

СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Для цієї заявки заявляється пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 62/789828, поданою 8 січня 2019 року (номер справи патентного повіреного 1143257.008600), за попередньою заявкою на патент США № 62/872989, поданою 11 липня 2019 року (номер справи патентного повіреного 1143257.009001), і за попередньою заявкою на патент США № 62/842162, поданою 2 травня 2019 року (номер справи патентного повіреного 1143257.009000), всі з яких включені в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

РОЗКРИТТЯ ПЕРЕЛІКУ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Ця заявка містить перелік послідовностей, який був поданий в форматі ASCII за допомогою EFS-Web і цим включений шляхом посилання у повному обсязі. Зазначена ASCII-копія, створена 11 грудня 2019 року, має назву "1143257o008601.txt" і розмір у 357494 байт.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Галузь техніки

Винахід відноситься до способів невідкладного лікування розладів, що супроводжуються головним болем, таких як мігрень, з використанням антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), які специфічно зв'язуються з кальцитонін-ген-зв'язаним пептидом людини (далі в цьому документі "CGRP"). Цей винахід також відноситься до швидкого лікування головного болю, наприклад хронічної мігрені, з використанням антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), які специфічно зв'язуються з кальцитонін-ген-зв'язаним пептидом людини (далі в цьому документі "CGRP").

Опис попереднього рівня техніки

Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP) продукується у вигляді багатофункціонального нейропептиду довжиною 37 амінокислот. У людини зустрічаються дві форми CGRP, CGRP-альфа і CGRP-бета, і вони володіють аналогічною активністю. У людини CGRP-альфа і CGRP-бета відрізняються трьома амінокислотами і походять від різних генів. CGRP вивільняється з безлічі тканин, як наприклад, трійчастого нерва, які при активації вивільняють нейропептиди в межах оболонок головного мозку, опосередковуючи нейрогенне запалення, яке характеризується розширенням судин, проникністю судин і руйнуванням стовбурових клітин. Durham, P.L., New Eng. J. Med., 350 (11):1073-75 (2004). Біологічні ефекти CGRP опосередковуються рецептором CGRP (CGRP-R), який складається з семипрохідного трансмембранного компонента в поєднанні з рецептор-асоційованим мембранним білком (RAMP). CGRP-R додатково вимагає активності рецепторного білка-компонента (RCP), який необхідний для ефективного спряження з аденілатциклазою через G-білки і продукування cAMP. Doods, H., Curr. Op. Invest. Drugs, 2(9):1261-68 (2001).

Мігрень являє собою нейроvasкулярний розлад, що вражає приблизно 10 % дорослого населення США, і він, як правило, супроводжується сильними головними болями. Вважається, що CGRP грає важливу роль в розвитку мігрені. Відомо, що кілька компаній, тобто Amgen, Eli Lilly, Teva і Alder Biopharmaceuticals (недавно придбана Lundbeck A/S), розробили антитіла до CGRP і CGRP-R для застосування в лікуванні або попередженні головних болів при мігрені. Заявник цієї заявки на патент раніше подавав заявки на патенти, пов'язані з антитілами до CGRP і шляхами їх застосування, включаючи заявку PCT, подану 21 травня 2012 року і опубліковану як WO/2012/162243, якій дана назва "ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF", заявку PCT, подану 21 травня 2012 року і опубліковану як WO/2012/162257, якій дана назва "USE OF ANTI-CGRP ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS TO PREVENT OR INHIBIT PHOTOPHOBIA OR LIGHT AVERSION IN SUBJECTS IN NEED THEREOF, ESPECIALLY MIGRAINE SUFFERERS", заявку PCT, подану 21 травня 2012 року і опубліковану як WO/2012/162253, якій дана назва "USE OF ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES OR ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT CHRONIC AND ACUTE FORMS OF DIARRHEA", і заявку PCT, подану 3 липня 2014 року і опубліковану як WO/2015/003122, якій дана назва "REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM USING ANTI-CGRP ANTIBODIES", всі з яких включені в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

СУТЬ ВИНАХОДУ

У цьому винаході передбачені способи невідкладного лікування головного болю, що включають введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості щонайменше одного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла, або антитіла до CGRP-R або фрагмента антитіла, або одного або декількох складів, які містять зазначені антитіло або фрагмент антитіла, розкриті в даному документі. Зазначене антитіло можна вводити в той час, коли зазначений пацієнт відчуває головний біль. Зазначене введення антитіла може бути розпочато в межах 1-6 годин після появи зазначеного головного болю. Зазначений головний біль може включати мігрень, наприклад епізодичну мігрень або хронічну мігрень. Зазначений головний біль може включати головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Зазначене антитіло до CGRP або фрагмент антитіла факультативно передбачають будь-яке з Ab1-Ab14 або їх Fab-фрагмент, наприклад Ab6 або його Fab-фрагмент, наприклад, які мають поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208; або мають поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга,

що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, та поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюга людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій. Будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагмент антитіл, переважно Ab6, за вибором може бути включено до складу, як розкрито в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8. Введене дозування зазначеного антитіла може становити від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, як наприклад, приблизно 100 мг, приблизно 300 мг, 100 мг або 300 мг. Дозування може вводитися різними способами, наприклад, внутрішньовенно, наприклад, в фізіологічному розчині, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію, в підходящому об'ємі, такому як 100 мл.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися менше 25 днів з головним болем на місяць, менше 20 днів з головним болем на місяць, менше 15 днів з головним болем на місяць або менше 10 днів з головним болем на місяць. Наприклад, у зазначеного пацієнта може спостерігатися менше 14 днів з головним болем, менше 13 днів з головним болем, менше 12 днів з головним болем, менше 11 днів з головним болем, менше 10 днів з головним болем, менше 9 днів з головним болем, менше 8 днів з головним болем, менше 7 днів з головним болем або менше 6 днів з головним болем на місяць. У зазначеного пацієнта може спостерігатися від 2 до 15 днів з головним болем, наприклад, 3-14 днів з головним болем, 4-13 днів з головним болем, 5-12 днів з головним болем, 6-11 днів з головним болем або 7-10 днів з головним болем на місяць.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися менше 10 нападів мігрені на місяць, як наприклад, від 1 до 9 нападів мігрені на місяць, як наприклад, від 2 до 8 нападів мігрені на місяць, від 3 до 7 нападів мігрені на місяць, від 4 до 6 нападів мігрені на місяць або приблизно 5 нападів мігрені на місяць. У зазначеного пацієнта може спостерігатися в середньому менше 1 нападу мігрені на місяць, наприклад, в середньому один напад мігрені кожні 2 місяці, один раз на 3 місяці, один раз кожні 4 або 6 місяців, або проміжна кількість нападів, така як 2 кожні 3 місяці і т. д. Зазначена мігрень може бути діагностована відповідно до рекомендацій ICHD-3.

В ілюстративних варіантах здійснення зазначений головний біль може включати головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів може бути визначений на підставі наступних критеріїв: (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з уже існуючим розладом, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, які можна приймати при невідкладному і/або симптоматичному лікуванні головного болю.

Зазначене надмірне застосування може включати застосування алкалоїду ріжків (наприклад, ерготаміну) 10 або більше днів на місяць, застосування триптану 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох неопіїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, застосування одного або більше опіїдів 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів лікарських засобів (як додатково описано

нижче) 10 або більше днів на місяць.

У способах, описаних в даному документі, вказаний триптан може включати, без обмеження, будь-який один триптан або будь-яку комбінацію триптанів, таких як, зокрема, суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан і фроватриптан.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів може включати головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптанів, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків може включати головний біль при надмірному застосуванні парацетамолу (ацетамінофену), головний біль при надмірному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), такий як головний біль при надмірному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або головний біль при надмірному застосуванні ібупрофену, або головний біль при надмірному застосуванні інших неопіоїдних анальгетиків.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування алкалоїду ріжків, такого як ерготамін, 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

У способах, описаних в даному документі, вказаний алкалоїд ріжків може включати ерготамін, ніцерголін, метисергид або дигідроерготамін або може включати похідне алкалоїду ріжків.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні триптанів може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох триптанів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірін), ібупрофен, інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

У способах, описаних в даному документі, вказаний NSAID може включати будь-який NSAID або їх комбінацію, включаючи, без обмеження, ібупрофен, напроксен або індометацин.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців. В контексті головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів термін "комбінований анальгетик" відноситься до складів, що об'єднують лікарські засоби двох або більше класів, кожен з яких має знеболюючу дію (наприклад, парацетамол і кофеїн), або анальгетики в комбінації із засобами, що діють як допоміжні засоби (наприклад, кофеїн). Зазвичай комбіновані анальгетики, що надмірно застосовуються, об'єднують неопіоїдні анальгетики з щонайменше одним опіоїдом, барбітуратом, таким як буталбітал, і/або кофеїном. В ілюстративних варіантах здійснення головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків обумовлений комбінацією ацетамінофену, аспірину і кофеїну, наприклад, EXCEDRIN® або EXCEDRIN MIGRAINE®. Інші відомі комбіновані анальгетики передбачають анальгетик в комбінації з щонайменше одним відмінним від анальгетика препаратом, наприклад, з судинозвужувальним лікарським засобом, таким як псевдоефедрин, в разі препаратів для лікування захворювань носових пазух, антигістамінним лікарським засобом, застосованим для лікування осіб, які страждають на алергію, і т. д.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох опіоїдів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного прийому будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів в цілому щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців без надмірного застосування будь-якого одного лікарського засобу або класу

лікарських засобів окремо.

У способах, описаних в даному документі, вказаний опіоїд може бути будь-яким одним або будь-якою комбінацією опіоїдних лікарських засобів, включаючи, без обмеження, оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон, тебайн, орипавін, змішані алкалоїди опію, такі як, серед іншого, папаверетум, діацетилморфін, нікоморфін, дипропанолморфін, діацетилдігидроморфін, ацетилпропіонілморфін, дезоморфін, метилдезорфін, дибензолморфін, етилморфін, гетерокодеїн, бупренорфін, еторфін, гідроморфон, оксиморфон, фентаніл, альфаметилфентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, карфентаніл, омефентаніл, петидин (меперидин), кетобемідон, МРРР, аллілпродин, продин, РЕРАР, промедол, дифенілпропіламін, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамід, безитрамід, піритрамід.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіраним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного прийому будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому найменування, кількість і/або характер застосування або надмірного застосування цих класів лікарських засобів надійно не встановлені.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається в результаті регулярного прийому одного або декількох лікарських препаратів, відмінних від описаних вище, прийнятих для невідкладного або симптоматичного лікування головного болю, щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

Кількість і тривалість застосування лікарських препаратів можуть бути визначені з використанням відомих способів, таких як застосування, про яке повідомляється пацієнтом або родичем, щоденник, медичні записи, історія покупок лікарських засобів, виконання рецептів, біомаркери застосування лікарських препаратів, випадки токсичності при прийомі лікарських препаратів, випадки передозування лікарських препаратів, і/або інших показників застосування лікарських препаратів пацієнтом.

У цьому винаході передбачені способи лікування або попередження головного болю, можливо викликаного надмірним застосуванням лікарських препаратів, що включають введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або одного або декількох складів, що містять вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP, розкриті в даному документі. Зазначене антитіло до CGRP довільно включає будь-яке з Ab1-Ab14, таке як Ab6, наприклад таке, що має поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208; або має поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, та поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюга людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій. Будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіл, переважно Ab6, за вибором може бути включено до складу, як розкрито в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він

містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8. Доза зазначеного антитіла, що вводиться, може становити від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, як наприклад, приблизно 100 мг, приблизно 300 мг, 100 мг або 300 мг. Дозування може вводиться різними способами, наприклад, внутрішньовенно, наприклад, в фізіологічному розчині, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію, в підходящому об'ємі, такому як 100 мл. Головний біль, можливо викликаний надмірним застосуванням лікарських препаратів, означає, що критерії (a) і (b) виконуються не повністю, наприклад, є щонайменше 80 % або щонайменше 90 % від зазначеної кількості днів з головним болем і/або днів застосування лікарських препаратів на місяць, і/або інтервал застосування становить більш короткий період часу, такий як щонайменше 2 місяці, необов'язково при відсутності іншого діагнозу згідно з ICHD-3.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів (такий як головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптанів, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіраним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом) може бути діагностований відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем (ICHD-3). Див. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalgia. 2018 Jan; 38(1):1-211, яка цим включена в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

У даному документі критерій, що головний біль виникає "як наслідок" надмірного застосування лікарського препарату або лікарських препаратів, відноситься до явної асоціації між надмірним застосуванням лікарського(-их) препарату(-ів) і головним болем, наприклад, коли надмірне застосування лікарського(-их) препарату(-ів) і головний біль наявні з вказаною вище частотою, так що можна припустити причинно-наслідковий зв'язок.

У цьому винаході також передбачені способи лікування хронічної мігрені, що включають внутрішньовенне введення пацієнту, який цього потребує, першого дозування, що містить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг антитіла до CGRP, де вказане антитіло до CGRP переважно включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або 566, де в перші 24 години після введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається щонайменше 50 % зниження частоти випадків мігрені.

В іншому аспекті в цьому винаході передбачені способи лікування хронічної мігрені, що включають внутрішньовенне введення пацієнту, який цього потребує, першого дозування, що містить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг антитіла до CGRP, де вказане антитіло до CGRP переважно включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або 566, де в перший день після дня введення у пацієнта спостерігається щонайменше 50 % зниження частоти випадків мігрені.

У деяких ілюстративних варіантах здійснення дозування, наприклад перше дозування, зазначеного антитіла до CGRP може становити 100 мг.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування, наприклад перше дозування, зазначеного антитіла до CGRP може становити 300 мг.

Спосіб може додатково включати внутрішньовенне введення 100 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

Спосіб може додатково включати внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

Антитіло може надаватися або вводиться в складі, розкритому в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8.

Перед введенням зазначеного першого дозування у пацієнта може спостерігатися від приблизно 10 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць, як наприклад, від приблизно 13 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць, як наприклад, приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

Перед введенням зазначеного першого дозування у пацієнта може спостерігатися від приблизно 14 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць, як наприклад, від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць, як наприклад, приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць.

У зазначеного пацієнта мігрень могла бути діагностована за щонайменше 10 років до введення зазначеного першого дозування, як наприклад, за щонайменше 15 років до введення зазначеного

першого дозування, як наприклад, за щонайменше 18 або за щонайменше 19 років до введення зазначеного першого дозування.

У зазначеного пацієнта хронічна мігрень могла бути діагностована за щонайменше 5 років до введення зазначеного першого дозування, як наприклад, за щонайменше 8 років до введення зазначеного першого дозування, як наприклад, за щонайменше 11 або за щонайменше 12 років до введення зазначеного першого дозування.

Пацієнт може відчувати головний біль під час введення зазначеного першого дозування.

Пацієнт може відчувати мігрень, таку як мігрень з ауру, під час введення зазначеного першого дозування.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

Спосіб може додатково включати введення, наприклад, внутрішньовенно, другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнту в межах приблизно 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше приблизно 12 тижнів або приблизно 3 місяців після зазначеної першої дози.

Зазначена перша доза може містити приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

Зазначений пацієнт може бути пацієнтом з хронічною мігренню або пацієнтом з епізодичною мігренню з ризиком розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Зазначений пацієнт може приймати лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів на місяць. Зазначений пацієнт може приймати лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 10 днів на місяць. Довільно, вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів. Про зазначене застосування лікарського засобу невідкладної терапії може повідомляти пацієнт, особа, яка здійснює догляд, або воно реєструється на підставі записів. Зазначений лікарський засіб невідкладної терапії може передбачати застосування алкалоїдів ріжків, триптанів, неопіїдних анальгетиків, ацетамінофену, аспірину, NSAID, неопіїдних анальгетиків, комбінованих анальгетиків або опіїдів.

