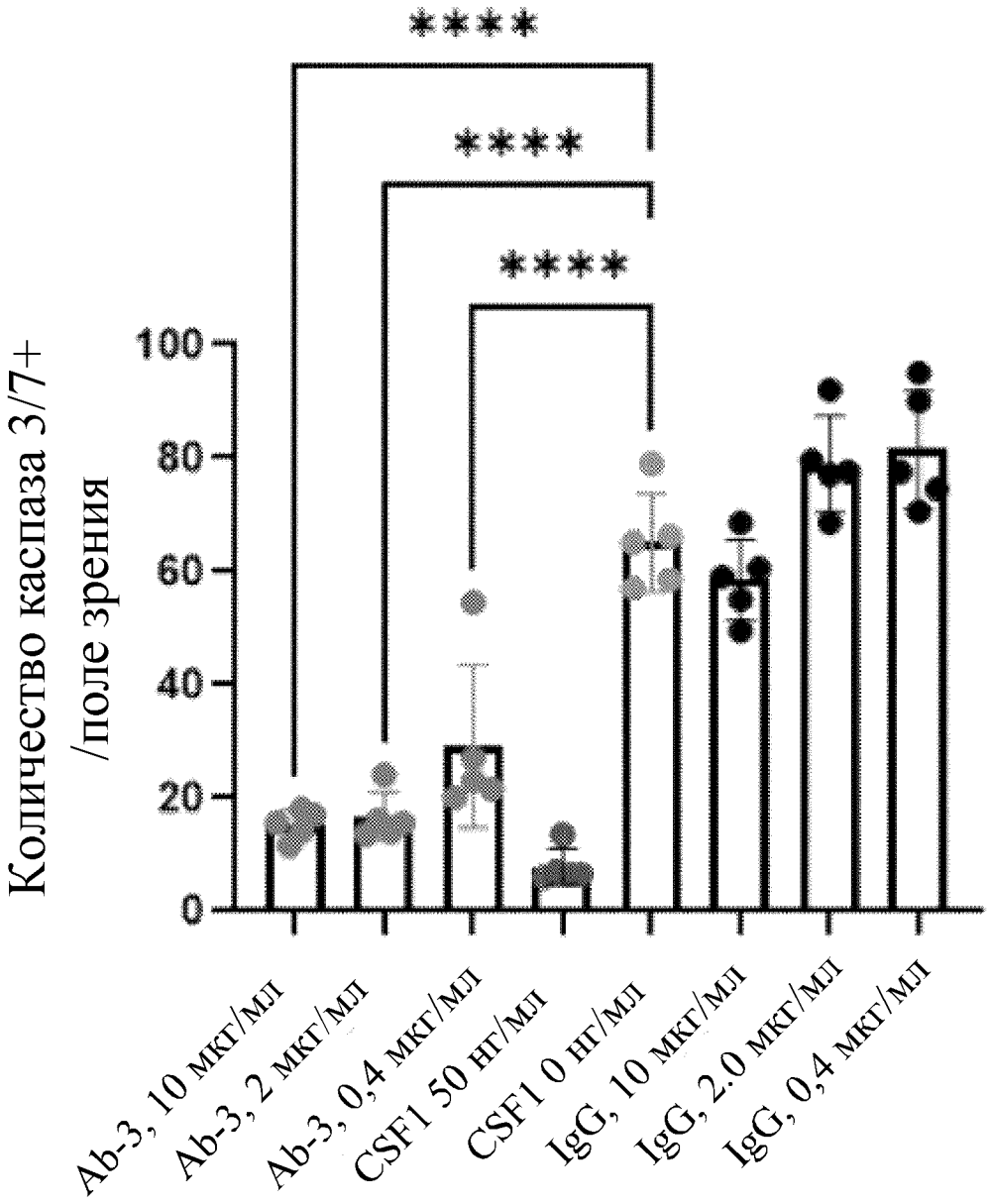
По доверенности


****
****
ns
****
ns
****
ns
Нормированная конфлюэнтность
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Ab-2, 10 мкг/мл
Ab-3. 2.0 мкг/мл
Ab-3, 0.4 мкг/мл
CSF1 50 нг/мл
CSF1 0 нг/мл
IgG, 10 мкг/мл
IgG, 2.0 мкг/мл
IgG, 0.4 мкг/мл