До зазначеного введення у пацієнта може спостерігатися від приблизно 15 до приблизно 30 днів з мігренню на місяць, як наприклад, від приблизно 16 до приблизно 28 днів з мігренню на місяць, як наприклад, від приблизно 17 до приблизно 26 днів з мігренню на місяць, як наприклад, приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

До зазначеного введення у пацієнта може спостерігатися від приблизно 15 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць, як наприклад, від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць, як наприклад, приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць.

У зазначеного пацієнта мігрень могла бути діагностована за щонайменше 10 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 15 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта хронічна мігрень могла бути діагностована за щонайменше 5 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 8 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 11 або щонайменше 12 років до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою

кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

Спосіб може додатково передбачати введення, наприклад, внутрішньовенно, другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнту в межах приблизно 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше приблизно 12 тижнів або приблизно 3 місяців після зазначеного введення.

Зазначене введення може включати приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

Зазначене антитіло до CGRP може бути аглікозильованим або, якщо воно є глікозильованим, може містити тільки залишки манози.

Зазначене антитіло до CGRP може складатися з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. Зазначене антитіло до CGRP може складатися з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять варіабельну ділянку легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і/або варіабельну ділянку важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять варіабельну ділянку легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, та/або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і/або важкий ланцюг під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять легкий ланцюг, що кодується SEQ ID NO: 231, та/або важкий ланцюг, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид VL під SEQ ID NO: 222 і поліпептид VH під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюга людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій.

У деяких варіантах здійснення будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіл може бути включено до складу, розкритому в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8. Антитіло або фрагмент можна вводити різними способами, наприклад, внутрішньовенно, наприклад, у фізіологічному розчині, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію, в підходящому об'ємі, такому як 100 мл.

У деяких варіантах здійснення вводять, наприклад, внутрішньовенно, приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла.

В інших варіантах здійснення вводять приблизно 100 мг зазначеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла.

В інших варіантах здійснення вводять, наприклад, внутрішньовенно, приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла.

В ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла вводять, наприклад, внутрішньовенно, з частотою, яка становить максимум кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 3 місяці або кожні 12 тижнів, де дозування антитіла вводять в одному складі або розподіленим у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 3 місяці або кожні 12 тижнів. Фраза "дозування антитіла вводять в одному складі або розподіленим у різні склади" відноситься до введення зазначеної кількості антитіла в межах відносно короткого періоду часу, наприклад, в межах періоду в кілька годин, наприклад, від 1 до 8 годин, приблизно одного дня, в межах приблизно двох днів або в межах приблизно одного тижня, що може виконуватися одним і тим же або різними шляхами (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово і/або підшкірно) в одне і те ж або різні місця введення. Термін "різні склади" в даному контексті відноситься до дозувань антитіла, які вводять в різні моменти часу, і/або в різні місця, і/або різними шляхами, незалежно від того, чи є дозування однаковими або різними з точки зору хімічної композиції фармацевтичного складу в кожному дозуванні, що вводиться; наприклад, концентрація, допоміжні речовини, носії, pH і т. п. можуть бути однаковими або різними у різних дозуваннях, що вводяться.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 8 тижнів або кожні 2 місяці.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів або кожні 3 місяці.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 16 тижнів або кожні 4 місяці.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 20 тижнів або кожні 5 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 24 тижні або кожні 6 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 28 тижнів або кожні 7 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 32 тижні або кожні 8 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 36 тижнів або кожні 9 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 40 тижнів або кожні 8 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 44 тижні або кожні 9 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 48 тижнів або кожні 10 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 52 тижні або кожні 11 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 56 тижнів або кожні 12 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 15-18 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що

становить приблизно кожні 18-21 місяць.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла, використовуване в вищезазначених способах, вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 2 роки.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в вищезазначених способах, вводять системно.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла, які використовуються в вищезазначених способах, вводять за допомогою способу введення, вибраного з внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтратекального, внутрішньочерепного, місцевого, інтраназального і перорального. У переважному варіанті здійснення антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла, які використовуються в вищезазначених способах, вводять внутрішньовенно.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в вищезазначених способах, характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 10 днів.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 15 днів.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в вищезазначених способах, характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 20 днів.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в вищезазначених способах, характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 20-30 днів.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини вводиться в дозуванні, що становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, і характеризується періодом напіввиведення *in vivo* $\pm$ 20 %, що становить щонайменше приблизно (284 $\pm$ 44 години).

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в вищезазначених способах, зв'язується з α - і β -CGRP людини.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 30 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 60 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 90 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 120 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 150 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 180 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через більше 180 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до стійкої фармакодинамічної (ПК) активності в межах 5 % від максимальної відповіді на терапію (I_{max}) (як порівняти з нижчими дозами антитіл).

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до стійкої фармакодинамічної (ПК) активності, яка зберігається протягом щонайменше 2-3 місяців після введення антитіла, де ПК-аналіз антитіла до CGRP людини впливає із значень концентрації в плазмі крові.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг або більше, і його вводять не частіше, ніж кожні 2 місяці.

Цей винахід додатково спрямований на застосування специфічних антитіл і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування щодо CGRP, зокрема антитіл, що характеризуються необхідною епітопною специфічністю, високою афінністю або авідністю і/або функціональними

властивостями. Переважний варіант здійснення даного винаходу спрямований на застосування химерних або гуманізованих антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), здатних зв'язуватися з CGRP і/або пригнічувати ті види біологічної активності, які опосередковані зв'язуванням CGRP з рецептором CGRP ("CGRP-R"), наприклад, при цьому такі антитіла необов'язково отримують з рекомбінантних клітин, сконструйованих для їх експресії, довільно, клітин дріжджів або ссавців, а також, довільно, клітин *Pichia pastoris* та CHO.

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу передбачені повнорозмірні антитіла і їх Fab-фрагменти, які пригнічують продукування cAMP, яке запускається CGRP-альфа, CGRP-бета і CGRP щурів. У додатковому переважному варіанті здійснення даного винаходу передбачені повнорозмірні антитіла і їх Fab-фрагменти, які знижують розширення судин у реципієнта після введення.

У цьому винаході також передбачено застосування кон'югатів антитіл до CGRP і їх зв'язувальних фрагментів, кон'югованих з одним або декількома функціональними або детектовними фрагментами. Даним винаходом також передбачено застосування химерних або гуманізованих антитіл до CGRP або до комплексу CGRP/CGRP-R і їх зв'язувальних фрагментів. В одному варіанті здійснення зв'язувальні фрагменти включають, без обмеження, фрагменти Fab-, Fab'-, F(ab')₂, Fv-, scFv-, SMIP (низькомолекулярні імуофармацевтичні засоби), "верблужі" антитіла, нанотіла і IgNAR.

СТИСЛИЙ ОПИС ІЛЮСТРАТИВНИХ МАТЕРІАЛІВ

На ФІГ. 1A-1F представлені поліпептидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, при цьому послідовності їх каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 2A-2D представлені поліпептидні послідовності повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, при цьому послідовності їх каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 3A-3P представлені ілюстративні полінуклеотидні послідовності, що кодують повнорозмірний важкий ланцюг антитіл Ab1-Ab14, при цьому кодувальні послідовності їх каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 4A-4I представлені ілюстративні полінуклеотидні послідовності, що кодують повнорозмірний легкий ланцюг антитіл Ab1-Ab14, при цьому кодувальні послідовності їх каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 5 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 6 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 7 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 8 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 9 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 10 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 11 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 12 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 13 показано кількість суб'єктів в клінічному випробуванні на людях, описаному в прикладі 2, які входили до груп, що одержували лікування або за допомогою Ab6 (група лікування), або за

допомогою плацебо, які показали 50, 75 або 100 % зниження мігрени в кожній контрольній точці протягом усього періоду. Правий стовпчик в кожній групі відповідає пацієнтам, які отримували 1000 мг Ab6, а лівий стовпчик в кожній групі відповідає зіставним контрольним групам плацебо. У кожній групі частоти відповіді пацієнти, які отримували Ab6, характеризувалися значно більшою частотою відповіді, ніж пацієнти контрольних груп, що одержували плацебо, при цьому в кожній відповідній групі, як зазначено, р-значення становили 0,0155, 0,0034 і 0,0006. Антитіло, що вводилося, продукувалося в *P. pastoris*, та воно складалося з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201.

На ФІГ. 14 показано медіану ($\pm$ QR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості днів з мігренню протягом місяця в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, протягом 12 тижнів після лікування ($p=0,0078$). Верхня (червона) лінія і нижня (синя) лінія показують результати для контрольної групи, що одержувала лікування плацебо, і пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, відповідно.

На ФІГ. 15 показано медіану ($\pm$ QR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості нападів мігрени протягом місяця в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, протягом 12 тижнів після лікування. Верхня (червона) лінія і нижня (синя) лінія показують результати для контрольної групи, що одержувала лікування плацебо, і пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, відповідно.

На ФІГ. 16 показано медіану ($\pm$ QR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості годин з мігренню протягом місяця в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, протягом 12 тижнів після лікування. Верхня (червона) лінія і нижня (синя) лінія показують результати для контрольної групи, що одержувала лікування плацебо, і пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, відповідно.

На ФІГ. 17 узагальнено скринінг пацієнтів, розподіл в групу лікування і контрольну групу, а також вибування пацієнтів протягом подальшого дослідження.

На ФІГ. 18 порівнюється аналіз пацієнтів, що відповідають на лікування згідно з HIT-6, для групи, що отримувала лікування за допомогою Ab6, і групи плацебо на початковому рівні, тижні 4 після лікування, тижні 8 після лікування і тижні 12 після лікування.

На ФІГ. 19 показана відсоткова частка пацієнтів, у яких аналіз згідно з HIT-6 показав, що вплив головних болів був тільки "невеликим" або "незначним/відсутнім" на початковому рівні і після введення Ab6. На початковому рівні у більшості пацієнтів вплив мігрени був або "істотним", або "сильним". В кожний наступний момент часу значно більша відсоткова частка пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, характеризувалася тільки "невеликим" або "незначним/відсутнім" впливом згідно з HIT-6 (лівий стовпчик в кожній групі, забарвлений синім), як порівняти з контрольною групою плацебо (правий стовпчик в кожній групі, забарвлений червоним).

На ФІГ. 20 міститься фармакокінетичний (PK) профіль Ab6, введеного внутрішньовенно в одноразовому дозуванні 1000 мг.

На ФІГ. 21 містяться фармакокінетичні (PK) параметри вільної речовини в плазмі крові: N (кількість пацієнтів), середнє значення і стандартне відхилення (SD) для одноразового внутрішньовенного дозування 1000 мг Ab6. Параметри, показані в таблиці, а одиниці вимірювання - це: C_{max} (мкг/мл), $AUC_{0-\infty}$ (мг*год/мл), період напіввиведення (дні), V_z (л) і CL (мл/год).

На ФІГ. 22 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано зміну (середнє $\pm$ SEM) зміну кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня для Ab6 (1000 мг внутрішньовенно), як порівняти з плацебо, що вводяться у вигляді одноразової дози.

На ФІГ. 23 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано середню кількість днів з мігренню ($\pm$ SD) протягом часу для всієї аналізованої популяції. До інтервалів візитів застосовували нормалізацію шляхом множення спостережуваної частоти на зворотну величину ступеня заповнення, при цьому електронні щоденники заповнювали протягом 21-27 днів.

На ФІГ. 24 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 1-4.

На ФІГ. 25 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 1-4.

На ФІГ. 26 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 5-8.

На ФІГ. 27 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 5-8.

На ФІГ. 28 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 9-12.

На ФІГ. 29 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 9-12.

На ФІГ. 30 для дослідження, описаного в прикладі 2, показана частота пацієнтів, що відповідають на лікування на 50 %, для груп лікування Ab6 і плацебо. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрени на ≥ 50

% вважалися пацієнтом, який відповідає на лікування на 50 %. До інтервалів візитів застосовували нормалізацію шляхом множення спостережуваної частоти на зворотну величину ступеня заповнення, при цьому електронний щоденник заповнювали протягом 21-27 днів.

На ФІГ. 31 для дослідження, описаного в прикладі 2, показана частота пацієнтів, що відповідають на лікування на 75 %, для груп лікування Ab6 і плацебо. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрени на ≥ 75 % вважалися пацієнтом, який відповідає на лікування на 75 %. Застосовували нормалізацію, як описано для ФІГ. 30.

На ФІГ. 32 для дослідження, описаного в прикладі 2, показана частота пацієнтів, що відповідають на лікування на 100 %, для груп лікування Ab6 і плацебо. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрени на 100 % вважалися пацієнтом, який відповідає на лікування на 100 %. Застосовували нормалізацію, як описано для ФІГ. 30.

На ФІГ. 33 для дослідження, описаного в прикладі 2, показаний середній ступінь тяжкості мігрени протягом часу для всієї аналізованої популяції. На використовуваній шкалі середній бал мігрени, що становить 3, представляє "помірний біль".

На ФІГ. 34 узагальнено змінювання вимірних характеристик від початкового рівня для груп плацебо і лікування в дослідженні, описаному в прикладі 2.

На ФІГ. 35 показані відсоткові частки пацієнтів з мігренню в групах лікування 300 мг, 100 мг і плацебо в дні 1, 7, 14, 21 і 28 клінічного випробування, описаного в прикладі 3. Найвища лінія показує результати для плацебо, нижча лінія показує результати для дозування 300 мг, а середня лінія показує результати для дозування 100 мг.

На ФІГ. 36 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, які досягли 50 % зменшення кількості днів з мігренню за місяць 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ої інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії) у клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. На кожному графіку стовпчики даних зліва направо показують результати для груп 100 мг, 300 мг і плацебо. Статистична значущість є такою, як показано. ++ вказує на статистично значущу відміну від плацебо; + вказує на статистично значущу відміну від плацебо (некоректовану), і § вказує на статистично значущу відміну від плацебо (апостеріорну).

На ФІГ. 37 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, які досягли 75 % зменшення кількості днів з мігренню за місяць 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ої інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії) у клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. Порядок даних і мітки статистичної значущості є такими, як зазначено для ФІГ. 36.

На ФІГ. 38 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, які досягли 100 % зменшення кількості днів з мігренню за місяць 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ї інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії) у клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. Порядок даних і мітки статистичної значущості є такими, як зазначено для ФІГ. 36.

На ФІГ. 39 узагальнені характеристики пацієнтів у кожній групі лікування в клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. * Відповідно до директиви Американської академії неврології/Американського товариства головного болю з профілактичного лікування мігрени (лікарські препарати, визначені при клінічному огляді закодованих медичних даних); SD, стандартне відхилення; BMI, індекс маси тіла.

ФІГ. 40. Відмінність від плацебо за зміною середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня протягом місяців 1-3 згідно з підгрупою, виділеною на початковому рівні, в клінічному випробуванні на людях у пацієнтів з хронічною мігренню. На графіку точка даних відноситься до середнього значення, а лінія показує 95 % довірчий інтервал (CI) зміни щодо плацебо для групи лікування 100 мг (верхня лінія) або 300 мг (нижня лінія) для кожної підгрупи, позначеної зліва.

ФІГ. 41. Відмінність від плацебо за зміною середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня протягом місяців 1-3 згідно з підгрупою, виділеною на початковому рівні, в клінічному випробуванні на людях у пацієнтів з епізодичною мігренню. Позначення на графіку, як для ФІГ. 40.

ФІГ. 42. Зміна середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня на всьому протязі інтервалу прийому 2 доз у пацієнтів з хронічною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше 1 день на місяць. Трикутник - плацебо (n=366). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=356). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=350).

ФІГ. 43. Середнє число днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії у пацієнтів з хронічною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць. Трикутник - плацебо (n=366). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=356). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=350).

ФІГ. 44. Зміна застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня згідно з підгрупами пацієнтів з хронічною мігренню з різною початковою кількістю днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії. Суцільні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії 10 або більше днів на місяць на початковому рівні. Пунктирні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії від щонайменше 1 до менше 10

днів на місяць на початковому рівні. Трикутник - плацебо. Круг - 100 мг Ab6 на дозу. Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу.

ФІГ. 45. Зведена інформація про дні застосування лікарського препарату невідкладної терапії згідно з підгрупами пацієнтів з хронічною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної лікарської терапії на початковому рівні.

ФІГ. 46. Зміна середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня на всьому протязі інтервалу прийому 2 доз у пацієнтів з епізодичною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше 1 день на місяць. Трикутник - плацебо (n=222). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=221). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=222).

ФІГ. 47. Середнє число днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії у пацієнтів з епізодичною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць. Трикутник - плацебо (n=222). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=221). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=222).

ФІГ. 48. Зміна застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня згідно з підгрупами пацієнтів з епізодичною мігренню з різною початковою кількістю днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії. Суцільні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії 10 або більше днів на місяць на початковому рівні. Пунктирні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії від щонайменше 1 до менше 10 днів на місяць на початковому рівні. Трикутник - плацебо. Круг - 100 мг Ab6 на дозу. Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу.

ФІГ. 49. Зведена інформація про дні застосування лікарського препарату невідкладної терапії згідно з підгрупами пацієнтів з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної лікарської терапії на початковому рівні.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному документі описано застосування антитіл до CGRP для лікування головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Крім того, в даному документі показано, що антитіла до CGRP є ефективними для лікування хронічної мігрени. Було показано, що лікування характеризувалося дуже швидким проявом ефективності, при цьому купірування мігрени спостерігали в перший день після введення.

Визначення

Слід розуміти, що даний винахід не обмежується конкретними описаними методиками, протоколами, клітинними лініями, видами або родами тварин і реагентами, оскільки вони можуть варіюватися. Також слід розуміти, що термінологія, яка використовується в даному документі, призначена тільки для цілей опису конкретних варіантів здійснення і не призначена для обмеження обсягу цього винаходу, який буде обмежуватися лише доданою формулою винаходу. Використовувані в даному документі форми однини включають посилання на множину, якщо з контексту явно не випливає інше. Таким чином, наприклад, посилання на "клітину" включає безліч таких клітин, а посилання на "білок" є посиланням на один або кілька білків і їхні еквіваленти, відомі фахівцям в даній галузі, і так далі. Всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають таке ж значення, яке загальновідоме середньому фахівцю в галузі техніки, до якої належить даний винахід, якщо явно не вказано інше.

Використовуваний в даному документі термін "головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів" відноситься до головного болю, який відповідає критеріям для даного стану, визначеним у ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalgia. 2018 Jan, 38 (1):1-211). Цей термін включає підтипи головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, визначені в ICHD-3, такі як головний біль при надмірному застосуванні триптанів, головний біль при надмірному застосуванні неопіїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїодів та т. д.

Використовуваний в даному документі термін "зниження частоти випадків мігрени" відноситься до зниження (наприклад, зазначеного відсоткового зниження, наприклад, на 50 %) ймовірності того, що пацієнт буде відчувати мігрень в зазначений період, такий як період у 18 годин, 20 годин, 24 години, 28 годин або 30 годин, переважно період у 24 години, після введення першої дози антитіла або в перший день, наступний за днем введення антитіла (тобто в перший повний день, наступний за днем завершення введення антитіла). Слід розуміти, що даний пацієнт може відчувати або не відчувати мігрень протягом цього періоду, оскільки зниження ймовірності може спостерігатися у великій кількості пацієнтів незалежно від результату для окремого пацієнта.

Використовуваний в даному документі термін "хронічна мігрень" відноситься до стану, при якому у пацієнта спостерігається в середньому щонайменше 15 днів з мігренню і/або головним болем на місяць. Термін "епізодична мігрень" відноситься до стану, при якому у пацієнта спостерігається в середньому менше 15 днів з головним болем і/або мігренню на місяць.

Використовуваний в даному документі термін "діагностована хронічна мігрень" відноситься до

пацієнта, що відповідає клінічним критеріям хронічної мігрені, незалежно від того, був чи не був поставлений формальний діагноз цьому пацієнту.

Використовуваний в даному документі термін "внутрішньовенне введення" відноситься до способу введення, при якому речовину, наприклад антитіло, вводять безпосередньо в кровотік даного пацієнта, найчастіше у венозний кровотік. Речовина може вводиться в рідкому середовищі-носії, такому як водний розчин, наприклад фізіологічний розчин. Речовина може вводиться в одному складі або в декількох складах за умови, що введення завершується за короткий період часу (наприклад, в межах 1 дня, переважно в межах 12 годин, переважніше в межах 6 годин і найпереважніше в межах 1-2 годин).

Використовуваний в даному документі термін "початкова кількість днів з мігренню" відноситься до кількості днів з мігренню, що спостерігаються у пацієнта в певний період часу, наприклад, до лікування. Наприклад, початкову кількість днів з мігренню може бути визначено за період в один місяць або більше, наприклад, шляхом щоденного запису того, чи мала місце мігрень, чи ні.

Використовуваний в даному документі термін "днів з мігренню на місяць" відноситься до кількості днів на місяць, в які пацієнт відчував мігрень, тобто в будь-який час протягом цього дня у пацієнта проявляються симптоми, які відповідають клінічним визначенням мігрені. Кількість днів з мігренню на місяць можна визначити шляхом щоденного запису того, чи мала місце мігрень чи ні.

Використовуваний в даному документі термін "днів з головним болем на місяць" відноситься до кількості днів на місяць, в які пацієнт відчував головний біль, тобто в будь-який час протягом цього дня у пацієнта проявляються симптоми, які відповідають клінічному визначенню головного болю. Кількість днів з головним болем на місяць можна визначити шляхом щоденного запису того, чи мав місце головний біль чи ні.

Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP). Використовуваний в даному документі CGRP охоплює не тільки наступні амінокислотні послідовності CGRP-альфа *Homo sapiens* і CGRP-бета *Homo sapiens*, доступні від компаній American Peptides (Саннвейл, Каліфорнія, США) і Bachem (Торранс, Каліфорнія, США):

CGRP-альфа: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 561), де кінцевий фенілаланін є амідованим;

CGRP-бета: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKS NFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 562), де кінцевий фенілаланін є амідованим; але також й будь-які мембранозв'язані форми амінокислотних послідовностей цих CGRP, а також мутанти (мутеїни), сплайс-варіанти, ізоформи, ортологи, гомологи та варіанти цієї послідовності.

Вектор експресії. Ці ДНК-вектори містять елементи, які полегшують дії, спрямовані на експресію чужорідного білка в межах цільової клітини-хазяїна, наприклад, клітини дріжджів або ссавців, такої як клітини *Pichia pastoris* або CHO. З метою зручності, дії з послідовностями і отримання ДНК для трансформації спочатку проводять в бактеріальному хазяїні, наприклад *E. coli*, і зазвичай вектори будуть включати послідовності для полегшення таких дій, в тому числі бактеріальну точку початку реплікації і відповідний маркер бактеріальної селекції. Маркери селекції кодують білки, необхідні для виживання або зростання трансформованих клітин-хазяїнів, вирощуваних в селективному середовищі для культивування. Клітини-хазяїни, які не трансформовані вектором, що містить ген селекції, не будуть виживати в середовищі для культивування. Типові гени селекції кодують білки, які (а) надають стійкості до антибіотиків або інших токсинів, (b) доповнюють ауксотрофні дефіцити або (c) постачають необхідні поживні речовини, недоступні в складних середовищах. Ілюстративні вектори і способи трансформації дріжджів описані, наприклад, в Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). *Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual*. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Вектори експресії для застосування в клітинах дріжджів або ссавців зазвичай будуть додатково включати послідовності, специфічні для дріжджів або ссавців, в тому числі селективний ауксотрофний маркер або маркер лікарського засобу для ідентифікації трансформованих штамів дріжджів або трансформованих клітин ссавців. Маркер лікарського засобу можна додатково використовувати для збільшення числа копій вектора в клітині-хазяїні.

Кодуюча послідовність для поліпептиду, що представляє інтерес, функціонально зв'язана з регуляторними послідовностями транскрипції і трансляції, які забезпечують експресію поліпептиду в клітинах-хазяїнах, наприклад, в клітинах *Pichia pastoris* або CHO. Ці компоненти вектора можуть включати, без обмеження, один або кілька з наступного: енхансерний елемент, промотор і послідовність термінації транскрипції. Також можуть бути включені послідовності для забезпечення секреції поліпептиду, наприклад, сигнальна послідовність і т. п. Точка початку реплікації дріжджів або ссавців є не обов'язковою, оскільки вектори експресії часто інтегруються в геном клітини-хазяїна. В одному варіанті здійснення даного винаходу поліпептид, що представляє інтерес, функціонально зв'язаний або злитий з послідовностями, що забезпечують оптимізовану секрецію поліпептиду з диплоїдних клітин дріжджів.

Нуклеїнові кислоти є "функціонально зв'язаними", коли знаходяться у функціональному зв'язку з

іншою послідовністю нуклеїнової кислоти. Наприклад, ДНК сигнальної послідовності функціонально зв'язана з ДНК поліпептиду, якщо вона експресується у вигляді білка-попередника, який бере участь в секреції поліпептиду; промотор або енхансер функціонально зв'язані з кодуючою послідовністю, якщо вони впливають на транскрипцію послідовності. Зазвичай термін "функціонально зв'язаний" означає, що зв'язані послідовності ДНК є суміжними, а в разі секреторної лідерної послідовності є суміжними і знаходяться в межах рамки зчитування. Однак енхансери не обов'язково повинні бути суміжними. Зв'язування здійснюють шляхом лігування в підхожі сайти рестрикції або, як альтернатива, за допомогою методу ПЛР/рекомбінації, відомого фахівцям в даній галузі техніки (Gateway[®]Technology; Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія, США). Якщо такі сайти не існують, використовують синтетичні олігонуклеотидні адаптери або лінкери відповідно до загальноприйнятої практики.

Промотори являють собою нетрансльовані послідовності, розташовані ліворуч (в напрямку 5'-кінця) відносно стартового кодону структурного гена (зазвичай в межах приблизно 100-1000 п. о.), які контролюють транскрипцію і трансляцію конкретних послідовностей нуклеїнових кислот, з якими вони функціонально пов'язані. Такі промотори діляться на кілька класів: промотори, що індукуються, конститутивні промотори і промотори, що репресуються (які підвищують рівні транскрипції у відповідь на відсутність репресора). Промотори, що індукуються, можуть ініціювати підвищення рівнів транскрипції ДНК, що знаходиться під їх контролем, у відповідь на деякі зміни умов культивування, наприклад, присутність або відсутність поживної речовини або зміну температури.

Промоторний фрагмент також може служити сайтом для гомологічної рекомбінації і інтеграції вектора експресії в той же сайт в геномі хазяїна; як альтернатива як сайт для гомологічної рекомбінації використовується селективний маркер. Приклади відповідних промоторів з *Pichia* включають AOX1 і промотор (Cregg et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:1316-1323); промотор ICL1 (Menendez et al. (2003) *Yeast* 20(13):1097-108)); промотор гена гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAP) (Waterham et al. (1997) *Gene* 186(1):37-44) і промотор FLD1 (Shen et al. (1998) *Gene* 216(1):93102). Промотор GAP являє собою сильний конститутивний промотор, а промотори AOX і FLD1 є індуктивними.

Інші дріжджові промотори включають промотори ADH1, гена алкогольдегідрогенази II, GAL4, PHO3, PHO5, Рук і химерні промотори, отримані з них. Крім того, в цьому винаході можуть використовуватися відмінні від дріжджових промотори, такі як промотори генів ссавців, комах, рослин, рептилій, амфібій, вірусів і птахів. Найчастіше промотор включатиме промотор для клітин ссавців (потенційно ендогенний відносно генів, що експресуються) або включатиме дріжджовий або вірусний промотор, який забезпечує ефективну транскрипцію в дріжджових системах.

Приклади промоторів для клітин ссавців включають, серед іншого, промотори, отримані з цитомегаловірусу (CMV), промотори, отримані з гена 3-актину курки (CBM), промотори, отримані з гена аденоматозного поліпозу кишечника (APC), промотори гена рецептора 5, сполученого з G-білком, що містить багаті лейцином повтори (LGR5), промотори CAG, промотор гена бета-актину, промотор гена фактора елонгації-1 (EF1), промотор гена 1 білка відповіді на початкових стадіях росту (EGR-1), промотор гена еукаріотичного фактора ініціації 4A (EIF4A1), ранній промотор вірусу мавп 40 (SV40), вірус пухлини молочної залози миші (MMTV), промотор довгого кінцевого повтору (LTR) вірусу імунodefіциту людини (HIV), промотор MoMuLV, промотор вірусу лейкемії птахів, негайно-ранній промотор вірусу Епштейна-Барр, промотор вірусу саркоми Рауса, а також промотори генів людини, такі як, без обмеження, промотор гена актину, промотор гена міозину, промотор гена гемоглобіну і промотор гена креатинкінази. Також можна використовувати комбінації двох або більше з вищезазначених промоторів. Крім того, можна використовувати промотори, що індукуються. Застосування промотору, що індукується, забезпечує молекулярний перемикач, здатний включати експресію полінуклеотидної послідовності, з якою він функціонально пов'язаний, коли така експресія потрібна, або відключати експресію, коли експресія не потрібна. Приклади промоторів, що індукуються, включають, без обмеження, промотор гена металотіонеїну, промотор гена глюкокортикоїдного рецептора, промотор гена прогестеронового рецептора і промотор, що індукується тетрацикліном.

Поліпептиди, що представляють інтерес, можуть продукуватися рекомбінантним шляхом не тільки безпосередньо, але також як поліпептид, злитий з гетерологічним поліпептидом, наприклад, сигнальною послідовністю або іншим поліпептидом, які мають специфічний сайт розщеплення на N-кінці зрілого білка або поліпептиду. Взагалі сигнальна послідовність може бути компонентом вектора або вона може бути частиною кодуючої послідовності для поліпептиду, яка вставлена в вектор. Вибрана гетерологічна сигнальна послідовність переважно являє собою послідовність, яка розпізнається і зазнає процесингу в ході одного із стандартних шляхів, доступних в межах клітини-хазяїна. Пре-просигнальна послідовність альфа-фактора *S. cerevisiae* довела свою ефективність при секреції різних рекомбінантних білків з *P. pastoris*. Інші сигнальні послідовності дріжджів включають сигнальну послідовність альфа-фактора кон'югації, сигнальну послідовність інвертази і сигнальні послідовності, отримані з інших секретовних поліпептидів дріжджів. Крім того, ці послідовності сигнальних пептидів можуть бути сконструйовані для забезпечення підвищеної секреції в системах

експресії на основі дріжджів. Сигнали секреції для застосування в клітинах ссавців, а також в клітинах дріжджів включають сигнальні послідовності ссавців, які можуть бути гетерологічними відносно білка, що підлягає секреції, або можуть бути нативною послідовністю для білка, що підлягає секреції. Сигнальні послідовності включають препептидні послідовності і в деяких випадках можуть включати пропептидні послідовності. Багато з таких сигнальних послідовностей відомі в даній галузі техніки, в тому числі сигнальні послідовності, що присутні в ланцюгах імуноглобулінів, наприклад, послідовність препротоксину K28, PHA-E, FACE, MCP-1 людини, сигнальні послідовності сироваткового альбуміну людини, важкого ланцюга Ig людини, легкого ланцюга Ig людини і т. п. Наприклад, див. Hashimoto et. al. *Protein Eng* 11(2) 75 (1998); і Kobayashi et. al. *Therapeutic Apheresis* 2(4) 257 (1998).