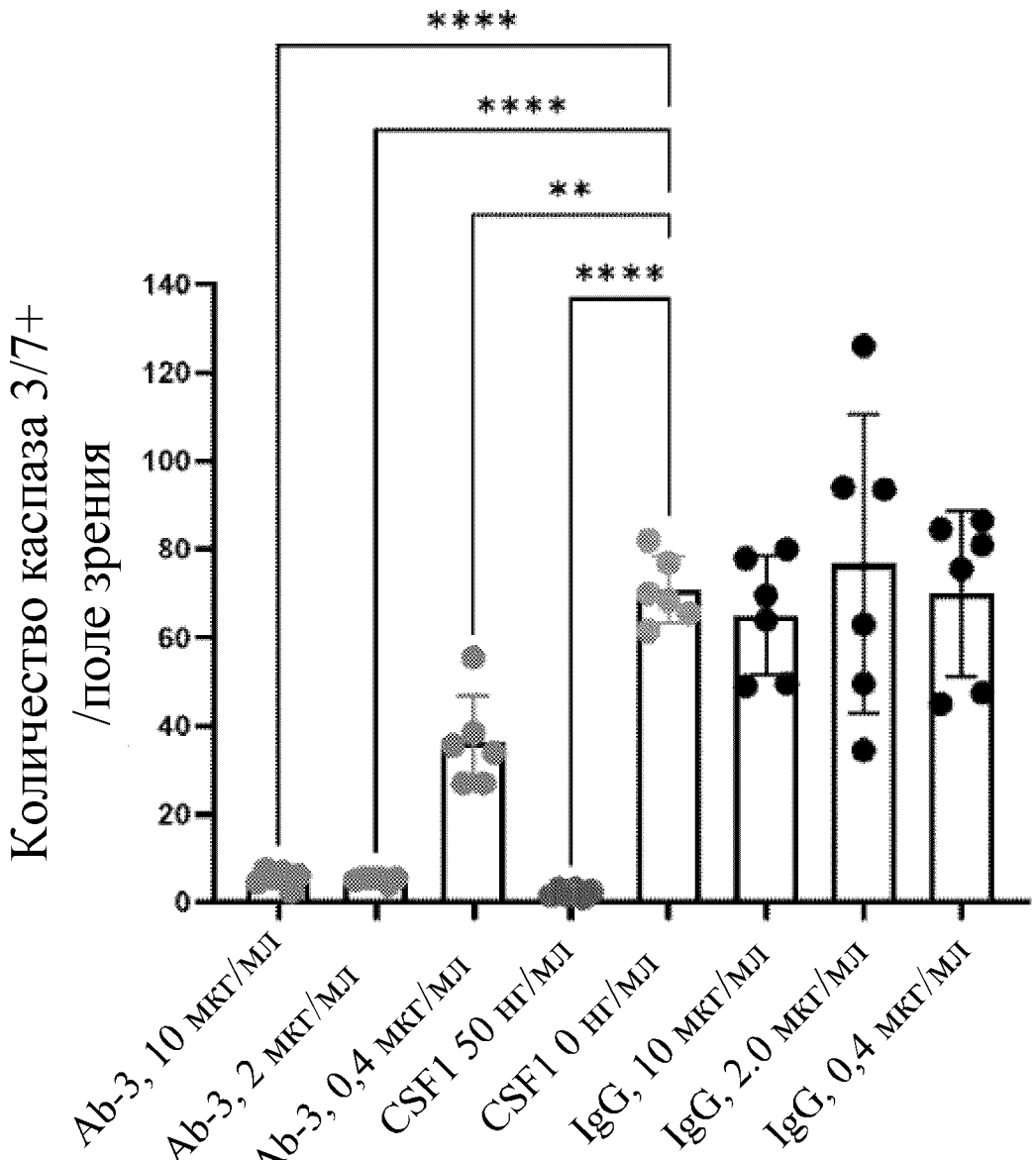
ФИГ. 1


****
****
ns
****
ns
****
ns
Нормированная конфлюэнтность
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Ab-3, 10 мкг/мл
Ab-3, 2.0 мкг/мл
Ab-3, 0.4 мкг/мл
CSF1 50 нг/мл
CSF1 0 нг/мл
IgG, 10 мкг/мл
IgG, 2.0 мкг/мл
IgG, 0.4 мкг/мл