Транскрипцію можна підвищити шляхом вбудовування у вектор послідовності транскрипційного активатора. Ці активатори являють собою елементи ДНК, що діють в цис-положенні, розміром зазвичай приблизно 10-300 п. о., які впливають на промотор для підвищення його транскрипції. Енхансери транскрипції відносно незалежні від орієнтації і положення, вони присутні в напрямку 5'- і 3'-кінця відносно одиниці транскрипції, в межах інтрона, а також в межах самої кодуєчої послідовності. Енхансер можна сплайсувати у вектор експресії в положенні в напрямку 5'- або 3'-кінця від кодуєчої послідовності, але переважно він розташований в сайті в напрямку 5'-кінця від промотору.

Вектори експресії, що використовуються в еукаріотичних клітинах-хазяїнах, також можуть включати послідовності, необхідні для припинення транскрипції і для стабілізації мРНК. Такі послідовності зазвичай розташовуються від 3'-кінця до кодону термінації трансляції в нетрансльовних ділянках еукаріотичних або вірусних ДНК або кДНК. Ці ділянки містять нуклеотидні сегменти, що транскрибуються як поліаденіловані фрагменти в нетрансльовній частині мРНК.

Для конструювання підходящих векторів, що містять один або декілька з перелічених вище компонентів, використовують стандартні методики лігування або способи на основі ПЛР/рекомбінації. Виділені плазмиди або фрагменти ДНК розщеплюють, адаптують і повторно лігують у формі, необхідній для отримання необхідних плазмід, або за допомогою способів рекомбінації. Щоб провести аналіз для підтвердження правильності послідовностей в сконструйованих плазмідах для трансформації клітин-хазяїнів, використовують суміші для лігування і, за необхідності, успішних трансформантів відбирають за стійкістю до антибіотиків (наприклад, ампіциліну або зеоцину). Плазмиди отримують з трансформантів, аналізують за допомогою розщеплення рестрикційною ендонуклеазою і/або секвенують.

Як альтернативу рестрикції і лігуванню фрагментів для вставки послідовностей ДНК в вектор можна використовувати способи рекомбінації на основі att-сайтів і ферментів рекомбінації. Такі способи описані, наприклад, в Landy (1989) *Ann. Rev. Biochem.* 58: 913-949; і відомі фахівцям в даній галузі техніки. В таких способах використовують міжмолекулярну рекомбінацію ДНК, яка опосередковується сумішшю рекомбінаційних білків, кодованих фагом лямбда і *E. coli*. Рекомбінація відбувається між специфічними сайтами приєднання (att) на взаємодіючих молекулах ДНК. Опис att-сайтів див. у Weisberg and Landy (1983) *Site-Specific Recombination in Phage Lambda*, в *Lambda II*, Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press), pp. 211-250. Сегменти ДНК, що фланкують сайти рекомбінації, замінюються, внаслідок чого після рекомбінації att-сайти являють собою гібридні послідовності, що складаються з послідовностей, наданих кожним батьківським вектором. Рекомбінація може відбуватися між молекулами ДНК будь-якої топології.

Att-сайти можуть бути введені в послідовність, що представляє інтерес, шляхом лігування послідовності, що представляє інтерес, у відповідний вектор; отримання продукту ПЛР, що містить att B-сайти завдяки застосуванню специфічних праймерів; створення бібліотеки кДНК, клонованої у відповідний вектор, що містить att-сайти; і т. п.

Використовуваний в даному документі термін "укладка" відноситься до тривимірної структури поліпептидів і білків, де взаємодії між амінокислотними залишками служать для стабілізації структури. Правильне укладання, як правило, являє собою упаковку поліпептиду, яка призводить до оптимальної біологічної активності, і в разі антитіл його можна успішно контролювати за допомогою аналізів на активність, наприклад, зв'язування антигену.

Хазяїна, в якому відбувається експресія, можна піддавати додатковій модифікації шляхом введення послідовностей, що кодуєть один або кілька ферментів, які покращують укладку і утворення дисульфідних зв'язків, тобто фолдаз, шаперонів і т. п. Такі послідовності можуть експресуватися в дріжджових клітині-хазяїні конститутивно або індуктивно з використанням векторів, маркерів і т. д., відомих в даній галузі техніки. Переважно послідовності, включаючи елементи для регуляції транскрипції, достатні для потрібного характеру експресії, стабільно інтегрують в геном дріжджів завдяки методам націлювання.

Наприклад, еукаріотична PDI є не тільки ефективним каталізатором окиснення цистеїну білків і ізомеризації дисульфідного зв'язку, але також виявляє шаперонну активність. Спільна експресія з PDI може сприяти продукуванню активних білків з декількома дисульфідними зв'язками. Також представляє інтерес експресія BIP (білка, що зв'язує важкий ланцюг імуноглобуліну); циклофіліну і т. п.

В одному варіанті здійснення даного винаходу кожен з гаплоїдних батьківських штамів експресує окремий фермент, що здійснює укладання, наприклад, один штам може експресувати BIP, а інший штам може експресувати PDI або їх комбінації.

Терміни "потрібний білок" або "потрібне антитіло" використовуються як взаємозамінні і зазвичай відносяться до батьківського антитіла, специфічного відносно мішені, тобто CGRP, або до химерного, або гуманізованого антитіла, або їх зв'язувальної частини, отриманої з них, як описано в даному документі. Мається на увазі, що термін "антитіло" включає будь-яку молекулярну структуру, що включає поліпептидний ланцюг, специфічної форми, яка відповідає епітопу і розпізнає його, при цьому одна або кілька взаємодій з нековалентним характером зв'язування стабілізують комплекс між молекулярною структурою і епітопом. Архетипічна молекула антитіла являє собою імуноглобулін, і всі типи імуноглобулінів, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD і т. д., з усіх джерел, наприклад людини, гризуна, кролика, корови, вівці, свині, собаки, інших ссавців, курки, інших птахів і т. д., вважаються "антитілами". Переважним джерелом продукування антитіл, які можна застосувати як початковий матеріал відповідно до даного винаходу, є кролики. Були описані численні кодуючі послідовності для антитіл; та інші послідовності можуть бути отримані за способами, добре відомими в даній галузі техніки. Їх приклади включають химерні антитіла, людські антитіла і антитіла інших ссавців, відмінних від людини, гуманізовані антитіла, одноланцюгові антитіла (такі як scFv), "верблюжі" антитіла, нанотіла, IgNAR (одноланцюгові антитіла, отримані від акул), малі модульні імунофармацевтичні засоби (SMIP) і фрагменти антитіл, такі як Fab, Fab', F(ab')₂ і т. п. Див. Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov; 14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9; 374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug; 38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3; 363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19.

Наприклад, антитіла або антигензв'язувальні фрагменти можна отримати за допомогою генної інженерії. У цій методиці, як і в інших способах, антитілопродукувальні клітини сенсibiliзують під дією необхідного антигену або імуногена. Матричну РНК, виділену з антитілопродукувальних клітин, використовують як матрицю для отримання кДНК із застосуванням ПЛР-ампліфікації. Бібліотеку векторів, кожен з яких містить один ген важкого ланцюга і один ген легкого ланцюга, що зберігають початкову антигенну специфічність, отримують шляхом вставки відповідних ділянок ампліфікованої кДНК імуноглобуліну у вектори експресії. Комбінаторну бібліотеку конструюють шляхом комбінування бібліотеки генів важкого ланцюга з бібліотекою генів легкого ланцюга. Це призводить до створення бібліотеки клонів, які спільно експресують важкий і легкий ланцюг (що нагадують Fab-фрагмент або антигензв'язувальний фрагмент молекули антитіла). Вектори, що несуть ці гени, спільно трансфекують в клітину-хазяїна. Коли в трансфікованому хазяїні індукується генний синтез антитіла, білки важкого і легкого ланцюгів піддаються самозборці з утворенням активних антитіл, які можна виявити шляхом скринінгу за допомогою антигену або імуногена.

Послідовності, які кодують антитіло і представляють інтерес, включають послідовності, кодовані нативними послідовностями, а також нуклеїнові кислоти, які через вирожденість генетичного коду не ідентичні за послідовністю розкритим нуклеїновим кислотам і їх варіантам. Варіанти поліпептидів можуть включати амінокислотні (aa) заміни, додавання або делеції. Амінокислотні заміни можуть бути консервативними амінокислотними замінами або замінами для видалення несуттєвих амінокислот, як наприклад, для зміни сайту глікозилювання або для зведення до мінімуму неправильного укладання шляхом заміни або делеції одного або декількох цистеїнових залишків, які не є необхідними для функції. Варіанти можуть бути розроблені таким чином, щоб конкретна ділянка білка (наприклад, функціональний домен, каталітичні амінокислотні залишки і т. д.) зберегли біологічну активність або володіли посиленою біологічною активністю. Варіанти також включають фрагменти поліпептидів, розкритих в даному документі, зокрема біологічно активні фрагменти і/або фрагменти, що відповідають функціональним доменам. Відомі методи здійснення мутагенезу клонованих генів *in vitro*. До об'єктів цього винаходу також включені поліпептиди, які були модифіковані з використанням звичайних методик молекулярної біології, щоб поліпшити їх стійкість до протеолітичної деградації, або оптимізувати властивості розчинності, або зробити їх більш придатними як терапевтичний засіб.

Химерні антитіла можуть бути отримані за рекомбінантними методами шляхом об'єднання варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів (V_L і V_H), отриманих з антитілопродукуючих клітин одного виду, з константними ділянками легкого і важкого ланцюгів від іншого виду. Як правило, в химерних антитілах використовують варіабельні ділянки гризунів або кроликів і константні ділянки людини, щоб отримати антитіло з переважно людськими доменами. Отримання таких химерних антитіл добре відомо в даній галузі техніки і може бути досягнуто стандартними засобами (як описано, наприклад, в патенті США № 5624659, включеному в даний документ у повному обсязі шляхом

посилання). Також передбачається, що людські константні ділянки химерних антитіл даного винаходу можуть бути вибрані з константних ділянок IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4.

Гуманізовані антитіла конструюють так, щоб вони містили ще більше імуноглобулінових доменів, подібних людським, і включали ділянки, що визначають комплементарність антитіла, тільки тваринного походження. Це досягається шляхом ретельного вивчення послідовності гіперваріабельних петель варіабельних ділянок моноклонального антитіла і підгонки їх до структури ланцюгів людського антитіла. Незважаючи на зовнішню складність, на практиці цей процес простий. Див., наприклад, патент США № 6187287, повністю включений в даний документ шляхом посилання.

На додаток до цілих імуноглобулінів (або їх рекомбінантних аналогів) можна синтезувати фрагменти імуноглобулінів, що містять сайт зв'язування епітопу (наприклад, Fab', F(ab')₂ або інші фрагменти). "Фрагмент" або мінімальні імуноглобуліни можуть бути розроблені з використанням методик отримання рекомбінантних імуноглобулінів. Наприклад, імуноглобуліни "Fv" для застосування в цьому винаході можна отримати шляхом синтезу злитих варіабельної ділянки легкого ланцюга і варіабельної ділянки важкого ланцюга. Також представляють інтерес комбінації антитіл, наприклад, діатіла, які володіють двома Fv з різними специфічностями. В іншому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти імуноглобулінів охоплюють SMIP (низькомолекулярні імунофармацевтичні засоби), "верблюжі" антитіла, нанотіла і IgNAR.

Імуноглобуліни і їх фрагменти можна модифікувати посттрансляційно, наприклад, для додавання ефекторних фрагментів, таких як хімічні лінкери, детектовних фрагментів, таких як флуоресцентні барвники, ферменти, токсини, субстрати, біоломінесцентні матеріали, радіоактивні матеріали, хемілюмінесцентні фрагменти і т. п., або специфічних зв'язувальних фрагментів, таких як стрептавідин, авідин або біотин і т. п., що можна використовувати в способах і композиціях даного винаходу. Приклади додаткових ефекторних молекул наведені нижче.

Полінуклеотидна послідовність "відповідає" поліпептидній послідовності, якщо трансляція полінуклеотидної послідовності відповідно до генетичних кодів дає поліпептидну послідовність (тобто полінуклеотидна послідовність "кодує" поліпептидну послідовність), одна полінуклеотидна послідовність "відповідає" іншій полінуклеотидній послідовності, якщо дві послідовності кодують одну і ту ж поліпептидну послідовність.

"Гетерологічна" ділянка або домен ДНК-конструкції являє собою ідентифікований сегмент ДНК в межах великої молекули ДНК, який не зустрічається в асоціації з більшою молекулою в природі. Таким чином, коли гетерологічна ділянка кодує ген ссавця, тоді ген зазвичай буде фланкований ДНК, яка не фланкує геномну ДНК ссавця в геномі початкового організму. Іншим прикладом гетерологічної ділянки є конструкція, в якій сама кодувальна послідовність не зустрічається в природі (наприклад, кДНК, у якій геномна кодувальна послідовність містить інтрони, або синтетичні послідовності з кодонами, відмінними від нативного гена). Алейні варіанти або мутаційні події, що зустрічаються в природі, не призводять до виникнення гетерологічної ділянки ДНК, визначеної в даному документі.

"Кодувальна послідовність" являє собою послідовність кодонів в рамці зчитування, яка (з точки зору генетичного коду) відповідає послідовності білка або пептиду або кодує її. Дві кодувальні послідовності відповідають одна одній, якщо послідовності або їх комплементарні послідовності кодують однакові амінокислотні послідовності. Кодувальну послідовність в асоціації з відповідними регуляторними послідовностями можна транскрибувати і транслювати в поліпептид. Сигнал поліаденілування і послідовність термінації транскрипції зазвичай будуть розташовані в напрямку 3'-кінця від кодувальної послідовності. "Промоторна послідовність" являє собою регуляторну ділянку ДНК, здатну зв'язувати РНК-полімераза в клітині і ініціювати транскрипцію кодувальної послідовності, розташованої праворуч (в напрямку 3'-кінця). Промоторні послідовності, як правило, містять додаткові сайти для зв'язування регуляторних молекул (наприклад, факторів транскрипції), які впливають на транскрипцію кодувальної послідовності. Кодувальна послідовність знаходиться "під керуванням" промоторної послідовності або "функціонально пов'язана" з промотором, коли РНК-полімераза зв'язує промоторну послідовність в клітині і транскрибує кодувальну послідовність в мРНК, яка потім, в свою чергу, транслюється в білок, який кодується даною кодувальною послідовністю.

Вектори використовують для введення чужорідної речовини, такої як ДНК, РНК або білок, в організм або клітину-хазяїна. Типові вектори включають рекомбінантні віруси (для полінуклеотидів) і ліпосоми (для поліпептидів). "ДНК-вектор" являє собою реплікон, такий як плазміда, фаг або косміда, до якого може бути приєднаний інший полінуклеотидний сегмент так, щоб привести до реплікації приєданого сегмента. "Вектор експресії" являє собою ДНК-вектор, що містить регуляторні послідовності, які будуть керувати синтезом поліпептиду у відповідній клітині-хазяїні. Зазвичай це означає промотор, що зв'язує РНК-полімераза і ініціює транскрипцію мРНК, а також сайти зв'язування рибосом і сигнали ініціації для безпосередньої трансляції мРНК в поліпептид(-и). Вбудовування полінуклеотидної послідовності у вектор експресії, в належний сайт і в правильну рамку зчитування з подальшою трансформацією підхожої клітини-хазяїна вектором уможливорює продукування поліпептиду, кодованого зазначеною полінуклеотидною послідовністю.

"Ампліфікація" полінуклеотидних послідовностей являє собою отримання множинних копій

конкретної послідовності нуклеїнової кислоти *in vitro*. Ампліфікована послідовність зазвичай має форму ДНК. Різні методики проведення такої ампліфікації описані в оглядовій статті Van Brunt (1990, *Bio/Technol.*, 8(4):291-294). Полімеразна ланцюгова реакція, або ПЛР, є прототипом ампліфікації нуклеїнових кислот, і в даному документі застосування ПЛР слід розглядати як ілюстрацію інших підходящих методів ампліфікації.

Загальна структура антитіл у хребетних тепер добре вивчена (Edelman, G. M., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 190: 5 (1971)). Антитіла складаються з двох ідентичних поліпептидних легких ланцюгів з молекулярною масою приблизно 23000 дальтон ("легкий ланцюг") і двох ідентичних важких ланцюгів з молекулярною масою 53000-70000 ("важкий ланцюг"). Чотири ланцюги з'єднані дисульфідними зв'язками у вигляді "Y"-подібної конфігурації, де легкі ланцюги охоплюють важкі ланцюги, починаючи з гирла "Y"-подібної конфігурації. Частина у вигляді "гілок" в "Y"-подібній конфігурації позначається як Fab-ділянка; стеблова частина в "Y"-подібній конфігурації позначається як F_C-ділянка. Орієнтація амінокислотної послідовності проходить від N-термінального кінця нагорі "Y"-подібної конфігурації до C-термінального кінця внизу кожного ланцюга. N-термінальний кінець містить варіабельну ділянку із специфічністю до антигену, під дією якого сталося вироблення антитіла, і її довжина становить приблизно 100 амінокислот, при цьому у різних антитіл існують невеликі відмінності між легким і важким ланцюгом.

В кожному ланцюзі варіабельна ділянка зв'язана з константною ділянкою, яка збільшує решту довжини ланцюга і яка в межах конкретного класу антитіл не залежить від специфічності антитіла (тобто антигену під дією якого сталося вироблення антитіла). Існує п'ять відомих основних класів константних ділянок, які визначають клас молекули імуноглобуліну (IgG, IgM, IgA, IgD і IgE, що відповідають константним ділянкам важкого ланцюга γ , μ , α , δ і ϵ (гамма, мію, альфа, дельта або епсилон)). Константна ділянка або клас визначають подальшу ефекторну функцію антитіла, включаючи активацію комплементу (Kabat, E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 2nd Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)) та інші клітинні відповіді (Andrews, D. W., et al., *Clinical Immunobiology*, pp. 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., et al., *Immunology*, 48: 187 (1983)); в той час як варіабельна ділянка визначає антиген, з яким вона буде вступати в реакцію. Легкі ланцюги класифікуються як κ (каппа) або λ (лямбда). Важкий ланцюг кожного класу може бути складений з легким каппа- або лямбда-ланцюгом. Легкі і важкі ланцюги зв'язані один з одним ковалентними зв'язками, а "хвостові" частини двох важких ланцюгів зв'язані одна з одною ковалентними дисульфідними зв'язками, коли імуноглобуліни виробляються або гібридомами, або В-клітинами.

Вираз "варіабельна ділянка" або "VR" відноситься до доменів в межах кожної пари легкого і важкого ланцюгів антитіла, які безпосередньо залучені до зв'язування антитіла з антигеном. Кожен важкий ланцюг містить на одному кінці варіабельний домен (V_H), за яким слідує ряд константних доменів. Кожен легкий ланцюг містить варіабельний домен (V_L) на одному кінці і константний домен на іншому кінці; причому константний домен легкого ланцюга вирівняний з першим константним доменом важкого ланцюга, а варіабельний домен легкого ланцюга вирівняний з варіабельним доменом важкого ланцюга.

Вирази "ділянка, що визначає комплементарність", "гіперваріабельна ділянка" або "CDR" відносяться до однієї або декількох гіперваріабельних ділянок або ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), присутніх у варіабельних ділянках легкого або важкого ланцюгів антитіла (див. Kabat, E. A. et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Ці вирази включають гіперваріабельні ділянки, визначені в Kabat et al. ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., et al., US Dept. of Health and Human Services, 1983), або гіперваріабельні петлі в тривимірних структурах антитіл (Chothia and Lesk, *J Mol. Biol.* 196 901-917 (1987)). CDR в кожному ланцюзі утримуються в безпосередній близькості за рахунок каркасних ділянок і разом з CDR з іншого ланцюга беруть участь в утворенні антигензв'язувального сайту. В межах CDR є селективні амінокислоти, які були описані як ділянки, що визначають селективність, (SDR), які представляють дуже важливі контактні залишки, що використовуються CDR при взаємодії антитіло-антиген (Kashmiri, S., *Methods*, 36:25-34 (2005)). У цьому винаході, якщо на специфічні амінокислотні залишки або залишки нуклеїнової кислоти антитіла посилаються за номером, це зазвичай відноситься до їх положення в межах зазначеної амінокислотної послідовності або послідовності нуклеїнової кислоти (тобто до конкретного ідентифікатора послідовності) і/або згідно з нумерацією Kabat et al.

Вирази "каркасна ділянка" або "FR" відносяться до однієї або декількох каркасних ділянок в межах варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів антитіла (див. Kabat, E. A. et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Ці вирази включають ті ділянки амінокислотної послідовності, які розташовані між CDR в межах варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів антитіла.

"Smax" відноситься до максимальної (або пікової) концентрації, яку антитіло або інша сполука досягає в досліджуваній області (наприклад, в сироватці крові або іншому компартменті, такому як

спинномозкова рідина) після введення лікарського засобу. Наприклад, сироваткову Стах можна вимірювати в сироватці крові, наприклад, отриманої шляхом узяття зразка крові, здійснення згортання крові і відділення твердих компонентів шляхом центрифугування або за іншими способами з отриманням сироватки крові (крові, яка не містить ані клітин крові, ані факторів згортання), а потім виявлення концентрації аналіту в сироватці крові за допомогою ELISA або інших засобів, відомих в даній галузі техніки.

"AUC" відноситься до площі під кривою залежності концентрації від часу, яка виражається в одиницях мг/мл*год (або еквівалентно у мг*год/мл), якщо не вказано інше. "AUC_{0-t}" відноситься до площі під кривою залежності концентрації від часу, починаючи від часу = 0 до останньої концентрації, що піддається кількісній оцінці. "AUC_{0-inf}" відноситься до площі під кривою залежності концентрації від часу, починаючи від часу = 0, екстрапольованою до нескінченності.

"I_{max}" відноситься до максимальної фармакодинамічної відповіді, яку викликає дозування антитіла до CGRP, переважно дозування, що становить 350 мг або більше, найчастіше щонайменше 750 або 1000 мг, як порівняти з відповіддю, яку викликають нижчі дози антитіла до CGRP, наприклад, де таку відповідь можна виявити за пригніченням розширення судин після місцевого застосування капсаїцину.

Антитіла до CGRP і їх зв'язувальні фрагменти, які характеризуються специфічністю зв'язування щодо CGRP.

Цей винахід, зокрема, включає застосування специфічних антитіл до CGRP і фрагментів антитіл, позначених в даному документі як Ab1-Ab14, які містять поліпептидні послідовності CDR, VL, VH, CL, CH, ідентифіковані на ФІГ. 1A-12, або складаються з них. Поліпептиди, що входять до складу особливо переважного антитіла до CGRP, Ab6, додатково описані нижче.

Антитіло Ab6

У переважному ілюстративному варіанті здійснення даний винахід включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить послідовність, викладену нижче:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWEYQQKPKGVKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 222).

Цей винахід також включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить послідовність, викладену

нижче:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWEYQQKPKGVKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (SEQ ID NO: 221).

Цей винахід додатково включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить послідовність, викладену

нижче:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISR
DNSKTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 202).

Цей винахід також включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить послідовність, викладену

нижче:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISR
DNSKTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201).

Як альтернатива, у важкому ланцюзі Ab6 може бути відсутнім C-кінцевий лізин з SEQ ID NO: 201, тобто послідовність важкого ланцюга містить послідовність, викладену

нижче:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISR
DNSKTTVYLQMNSLR AEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 566).

У цьому винаході додатково розглядаються антитіла, що містять одну або кілька поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, які відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельним ділянкам) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221,

та/або одну або кілька поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, які відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельним ділянкам) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, або комбінації цих поліпептидних послідовностей. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла даного винаходу або їх фрагменти містять або, як альтернатива, складаються з комбінацій однієї або декількох CDR, послідовностей варіабельної ділянки важкого і варіабельної ділянки легкого ланцюгів і послідовностей важкого і легкого ланцюгів, викладених вище, включаючи всі з них.

У цьому винаході також розглядаються фрагменти антитіла, які характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP. В одному варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіл даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з поліпептидної послідовності під SEQ ID NO: 222 або SEQ ID NO: 221. В іншому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіл даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з поліпептидної послідовності під SEQ ID NO: 202 або SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з однієї або декількох поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, які відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельним ділянкам) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з однієї або декількох поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, які відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельним ділянкам) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У цьому винаході також розглядаються фрагменти антитіл, які включають один або кілька фрагментів антитіл, описаних в даному документі. В одному варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіл, які характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з одного, двох, трьох або більше, включаючи всі з наступних фрагментів антитіла: варіабельна ділянка легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222; варіабельна ділянка важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202; ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228) варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208) варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

В особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу гуманізоване антитіло до CGRP являє собою Ab6, що містить або, як альтернатива, складається з SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566 і що характеризується щонайменше однією з біологічних активностей, викладених в даному документі.

У додатковому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіл містять або, як альтернатива, складаються з Fab (антигензв'язувальний фрагмент)-фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP. Що стосується антитіла Ab6, Fab-фрагмент включає послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. Цей варіант здійснення даного винаходу додатково передбачає додавання, делеції і варіанти SEQ ID NO: 222 і/або SEQ ID NO: 202 в зазначеному Fab при збереженні специфічності зв'язування стосовно CGRP.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюгів людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіл за вибором може бути включено до складу, як розкрито в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8.

В одному варіанті здійснення винаходу, описаному в даному документі (нижче), Fab-фрагменти можуть бути отримані шляхом ферментативного розщеплення (наприклад, папаїном) Ab6. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, такі як Ab6 або їх Fab-фрагменти, можуть бути отримані шляхом експресії в клітинах ссавців, таких як клітини CHO, NSO або HEK 293, в системах на основі клітин грибків, комах або мікроорганізмів, таких як клітини дріжджів (наприклад, диплоїдних дріжджів, таких як диплоїдні *Pichia* та інші штами дріжджів). Відповідні види *Pichia* включають, без обмеження, *Pichia pastoris*.

В іншому варіанті здійснення фрагменти антитіл можуть бути присутніми в одній або декількох з наступних необмежувальних форм: антитіла в формі Fab, Fab', F(ab')₂, Fv і одноланцюгового Fv. У переважному варіанті здійснення антитіла до CGRP, описані в даному документі, додатково містять послідовність константної ділянки легкого каппа-ланцюга, що містить послідовність, викладену нижче:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLS
TLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 563).

В іншому переважному варіанті здійснення антитіла до CGRP, описані в даному документі, додатково містять поліпептидну послідовність константної ділянки важкого гамма-1-ланцюга, що містить послідовність, викладену нижче, або таку ж послідовність, але без карбоксикінцевого залишку лізину (SEQ ID NO: 564 і SEQ ID NO: 565, відповідно):

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO: 564),

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO: 565).

Для ясності передбачається, що будь-яке антитіло, розкрите в даному документі, включає будь-який варіант розкритих послідовностей варіантів константної ділянки, наприклад, Ab6 може містити константну ділянку під SEQ ID NO: 564, що містить C-кінцевий лизин, або може містити константну ділянку під SEQ ID NO: 565 без C-кінцевого лізину. Таким чином, кожне розкриття в даному документі важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 також включає варіант, в якому відсутній її C-кінцевий залишок лізину, тобто, який має послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга Ab6 (SEQ ID NO: 202) і послідовність константної ділянки під SEQ ID NO: 565. Наприклад, послідовність, що кодує антитіло, що містить C-кінцевий лизин в важкому ланцюзі, при експресії в клітинних лініях, таких як клітини CHO, може призводити до продукування антитіла без зазначеного C-кінцевого лізину внаслідок протеолізу або суміші важких ланцюгів, що містять вказаний C-кінцевий лизин або без нього.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядається застосування виділеного антитіла до CGRP, що містить поліпептидну послідовність V_N, вибрану з: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 482, або SEQ ID NO: 522, або їх варіантів; і що додатково містить поліпептидну послідовність V_L, вибрану з: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 502, або SEQ ID NO: 542, або їх варіантів, де один або кілька каркасних залишків (FR-залишків) в зазначеному поліпептиді V_N або V_L були замінені іншим амінокислотним залишком, що призводить до антитіла до CGRP, яке специфічно зв'язує CGRP. В даному винаході розглядаються гуманізовані і химерні форми цих антитіл. Химерні антитіла можуть включати Fc, що походить від константних ділянок IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіла або поліпептиди V_N або V_L походять від або зібрані з однієї або декількох популяцій В-клітин кролика до початку процесу гуманізації, зазначеного в даному документі.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP і їх фрагменти не характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP-R. У додатковому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP і їх фрагменти пригнічують зв'язування CGRP з CGRP-R. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP і їх фрагменти пригнічують зв'язування CGRP з CGRP-R і/або його додатковими білками і/або мультимерами і/або протидіють його біологічним

ефектам.

Як зазначено в даному документі, антитіла та їх фрагменти можна модифікувати посттрансляційно для додавання ефекторних фрагментів, таких як хімічні лінкери, детектовних фрагментів, таких як, наприклад, флуоресцентні барвники, ферменти, субстрати, біolumінесцентні матеріали, радіоактивні матеріали та хемілюмінесцентні фрагменти, або функціональних фрагментів, таких як, наприклад, стрептавідин, авідин, біотин, цитотоксин, цитотоксичний засіб і радіоактивні матеріали.

Антитіла або їх фрагменти також можна модифікувати хімічним шляхом для забезпечення додаткових переваг, таких як підвищена розчинність, стабільність і час циркуляції (період напіввиведення *in vivo*) поліпептиду або знижена імуногенність (див. патент США № 4179337). Хімічні фрагменти для дериватизації можна вибрати з водорозчинних полімерів, таких як поліетиленгліколь, співполімери етиленгліколю/пропіленгліколю, карбоксиметилцелюлоза, декстран, полівініловий спирт і т. п. Антитіла і їх фрагменти можуть бути модифіковані у випадкових положеннях в межах молекули або в заздалегідь визначених положеннях в межах молекули і можуть включати один, два, три або більше приєднаних хімічних фрагментів.

Полімер може мати будь-яку молекулярну масу і може бути розгалуженим або нерозгалуженим. У разі поліетиленгліколю переважна молекулярна маса становить від приблизно 1 кДа до приблизно 100 кДа (термін "приблизно" вказує на те, що в препаратах поліетиленгліколю деякі молекули будуть важити більше, а деякі менше, ніж заявлена молекулярна маса) для простоти використання і виробництва. Можна використовувати інші розміри, в залежності від потрібного терапевтичного профілю (наприклад, тривалості потрібного уповільненого вивільнення, ефектів стосовно біологічної активності, якщо такі є, простоти використання, ступеня антигенності або її відсутності та іншого відомого впливу поліетиленгліколю на терапевтичний білок або аналог). Наприклад, поліетиленгліколь може мати середню молекулярну масу приблизно у 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000, 10500, 11000, 11500, 12000, 12500, 13000, 13500, 14000, 14500, 15000, 15500, 16000, 16500, 17000, 17500, 18000, 18500, 19000, 19500, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 50000, 55000, 60000, 65000, 70000, 75000, 80000, 85000, 90000, 95000 або 100000 кДа. Розгалужені поліетиленгліколи описані, наприклад, в патенті США № 5643575; Morpurgo et al., *Appl. Biochem. Biotechnol.* 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., *Nucleosides Nucleotides* 18:2745-2750 (1999); і Caliceti et al., *Bioconj. Chem.* 10:638-646 (1999), розкриття кожного з яких включено в даний документ шляхом посилання.