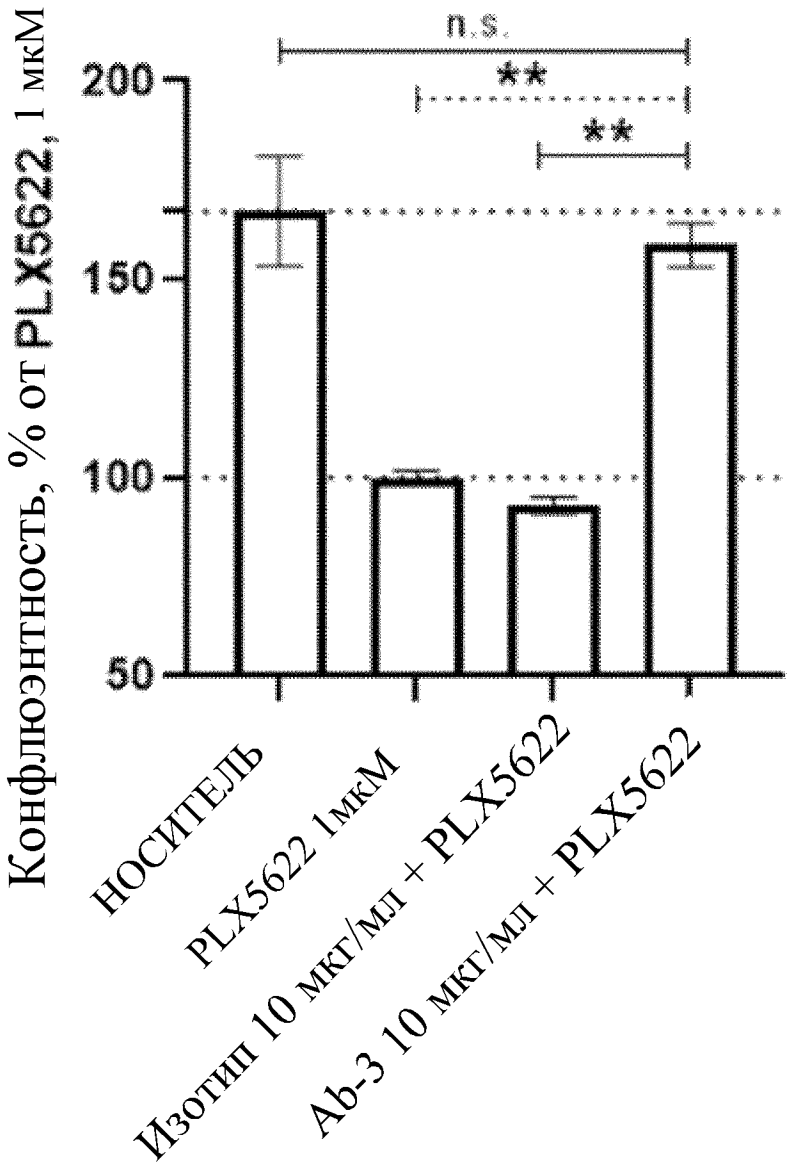
ФИГ. 2


****
****
****
Количество каспаза 3/7+ /поле зрения
100
80
60
40
20
0
Ab-3, 10 мкг/мл
Ab-3, 2 мкг/мл
Ab-3, 0,4 мкг/мл
CSF1 50 нг/мл
CSF1 0 нг/мл
IgG, 10 мкг/мл
IgG, 2.0 мкг/мл
IgG, 0,4 мкг/мл