Існує цілий ряд способів приєднання, доступних фахівцям в даній галузі техніки, див., наприклад, EP 0401384, включений в даний документ шляхом посилання (сполучання PEG з G-CSF), див., також, Malik et al., *Exp. Nematol.* 20:1028-1035 (1992) (де повідомляється про пегілування GM-CSF з використанням трезилхлориду). Наприклад, поліетиленгліколь можна ковалентно зв'язувати з амінокислотними залишками через реакційноздатну групу, таку як вільна аміногрупа або карбоксильна група. Реакційноздатні групи являють собою групи, з якими може зв'язуватися молекула активованого поліетиленгліколю. Амінокислотні залишки з вільною аміногрупою можуть включати залишки лізину і N-кінцеві амінокислотні залишки; залишки з вільною карбоксильною групою можуть включати залишки аспарагінової кислоти, залишки глутамінової кислоти і C-кінцевий амінокислотний залишок. Сульфгідрильні групи також можна використовувати як реакційноздатні групи для приєднання молекул поліетиленгліколю. Для терапевтичних цілей переважним є приєднання до аміногрупи, таке як приєднання до N-кінця або групи лізину.

Як передбачалося вище, поліетиленгліколь може приєднуватися до білків шляхом зв'язку з будь-яким з цілого ряду амінокислотних залишків. Наприклад, поліетиленгліколь може бути зв'язаний з поліпептидами шляхом ковалентних зв'язків із залишками лізину, гістидину, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти або цистеїну. Одну або кілька хімічних реакцій можна використовувати для приєднання поліетиленгліколю до специфічних амінокислотних залишків (наприклад, лізину, гістидину, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти або цистеїну) або до більш ніж одного типу амінокислотних залишків (наприклад, лізину, гістидину, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти, цистеїну і їх комбінацій).

Як альтернатива, антитіла або їх фрагменти можуть характеризуватися збільшеним періодом напіввиведення *in vivo* завдяки злиттю з альбуміном (включаючи, без обмеження, рекомбінантний сироватковий альбумін людини або його фрагменти або варіанти (див., наприклад, патент США № 5876969, виданий 2 березня 1999 року, патент EP 0413622 та патент США № 5766883, виданий 16 червня 1998 року, які включені в даний документ у повному обсязі шляхом посилання)) або іншими циркулюючими білками крові, такими як трансферин або феритин. У переважному варіанті здійснення поліпептиди і/або антитіла даного винаходу (включаючи їх фрагменти або варіанти) злиті зі зрілою формою сироваткового альбуміну людини (тобто амінокислотами 1-585 сироваткового альбуміну людини, як показано на ФІГ. 1 і 2 патенту EP 0322094, який включений в даний документ у повному обсязі шляхом посилання). Полінуклеотиди, що кодують злиті білки даного винаходу, також охоплюються цим винаходом.

Що стосується детектовних фрагментів, то додаткові ілюстративні ферменти включають, без

обмеження, пероксидазу хрому, ацетилхолінестеразу, лужну фосфатазу, бета-галактозидазу і люциферазу. Додаткові ілюстративні флуоресцентні матеріали включають, без обмеження, родамін, флуоресцеїн, флуоресцеїнізотіоціанат, умбелліферон, дихлортриазиніламін, фікоеритрин і дансилхлорид. Додаткові ілюстративні хемілюмінесцентні фрагменти включають, без обмеження, люмінол. Додаткові ілюстративні радіоактивні матеріали включають, без обмеження, люциферин і екворин. Додаткові ілюстративні радіоактивні матеріали включають, без обмеження, йод-125 (^{125}I), вуглець-14 (^{14}C), сірку-35 (^{35}S), тритій (^3H) і фосфор 32 (^{32}P).

Що стосується функціональних фрагментів, то ілюстративні цитотоксичні засоби включають, без обмеження, метотрексат, аміноптерин, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, цитарабін, 5-фторурацилдекарбазин; алкілюючі засоби, такі як мехлоретамін, тіопа хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), мітоміцин С, ломустин (CCNU), 1-метилнітрозосечовина, циклофосфамід, мехлоретамін, бусульфан, дибромманіт, стрептозотозин, мітоміцин С, цис-дихлордіамінплатина(II) (DDP), цисплатин і карбоплатин (параплатин); антрацикліни включають даунорубіцин (раніше дауноміцин), доксорубіцин (адриаміцин), деторубіцин, карміноміцин, ідарубіцин, епірубіцин, мітоксантрон і бісантрон; антибіотики включають дактиноміцин (актиноміцин D), блеоміцин, каліхеаміцин, мітраміцин і антраміцин (AMC); і антимітотичні засоби, такі як алкалоїди барвінку вінкрисдин і вінбластин. Інші цитотоксичні засоби включають паклітаксел (таксол), ризин, екзотоксин *Pseudomonas*, гемцитабін, цитохалазин В, граміцидин D, бромід етидію, еметин, етопозид, тенопозид, колхіцин, дигідроксіантрацидін, 1-дегідротестостерон, глюкокортикоїди, прокаїн, тетракаїн, лідокаїн, пропранолол, пуроміцин, прокарбазин, гідроксисечовину, аспарагіназу, кортикостероїди, мітотан (O,P'-DDD), інтерферони і суміші цих цитотоксичних засобів.

Додаткові цитотоксичні засоби включають, без обмеження, хіміотерапевтичні засоби, такі як карбоплатин, цисплатин, паклітаксел, гемцитабін, каліхеаміцин, доксорубіцин, 5-фторурацил, мітоміцин С, актиноміцин D, циклофосфамід, вінкрисдин і блеоміцин. Токсичні ферменти рослин і бактерій, такі як ризин, дифтерійний токсин та токсин *Pseudomonas*, можна кон'югувати з гуманізованими або химерними антитілами або їх зв'язувальними фрагментами для створення реагентів цитолізу, специфічних стосовно певного типу клітин (Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 5419 (1980)).

Інші цитотоксичні засоби включають цитотоксичні рибонуклеази, описані Goldenberg в патенті США № 6653104. Варіанти здійснення даного винаходу також відносяться до радіоімунокон'югатів, в яких радіонуклід, що випускає альфа- або бета-частинки, стабільно зв'язаний з антитілом або його зв'язувальними фрагментами із застосуванням комплексоутворюючого засобу або без нього. До таких радіонуклідів відносяться бета-випромінювачі, такі як фосфор-32 (^{32}P), скандій-47 (^{47}Sc), мідь-67 (^{67}Cu), галій-67 (^{67}Ga), ітрій-88 (^{88}Y), ітрій-90 (^{90}Y), йод-125 (^{125}I), йод-131 (^{131}I), самарій-153 (^{153}Sm), лютецій-177 (^{177}Lu), реній-186 (^{186}Re) або реній-188 (^{188}Re), а також альфа-випромінювачі, такі як астатин-211 (^{211}At), свинець-212 (^{212}Pb), вісмут-212 (^{212}Bi) або вісмут-213 (^{213}Bi) або актиній-225 (^{225}Ac).

У даній галузі відомі способи кон'югування антитіла або його зв'язувального фрагмента з детективним фрагментом і подібним, такі як, наприклад, способи, описані в Hunter et al., Nature 144:945 (1962); David et al., Biochemistry 13:1014 (1974); Pain et al., J. Immunol. Meth. 40:219 (1981) і Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982).

Варіанти здійснення, описані в даному документі, додатково включають варіанти і еквіваленти, які фактично гомологічні антитілам, фрагментам антитіл, діатілам, SMIP, "верблюжим" антитілам, нанотілам, IgNAR, поліпептидам, варіабельним ділянкам і CDR, викладеним в даному документі. Вони можуть мати, наприклад, мутації з консервативною заміною (тобто заміну однієї або декількох амінокислот аналогічними амінокислотами). Наприклад, консервативна заміна відноситься до заміни амінокислоти іншою в межах того ж загального класу, наприклад, однієї кислотної амінокислоти іншою кислотною амінокислотою, однієї основної амінокислоти іншою основною амінокислотою або однієї нейтральної амінокислоти іншою нейтральною амінокислотою. Що саме мається на увазі під консервативною амінокислотною заміною, добре відомо в даній галузі техніки.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядаються поліпептидні послідовності, що характеризуються щонайменше 90 % або більшою гомологією послідовності з будь-якою однією або декількома поліпептидними послідовностями фрагментів антитіл, варіабельних ділянок і CDR, викладених в даному документі. Переважніше в цьому винаході розглядаються поліпептидні послідовності, що характеризуються щонайменше 95 % або більшою гомологією послідовності, навіть переважніше щонайменше 98 % або більшою гомологією послідовності і ще переважніше щонайменше 99 % або більшою гомологією послідовності з будь-якою однією або декількома поліпептидними послідовностями фрагментів антитіл, варіабельних ділянок і CDR, викладених в даному документі. Способи визначення гомології між послідовностями нуклеїнових кислот і амінокислотними послідовностями добре відомі середнім фахівцям в даній галузі техніки.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході додатково розглядаються перелічені вище поліпептидні гомологи фрагментів антитіл, варіабельних ділянок і CDR, викладених в даному

документі, що додатково характеризуються активністю проти CGRP. Необмежувальні приклади активності проти CGRP викладені в даному документі.

У цьому винаході також розглядаються антитіла до CGRP, що містять заміну будь-якої з поліпептидних або полінуклеотидних послідовностей, описаних в даному документі, на будь-яку іншу полінуклеотидну послідовність, описану в даному документі. Наприклад, без обмеження, в цьому винаході розглядаються антитіла, що містять комбінацію будь-якої з послідовностей варіабельної ділянки легкого ланцюга і варіабельної ділянки важкого ланцюга, описаних в даному документі, і додатково розглядаються антитіла, отримані в результаті заміни будь-якої з послідовностей CDR, описаних в даному документі, на будь-яку іншу послідовність CDR, описану в даному документі.

Додаткові ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу

В іншому варіанті здійснення даного винаходу розглядаються способи лікування з використанням одного або декількох антитіл до CGRP людини або фрагментів цих антитіл, які специфічно зв'язуються з одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, і/або конкурують за зв'язування одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, на інтактному поліпептиді CGRP людини або його фрагменті, що і антитіло до CGRP людини, вибране з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14. У переважному варіанті здійснення антитіло до CGRP людини або його фрагмент специфічно зв'язується з одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, і/або конкурує за зв'язування одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, на інтактному поліпептиді CGRP людини або його фрагменті, що і Ab3, Ab6, Ab13 або Ab14.

Переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до способів лікування з використанням химерних або гуманізованих антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), що характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP і пригнічують біологічну активність, опосередковану зв'язуванням CGRP з рецептором CGRP. В особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу химерні або гуманізовані антитіла до CGRP вибрані з Ab3, Ab6, Ab13 або Ab14.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіло до CGRP людини, що використовується в описаних способах лікування, являє собою антитіло, яке специфічно зв'язується з тими ж лінійними або конформаційними епітопами, що перекриваються, на інтактному поліпептиді CGRP або його фрагменті, які специфічно зв'язуються антитілами Ab3, Ab6, Ab13 або Ab14, як встановлено за допомогою епітопного картування з використанням лінійних пептидних фрагментів, що перекриваються, які охоплюють всю довжину нативного поліпептиду CGRP людини.

Цей винахід також направлений на способи лікування з використанням антитіла до CGRP, яке зв'язується з тим же епітопом CGRP і/або конкурує з антитілом до CGRP за зв'язування з CGRP, що й антитіло або фрагмент антитіла, описані в даному документі, включаючи, без обмеження, антитіло до CGRP, вибране з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способів лікування з використанням виділеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла, що містять одну або кілька CDR, що містяться в поліпептидних послідовностях V_H , вибраних з: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, або 133, або їх варіантів, і/або одну або кілька CDR, що містяться в поліпептидних послідовностях V_L , вибраних з: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, або 131, або їх варіантів.

В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіло до CGRP людини, обговорене в двох попередніх абзацах, містить щонайменше 2 ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), в кожній з варіабельних ділянок легкого ланцюга і важкого ланцюга, які ідентичні тим, що містяться в антитілі до CGRP людини, вибраному з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14.

У переважному варіанті здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в описаних способах лікування, містить щонайменше 2 ділянки, що визначають комплементарність, (CDR) в кожній з варіабельної ділянки легкого ланцюга і варіабельної ділянки важкого ланцюга, які ідентичні тим, які містяться в Ab3 або Ab6. В іншому варіанті здійснення всі з CDR антитіла до CGRP людини, обговореного вище, ідентичні CDR, що містяться в антитілі до CGRP людини, вибраному з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14. У переважному варіанті здійснення даного винаходу всі з CDR антитіла до CGRP людини, обговореного вище, ідентичні CDR, що містяться в антитілі до CGRP людини, вибраному з Ab3 або Ab6.

У цьому винаході додатково розглядаються способи лікування, в яких одне або кілька антитіл до CGRP людини, обговорених вище, є аглікозильованими або, якщо вони є глікозильованими, містять тільки манозу; містять Fc-ділянку, яка була модифікована для зміни ефекторної функції, періоду напіввиведення, протеолізу та/або глікозилювання; є людськими, гуманізованими, одноланцюговими або химерними; і являють собою гуманізоване антитіло, отримане з кролячого (початкового) антитіла до CGRP людини. Ілюстративна мутація, яка порушує глікозилювання, включає мутацію залишку Asp в положенні 297 константної ділянки важкого ланцюга IgG, такого як IgG1, в іншу амінокислоту, таку як

Ala, як описано в патенті США № 5624821, який включений у повному обсязі шляхом посилання.

У цьому винаході додатково розглядається одне або кілька антитіл до CGRP людини, де каркасні ділянки (FR) в варіабельній ділянці легкого ланцюга і варіабельній ділянці важкого ланцюга зазначеного антитіла відповідно являють собою людські FR, які є немодифікованими або які були модифіковані шляхом заміни одного або декількох залишків людської FR в варіабельній ділянці легкого або важкого ланцюга відповідними залишками FR початкового кролячого антитіла, і де зазначені людські FR були отримані з послідовностей варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів людських антитіл, які були вибрані з бібліотеки послідовностей антитіл зародкової лінії людини на підставі їх високого рівня гомології з відповідними кролячими варіабельними ділянками важкого або легкого ланцюгів, як порівняти з іншими послідовностями антитіл зародкової лінії людини, що містяться в бібліотеці.