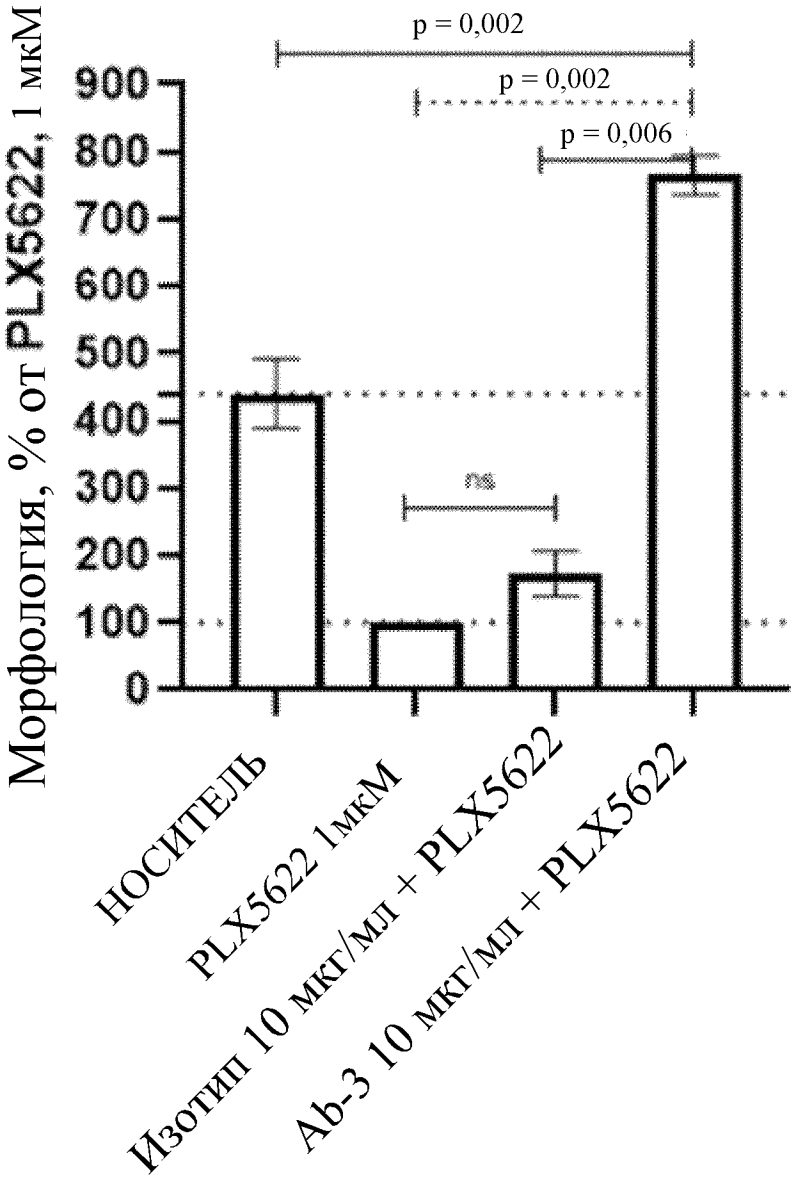
ФИГ. 3


****
****
**
****
Количество каспаза 3/7+ /поле зрения
140
120
100
80
60
40
20
0
Ab-3, 10 мкг/мл
Ab-3, 2 мкг/мл
Ab-3, 0,4 мкг/мл
CSF1 50 нг/мл
CSF1 0 нг/мл
IgG, 10 мкг/мл
IgG, 2.0 мкг/мл
IgG, 0,4 мкг/мл