У цьому винаході також розглядається спосіб лікування або попередження головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, наприклад, пов'язаного з надмірним застосуванням лікарських засобів проти мігрені і/або пов'язаного з надмірним застосуванням триптану, і/або алкалоїдів ріжків, і/або анальгетиків, який включає введення пацієнту, у якого спостерігається головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів або є ризик розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антитіла до CGRP людини або фрагмента, описаних в даному документі. У цьому винаході також передбачено, що спосіб лікування може включати введення двох або більше антитіл до CGRP або їх фрагментів, розкритих в даному документі. Якщо пацієнтові вводять більше одного антитіла, кілька антитіл можна вводити спільно або одночасно, або їх введення можна проводити з перервами. Активність стосовно CGRP у антитіл до CGRP даного винаходу і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, також можна описати силою їх зв'язування або їх афінністю стосовно CGRP. В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP даного винаходу і їх фрагменти, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, зв'язуються з CGRP з константою дисоціації (K_D), яка становить 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М або 10^{-13} М або менше. Переважно антитіла до CGRP і їх фрагменти зв'язують CGRP з константою дисоціації, яка становить 10^{-11} М, 5×10^{-12} М або 10^{-12} М або менше. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP даного винаходу і їх фрагменти, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, зв'язуються з лінійним або конформаційним епітопом CGRP.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу активність стосовно CGRP у антитіл до CGRP даного винаходу і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, призводить до того, що вони зв'язуються з CGRP з показником швидкості дисоціації, який становить 10^{-4} с⁻¹, 5×10^{-5} с⁻¹, 10^{-5} с⁻¹, 5×10^{-6} с⁻¹, 10^{-6} с⁻¹, 5×10^{-7} с⁻¹ або 10^{-7} с⁻¹ або менше.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу активність стосовно CGRP у антитіл до CGRP даного винаходу і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, проявляється у вигляді активності проти CGRP, яка призводить до попередження, зменшення інтенсивності або зниження симптомів, або, як альтернатива, до лікування захворювань і розладів, асоційованих з CGRP. Необмежувальні приклади захворювань і розладів, асоційованих з CGRP, викладені в даному документі і включають розлади, що супроводжуються головним болем і мігренню.

Полінуклеотиди, що кодують поліпептиди антитіл до CGRP

Як згадано вище, даний винахід, зокрема, включає застосування специфічних антитіл до CGRP і фрагментів антитіл, позначених в даному документі як Ab1-Ab14, які містять або складаються з поліпептидів CDR, VL, VH, CL і CH, що мають послідовності, ідентифіковані на ФІГ. 1A-12. Послідовності нуклеїнових кислот, що кодують вищезгадані поліпептиди VL, VH, CL і CH, що входять до складу Ab1-Ab14, також представлені на ФІГ. 1A-12. Послідовності нуклеїнових кислот, які кодують поліпептиди CDR, VL, VH, CL і CH особливо переважного антитіла до CGRP, Ab6, додатково описані нижче.

Антитіло Ab6

Цей винахід додатково направлений на полінуклеотиди, що кодують поліпептиди антитіл, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP. В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222:

CAAGTGCTGacccagctctcatctcctctgtctgcatctgtaggagacagagtcacccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGT
TATCATAACACCTACCTGGCCTggtatcagcagaaaccagggaagtctctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGG
CATCTgggggtcccatctcggttcagtgccagtggtatctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgaacttattactgt
CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTtctggcggagggaaccaaggtggaatcaaacgt (SEQ ID
NO: 232).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну

послідовність легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221:

CAAGTGCTGacccagctccatcctcctgtgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGT
TATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGG
CATCTggggtcccatctcgtttcagtggtgagtggtgacagatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgaacttattactgt
CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTtcggcgagggaaccaaggtggaaatcaaactgACGGTGG
CTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGTAGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAG
CTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 231).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202:

gaggtgcagctTgtggagctctggggaggcttggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCTctggaATCGACCTCagt
GGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCAC
ATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcct
gagagctgaggacactgtgtgtatTTCgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGC (SEQ ID NO: 212).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201:

gaggtgcagctTgtggagctctggggaggcttggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCTctggaATCGACCTCagt
GGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCAC
ATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcct
gagagctgaggacactgtgtgtatTTCgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC
CGTGCCCTCCAGACGTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA
AGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT
GAACTCCTGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGaTCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT
ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 566:

gaggtgcagctTgtggagctctggggaggcttggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCTctggaATCGACCTCagt
GGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCAC
ATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcct
gagagctgaggacactgtgtgtatTTCgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC
CGTGCCCTCCAGACGTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA
AGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT
GAACTCCTGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGaTCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT
ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 567).

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди, що кодують фрагменти антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з однієї або декількох полінуклеотидних послідовностей під SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, які відповідають полінуклеотидам, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельні ділянки) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди, що кодують фрагменти антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з однієї або декількох полінуклеотидних послідовностей під SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, які відповідають полінуклеотидам, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельні ділянки) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У цьому винаході також розглядаються полінуклеотидні послідовності, в тому числі одна або кілька полінуклеотидних послідовностей, що кодують фрагменти антитіл, описані в даному документі. В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди, що кодують фрагменти антитіл, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з одного, двох, трьох або більше, включаючи усі, з наступних полінуклеотидів, що кодують фрагменти антитіл: полінуклеотид під SEQ ID NO: 232, що кодує послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222; полінуклеотид під SEQ ID NO: 231, що кодує послідовність легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221; полінуклеотид під SEQ ID NO: 212, що кодує послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202; полінуклеотид під SEQ ID NO: 211, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201; полінуклеотид під SEQ ID NO: 567, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 566; полінуклеотиди, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221; і полінуклеотиди, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з полінуклеотидів, що кодують Fab (антигензв'язувальний фрагмент)-фрагменти, що характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP. Що стосується антитіла Ab6, то полінуклеотиди, що кодують повнорозмірне антитіло Ab6, містять або, як альтернатива, складаються з: полінуклеотиду під SEQ ID NO: 231, що кодує послідовність легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221, і полінуклеотиду під SEQ ID NO: 211, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201, або полінуклеотиду під SEQ ID NO: 567, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 566.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу розглядається, що ці полінуклеотиди вбудовані у вектор експресії для експресії в клітинах ссавців, таких як CHO, NSO, HEK-293, або в системах на основі клітин грибків, комах або мікроорганізмів, таких як клітини дріжджів, таких як дріжджі *Pichia*. Відповідні види *Pichia* включають, без обмеження, *Pichia pastoris*. В одному варіанті здійснення даного винаходу, описаному в даному документі (нижче), Fab-фрагменти можуть бути отримані шляхом ферментативного розщеплення (наприклад, папаїном) Ab6 після експресії повнорозмірних полінуклеотидів в підходящому хазяїні. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, такі як Ab6 або їх Fab-фрагменти, можуть бути отримані шляхом експресії полінуклеотидів Ab6 в клітинах ссавців, таких як клітини CHO, NSO або HEK 293, в системах на основі клітин грибків, комах або мікроорганізмів, таких як клітини дріжджів (наприклад, диплоїдних дріжджів, таких як диплоїдні *Pichia* та інші штами дріжджів). Підхожі види *Pichia* включають, без обмеження, *Pichia pastoris*.

В одному варіанті здійснення даний винахід направлений на виділений полінуклеотид, що включає полінуклеотид, що кодує амінокислотну послідовність V_H антитіла до CGRP, вибрану з SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 482 або SEQ ID NO: 522, або що кодує її варіант, де щонайменше один каркасний залишок (FR-залишок) був замінений амінокислотою, що присутня у відповідному положенні в поліпептиді V_H кролячого антитіла до CGRP, або є консервативною амінокислотою заміною.

В іншому варіанті здійснення даний винахід направлений на виділений полінуклеотид, що містить полінуклеотидну послідовність, що кодує амінокислотну послідовність V_L антитіла до CGRP під SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 502 або SEQ ID NO: 542, або що кодує її варіант, де щонайменше один каркасний залишок (FR-залишок) був замінений амінокислотою, що присутня у відповідному положенні в поліпептиді V_L кролячого антитіла до CGRP, або є консервативною амінокислотою заміною.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до одного або декількох гетерологічних полінуклеотидів, що містить послідовність, що кодує поліпептиди, що містяться в SEQ ID NO: 22 і SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 62 і SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 102 і SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 142 і SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 182 і SEQ ID NO: 162; SEQ ID NO: 222 і SEQ ID NO: 202; SEQ ID NO: 262 і SEQ ID NO: 242; SEQ ID NO: 302 і SEQ ID NO: 282; SEQ ID NO: 342 і SEQ ID NO: 322; SEQ ID NO: 382 і SEQ ID NO: 362; SEQ ID NO: 422 і SEQ ID NO: 402; SEQ ID NO: 462 і SEQ ID NO: 442; SEQ ID NO: 502 і SEQ ID NO: 482 або SEQ ID NO: 542 і SEQ ID NO: 522.

В іншому варіанті здійснення даний винахід направлений на виділений полінуклеотид, який експресує поліпептид, що містить щонайменше один поліпептид CDR, що походить від антитіла до CGRP, де вказаний поліпептид, що експресується, сам по собі специфічно зв'язує CGRP або специфічно зв'язує CGRP при експресії в асоціації з іншою полінуклеотидною послідовністю, яка експресує поліпептид, що містить щонайменше один поліпептид CDR, що походить від антитіла до CGRP, де зазначена щонайменше одна CDR вибрана з тих, які містяться в поліпептидах V_L або V_H під SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 542 або SEQ ID NO: 522.

Також розглядаються клітини-хазяїни і вектори, що містять зазначені полінуклеотиди.

У цьому винаході додатково розглядаються вектори, що містять полінуклеотидні послідовності, що кодують поліпептидні послідовності варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів, а також окремих ділянок, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельних ділянок), викладених в даному документі, а також клітини-хазяїни, що містять зазначені векторні послідовності. В одному варіанті здійснення даного винаходу клітина-хазяїн являє собою дріжджову клітину. В іншому варіанті винаходу дріжджова клітина-хазяїн належить до роду *Pichia*.

Способи отримання антитіл і їх фрагментів

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядаються способи отримання антитіл до CGRP і їх фрагментів. Способи отримання антитіл і їх фрагментів, що секретуються поліплоїдними, переважно диплоїдними або тетраплоїдними штамами дріжджів, здатних до кон'югації, описані, наприклад, в публікації заявки на патент США № US 2009/0022659 авторства Olson et al. і в патенті США № 7935340 авторства Garcia-Martinez et al., розкриття кожного з яких включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання. Способи отримання антитіл і їх фрагментів в клітинах ссавців, наприклад, в клітинах CHO, також добре відомі в даній галузі техніки.

Інші способи отримання антитіл також добре відомі середнім фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, способи отримання химерних антитіл в даний час добре відомі в даній галузі техніки (див., наприклад, патент США № 4816567 авторства Cabilly et al.; Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, MS et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, GL et al., Nature, 312:643-46 (1984), розкриття кожного з яких включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання).

Так само інші способи отримання гуманізованих антитіл в даний час добре відомі в даній галузі техніки (див., наприклад, патенти США №№ 5530101, 5585089, 5693762 та 6180370 авторства Queen et al.; патенти США №№ 5225539 і 6548640 авторства Winter; патенти США №№ 6054297, 6407213 та 6639055 авторства Carter et al.; патент США № 6632927 авторства Adair; Jones, PT et al., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeven, M, et al., Science, 239:1534-36 (1988), розкриття кожного з яких включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання).

Термін "опіоїдний анальгетик" в даному документі відноситься до всіх лікарських засобів, натуральних або синтетичних, з морфіноподібною дією. Синтетичні і напівсинтетичні опіоїдні анальгетики є похідними п'яти хімічних класів сполук: фенантренив; фенілгептиламінів; фенілпіперидинів; морфанів і бензоморфанів, всі з яких підпадають під цей термін. Приклади опіоїдних анальгетиків включають кодеїн, дигідрокодеїн, діацетилморфін, гідрокодон, гідроморфон, леворфанол, оксиморфон, альфентаніл, бупренорфін, буторфанол, фентаніл, суфентаніл, меперидин, метадон, налбуфін, пропоксифен і пентазоцин або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "NSAID" відноситься до нестероїдної протизапальної сполуки. NSAID класифікуються залежно від їх здатності пригнічувати циклооксигеназу. Циклооксигеназа 1 і циклооксигеназа 2 є двома основними ізоформами циклооксигенази, і більшість стандартних NSAID є змішаними інгібіторами цих двох ізоформ. Більшість стандартних NSAID відносяться до однієї з наступних п'яти структурних категорій: (1) похідні пропіонової кислоти, такі як ібупрофен, напроксен, напросин, диклофенак і кетопрофен; (2) похідні оцтової кислоти, такі як толметин і сліндак; (3) похідні фенамової кислоти, такі як мефенамова кислота і меклофенамова кислота; (4) похідні біфенілкарбонової кислоти, такі як дифлунізал і флуфенізал; і (5) оксиками, такі як піроксим, судоксикам і ізоксикам. Описано інший клас NSAID, які селективно інгібують циклооксигеназу 2. Інгібітори Cox-2 описані, наприклад, в патентах США №№ 5616601; 5604260; 5593994; 5550142; 5536752; 5521213; 5475995; 5639780;

5604253; 5552422; 5510368; 5436265; 5409944 і 5130311, всі з яких включені до цього опису шляхом посилання. Певні ілюстративні інгібітори COX-2 включають целекоксиб (SC-58635), DUP-697, флосулід (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2-нафтилоцтову кислоту (6-MNA), рофекоксиб, МК-966, набуметон (проліки для 6-MNA), німесулід, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення аспірин і/або ацетамінофен можна приймати разом з антитілом до CGRP або фрагментом, що розглядаються. Аспірин являє собою ще один тип нестероїдних протизапальних сполук.

Суб'єктом, якому вводять фармацевтичний склад, може бути, наприклад, будь-яка людина або відмінна від людини тварина, які потребують такого лікування, попередження та/або зменшення інтенсивності або які іншим чином будуть отримувати користь від пригнічення або ослаблення головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Наприклад, суб'єктом може бути індивідум, якому поставлений діагноз головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, або який, як вважається, схильний до ризику її виникнення. Даний винахід додатково включає застосування будь-якого з фармацевтичних складів, розкритих в даному документі, при виготовленні лікарського препарату для лікування, попередження та/або зменшення інтенсивності головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

Введення

В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту в концентрації, що становить від приблизно 0,1 до 100,0 мг/кг маси тіла суб'єкта-реципієнта. У переважному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту в концентрації, що становить приблизно 0,4 мг/кг маси тіла суб'єкта-реципієнта, і/або при дозуванні, що становить 100 або 300 мг. У переважному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту-реципієнту з частотою, що становить один раз на двадцять шість тижнів або шість місяців або менше, наприклад, один раз на шістнадцять тижнів або чотири місяці або менше, один раз на вісім тижнів або два місяці або менше, один раз на чотири тижні або щомісяця або менше, один раз на два тижні або два рази на місяць або менше, один раз на тиждень або менше або один раз на день або менше. Загалом, введення послідовних доз може відрізнятися на плюс або мінус кілька днів від вищезгаданого графіка, наприклад, введення кожні 3 місяці або кожні 12 тижнів включає введення дози, що відрізняється від дня графіка на плюс або мінус 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 днів.

Fab-фрагменти можна вводити кожні два тижні або менше, щотижня або менше, один раз на день або менше, кілька разів на день і/або кожні кілька годин. В одному варіанті здійснення даного винаходу пацієнт отримує Fab-фрагменти в кількості від 0,1 мг/кг до 40 мг/кг в день у вигляді розділених доз 1-6 разів на день або у формі з уповільненим вивільненням, що є ефективним для отримання необхідних результатів.

Слід розуміти, що концентрація антитіла або Fab, що вводяться даному пацієнтові, може бути більшою або меншою за ілюстративні концентрації щодо введення, викладені вище.

Фахівець в даній галузі техніки зможе визначити ефективне дозування і частоту введення за допомогою звичайних експериментів, наприклад, керуючись інформацією, розкритою в даному документі, і принципами, викладеними в Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; і Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту в фармацевтичному складі.