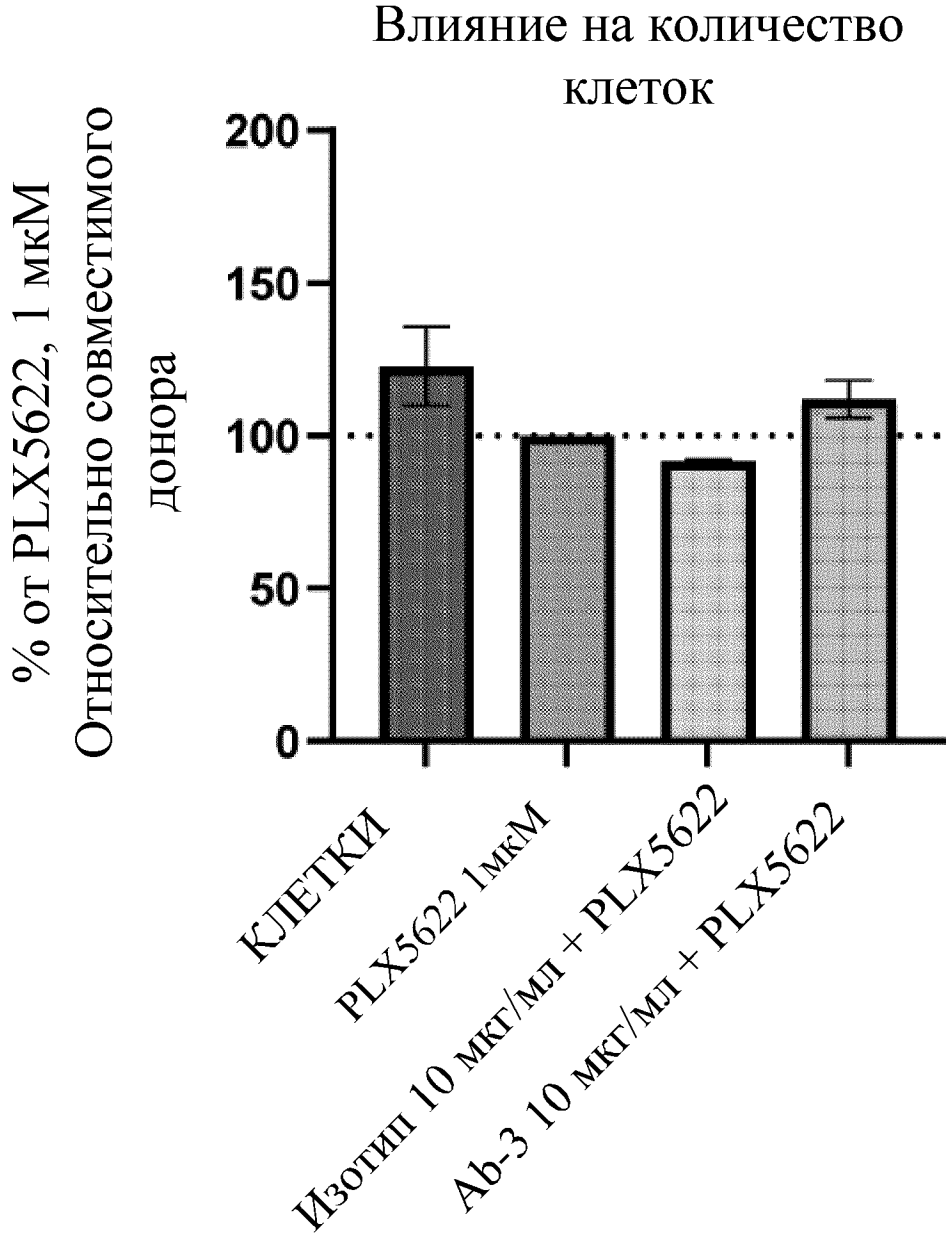
ФИГ. 4


n.s.
**
**
200
150
100
50
Конфлюэнтность, % от PLX5622, 1 мкМ
НОСИТЕЛЬ
PLX5622 1мкМ
Изотип 10 мкг/мл + PLX5622
Ab-3 10 мкг/мл + PLX5622

ФИГ. 5


Морфология, % от PLX5622, 1 мкМ
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
p = 0,002
p = 0,002
p = 0,006
ns
НОСИТЕЛЬ
PLX5622 1мкМ
Изотип 10 мкг/мл + PLX5622
Ab-3 10 мкг/мл + PLX5622

ФИГ. 6


Влияние на количество клеток
% от PLX5622, 1 мкМ
Относительно совместимого донора
200
150
100
50
0
КЛЕТКИ
PLX5622 1мкМ
Изотип 10 мкг/мл + PLX5622
Ab-3 10 мкг/мл + PLX5622

ФИГ. 7