"Фармацевтична композиція" відноситься до хімічної або біологічної композиції, придатної для введення ссавцю. Такі композиції можуть бути спеціально складені для введення одним або декількома з безлічі шляхів, включаючи, без обмеження, букальний, наскірний, епідуральний, інгаляційний, внутрішньоартеріальний, внутрішньосерцевий, інтрацеребровентрикулярний, внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, інтраназальний, внутрішньоочний, внутрішньочеревний, інтраспінальний, інтратекальний, внутрішньовенний, пероральний, парентеральний, ректальний через клізму або супозиторій, підшкірний, субдермальний, сублінгвальний, трансдермальний і черезслизовий, переважно внутрішньовенний. Крім того, введення може здійснюватися за допомогою ін'єкції, порошку, рідини, гелю, крапель або інших засобів введення.

"Фармацевтичний наповнювач" або "фармацевтично прийнятний наповнювач" являє собою носій, зазвичай рідину, в який підмішаний активний терапевтичний початок. В одному варіанті здійснення

даного винаходу активний терапевтичний початок являє собою гуманізоване антитіло, описане в даному документі, або один або кілька його фрагментів. Допоміжна речовина зазвичай не надає будь-якої фармакологічної активності складу, хоча вона може забезпечувати хімічну і/або біологічну стабільність і характеристики вивільнення. Ілюстративні склади можна знайти, наприклад, в керівництві Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995, яке включено шляхом посилання.

Використовувані в даному документі "фармацевтично прийнятний носій" або "допоміжна речовина" включають всі можливі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби, засоби, які надають ізотонічності, і засоби, що уповільнюють всмоктування, які є фізіологічно сумісними. В одному варіанті здійснення носій підходить для парентерального введення. Як альтернатива, носій може підходити для внутрішньовенного, внутрішньочеревного, внутрішньом'язового або сублінгвального введення. Фармацевтично прийнятні носії включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для екстемпорального приготування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. Застосування таких середовищ і засобів для фармацевтично активних речовин добре відоме з рівня техніки. За винятком випадків, коли будь-які загальноприйняті середовища або засіб є несумісними з активною сполукою, передбачається їх застосування в фармацевтичних композиціях даного винаходу. У композиції також можуть бути включені додаткові активні сполуки.

Фармацевтичні композиції зазвичай повинні бути стерильними і стабільними в умовах виготовлення та зберігання. Даним винаходом передбачається, що фармацевтична композиція знаходиться в ліофілізованій формі. Композицію можна складати у вигляді розчину, мікроемульсії, ліпосоми або іншої впорядкованої структури, що підходить для високої концентрації лікарського засобу. Носій може бути розчинником або дисперсійним середовищем, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь) і їх підхожі суміші. Даним винаходом додатково передбачається включення стабілізатора в фармацевтичну композицію. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, шляхом підтримування необхідного розміру частинок у разі дисперсії і шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

У багатьох випадках буде переважним включення в композицію засобів, що надають ізотонічності, наприклад цукрів, багатоатомних спиртів, таких як маніт, сорбіт, або хлориду натрію. Тривале всмоктування ін'єкційних композицій можна забезпечити шляхом включення в композицію засобу, який уповільнює всмоктування, наприклад, моностеаратних солей і желатину. Більш того, лужний поліпептид може бути складений у вигляді складу з уповільненим вивільненням, наприклад, у вигляді композиції, яка включає полімер з повільним вивільненням. Активні сполуки можна складати з носіями, які будуть захищати сполуки від швидкого вивільнення, як наприклад, у вигляді складу з контрольованим вивільненням, в тому числі імплантатів і мікроінкапсульованих систем доставки. Можна використовувати біорозкладні біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоєфіри, полімолочна кислота й співполімери полімолочної і полігліколевої кислот (PLG). Багато способів отримання таких складів відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Ілюстративна композиція містить антитіло до CGRP або його фрагмент (наприклад, Ab6), допоміжну речовину, таку як гістидин, засіб, що надає ізотонічності, такий як сорбіт, і поверхнево-активну речовину, таку як полісорбат 80, у водному розчині, або ілюстративна композиція складається практично повністю з вказаного або складається з вказаного. Наприклад, композиція може містити гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, складатися практично повністю з них або складатися з них, наприклад, на об'єм 1 мл вона містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP (наприклад, Ab6), приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80, характеризується рН, що становить приблизно 5,8, або має приблизно такий склад, наприклад, в межах 10 % від даних значень, в межах 5 % від даних значень, в межах 1 % від даних значень, в межах 0,5 % від даних значень або в межах 0,1 % від даних значень, а також містить воду. Наприклад, значення рН може знаходитися в межах 10% від 5,8, тобто складати від 5,22 до 6,38. Антитіло Ab6 може містити або складатися з поліпептидів варіабельної ділянки легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 222 і SEQ ID NO: 202, відповідно, або поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 201, відповідно, або поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 566, відповідно. Композиція може бути у формі водного розчину або концентрату (наприклад, ліофілізованого), який при відновленні, наприклад, шляхом додавання води, дає вищевказаний склад. Ілюстративна композиція об'ємом у мл складається з 100 мг поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 201, відповідно, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і води QS або має приблизно такий склад, наприклад, в межах 10 % від цих кількостей, в межах 5 % від цих кількостей, в межах 1 % від цих кількостей, в межах 0,5 % від цих кількостей або в межах 0,1 % від цих кількостей. Інша ілюстративна композиція об'ємом мл складається з 100 мг поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 566, відповідно, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і

приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і води QS або має приблизно такий склад, наприклад, в межах 10 % від цих кількостей, в межах 5 % від цих кількостей, в межах 1 % від цих кількостей, в межах 0,5 % від цих кількостей або в межах 0,1 % від цих кількостей. Композиція може підходити для внутрішньовенного або підшкірного введення, переважно для внутрішньовенного введення. Наприклад, композиція може підходити для змішування з розчином для внутрішньовенного введення (таким як 0,9 % розчин хлориду натрію) при кількості антитіла, що становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, яке додано до 100 мл розчину для внутрішньовенного введення. Переважно композиція може бути стабільною при зберіганні протягом щонайменше 1, 3, 6, 12, 18 або 24 місяців, наприклад, агрегати утворюють не більше 5 % або не більше 10 % антитіла або фрагмента після зберігання при кімнатній температурі або при охолодженні до 4 °C протягом зазначеного часу або у випробуванні на прискорене старіння, яке імітує зберігання протягом даного часу.

У разі кожного з перелічених варіантів здійснення сполуку можна вводити в різних лікарських формах. Передбачені будь-які біологічно прийнятні лікарські форми, відомі середнім фахівцям в даній галузі, і їх комбінації. Приклади таких лікарських форм включають, без обмеження, відновлювані порошки, еліксири, рідини, розчини, суспензії, емульсії, порошки, гранули, частинки, мікрочастинки, дисперговні гранули, облатки, засоби для інгаляції, засоби для інгаляції аерозолів, пластири, засоби для інгаляції частинок, імпланти, імпланти-депо, ін'єкційні розчини (в тому числі для підшкірних, внутрішньом'язових, внутрішньовенних та внутрішньошкірних, переважно внутрішньовенних ін'єкцій), інфузійні розчини та їх комбінації.

Наведений вище опис різних проілюстрованих варіантів здійснення даного винаходу не призначений для того, щоб бути вичерпним або обмежувати даний винахід точною розкритою формою. Хоча конкретні варіанти здійснення і приклади цього винаходу описані в даному документі в ілюстративних цілях, різні еквівалентні модифікації можливі в межах обсягу цього винаходу, як це буде зрозуміло фахівцям у відповідній галузі техніки. Ідеї цього винаходу, представлені в даному документі, можуть застосовуватися для інших цілей, відмінних від прикладів, описаних вище.

Ці та інші зміни можуть бути внесені в даний винахід з урахуванням наведеного вище докладного опису. В цілому, у наступній формулі винаходу використовувані терміни не слід тлумачити як такі, що обмежують даний винахід конкретними варіантами здійснення, розкритими в описі і формулі винаходу. Відповідно, даний винахід не обмежується цим розкриттям, а замість цього обсяг даного винаходу повинен повністю визначатися наступною формулою винаходу.

Цей винахід може бути реалізований на практиці за способами, відмінними від тих, які конкретно описані в попередньому описі та прикладах. Численні модифікації і варіації цього винаходу можливі з урахуванням вищевикладених ідей і, отже, знаходяться в межах обсягу формули винаходу, що додається.

Певні полінуклеотиди і поліпептиди антитіл до CGRP розкриті в переліку послідовностей, що супроводжує цю документацію заявки на патент, і розкриття вказаного переліку послідовностей включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

Повне розкриття кожного цитованого документа (включаючи патенти, заявки на патент, журнальні статті, реферати, керівництва, книги або інші розкриття) в розділах "Рівень техніки", "Докладний опис винаходу" і "Приклади" включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

Наведені нижче приклади представлені для того, щоб надати середнім фахівцям в даній галузі техніки повне розкриття і опис того, як створити і застосовувати предмет цього винаходу, і не призначені для обмеження обсягу того, що вважається цим винаходом. Було вжито заходів для забезпечення точності використовуваних чисел (наприклад, кількості, температури, концентрації і т. д.), але слід враховувати деякі експериментальні помилки і відхилення. Якщо не вказано інше, то частини є частинами за масою, молекулярна маса є середньою молекулярною масою, температура представлена в градусах Цельсія; а тиск є атмосферним або близьким до атмосферного.

ДОДАТКОВІ ІЛЮСТРАТИВНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Додаткові ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу представлені нижче.

S1. Застосування антитіла до CGRP для виготовлення лікарського препарату для лікування гострої мігрені, що включає введення пацієнтові антитіла до CGRP в той час, коли пацієнт відчуває головний біль і в межах 30 годин після початку головного болю, переважно в межах 24 годин після початку головного болю.

S2. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення 1, де лікарський препарат призначений для введення в межах 18 годин, в межах 12 годин, в межах 6 годин, в межах 5 годин, в межах 4 годин, в межах 3 годин, в межах 2 годин або в межах 1 години після початку головного болю, як наприклад, через 1-6 годин після початку головного болю.

S3. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенної або підшкірної інфузії.

S4. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенної інфузії.

S5. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний

пацієнт не відчуває головний біль через 2 години після завершення введення або інфузії.

S6. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта відсутній найбільш докучливий симптом (MBS) через 2 години після завершення введення або інфузії.

S7. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де введення вказаного лікарського препарату покращує одне або кілька з наступного: час до купірування болю; час до позбавлення від болю; позбавлення від головного болю через 2 години зі стійким позбавленням від головного болю протягом 24 і 48 годин після завершення інфузії; застосування лікарського препарату для екстреної допомоги через 24 години і через 48 годин після завершення інфузії; відсутність світлобоязні через 2 години після завершення інфузії; відсутність фонофобії через 2 години після завершення інфузії; відсутність нудоти через 2 години після завершення інфузії; зміна в порівнянні з початковим рівнем в тесті на вплив головного болю (HIT-6) на тижні 4 або зміна в порівнянні з початковим рівнем за Опитувальником оптимізації лікування мігрені-6 (MTOQ-6) на тижні 4.

S8. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає будь-яке з Ab1-Ab14.

S9. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає Ab6.

S10. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності ділянок, що визначають комплементарність, (CDR) 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно.

S11. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно.

S12. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

S13. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

S14. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

S15. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

S16. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222.

S17. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232.

S18. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

S19. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

S20. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

S21. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

S22. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

S23. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231.

S24. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

S25. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

S26. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

S27. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

S28. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, або становить приблизно 100 мг, або становить приблизно 300 мг.

S29. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить 100 мг.

S30. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенного введення при дозуванні 100 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

S31. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S1-S29, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенного введення при дозуванні 300 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

S32. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний пацієнт страждає від головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

S33. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається від 1 до 10 нападів мігрені на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S34. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається від 2 до 8 нападів мігрені на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S35. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається від 3 до 7 нападів мігрені на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S36. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається менше 25 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S37. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається менше 20 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S38. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається менше 15 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S39. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення вказаного лікарського препарату у пацієнта спостерігається менше 10 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

S40. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до введення вказаного лікарського препарату.

S41. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15 років до введення вказаного лікарського препарату.

S42. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до введення вказаного лікарського препарату.

S43. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення вказаного лікарського препарату.

S44. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення вказаного лікарського препарату.

S45. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які

переживав даний пацієнт до введення вказаного лікарського препарату.

S46. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення вказаного лікарського препарату.

S47. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення вказаного лікарського препарату.

S48. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення вказаного лікарського препарату.

S49. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний лікарський препарат додатково призначений для введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP через приблизно 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше приблизно 12 тижнів або приблизно 3 місяці після введення зазначеного лікарського препарату.

S50. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний лікарський препарат містить приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

S51. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP є аглікозильованим або, якщо є глікозильованим, містить тільки залишки манози.

S52. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

S53. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

S54. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S7-S53, де вказаний лікарський препарат для екстреної допомоги включає один або декілька з триптану, неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірін), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик), комбінації двох або більше класів лікарських засобів, де вказане застосування триптану доволіно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану, і/або де вказане застосування опіоїдів доволіно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону, і/або де зазначена комбінація двох або більше класів лікарських засобів доволіно містить два лікарські засоби з анальгетичною дією (наприклад, парацетамол і кодеїн) або діючі як допоміжні засоби (наприклад, кофеїн), де необов'язково зазначені комбіновані анальгетики об'єднують неопіоїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіоїду (такого як трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон або будь-яку їх комбінацію), барбітурату, такого як буталбітал, і/або кофеїну.

S55. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль або зазначена мігрень діагностовані відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем.

S56. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

S57. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з будь-якого з варіантів здійснення S1-S55, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в клітинах CHO.

S58. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

S59. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 % від вказаного значення.

S60. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 5 % від вказаного значення.

S61. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80,

або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 1\%$ від вказаного значення.

S62. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,5\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 0,5\%$ від вказаного значення.

S63. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 0,1\%$ від вказаного значення.

S64. Застосування антитіла до CGRP для виготовлення лікарського препарату для лікування хронічної мігрені, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенного введення в першому дозуванні, що містить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг антитіла до CGRP, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де в перші 24 години після введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається щонайменше 50 % зниження частоти випадків мігрені.

S65. Застосування антитіла до CGRP для виготовлення лікарського препарату для лікування хронічної мігрені, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенного введення в першому дозуванні, що містить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг антитіла до CGRP, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де в перший день після дня введення у пацієнта спостерігається щонайменше 50 % зниження частоти випадків мігрені.

S66. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S64 або варіантом здійснення S65, де перше дозування зазначеного антитіла до CGRP становить 100 мг.

S67. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S64 або варіантом здійснення S65, де перше дозування зазначеного антитіла до CGRP становить 300 мг.

S68. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S64, S65 або S66, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенного введення при дозуванні 100 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

S69. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S64, S65 або S67, де вказаний лікарський препарат призначений для внутрішньовенного введення при дозуванні 300 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

S70. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S69, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 10 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць.

S71. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S70, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 13 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць.

S72. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S71, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

S73. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S72, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 14 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць.

S74. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S73, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць.

S75. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S74, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць.

S76. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S75, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до введення зазначеної першої дози.

S77. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S76, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15 років до введення зазначеної першої дози.

S78. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S77, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до введення зазначеної першої дози.

S79. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S78, де у вказаного пацієнта хронічна мігрень була діагностована за щонайменше 5 років до введення зазначеної першої дози.

S80. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S79, де у вказаного пацієнта хронічна мігрень була діагностована за щонайменше 8 років до зазначеної першої дози.

S81. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S80, де у вказаного пацієнта хронічна мігрень була діагностована за щонайменше 11 або щонайменше 12 років до введення зазначеної першої дози.

S82. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S81, де вказаний лікарський препарат призначений для введення зазначеного першого дозування, коли пацієнт відчуває головний біль.

S83. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S82, де вказаний лікарський препарат призначений для введення зазначеного першого дозування, коли пацієнт відчуває мігрень.

S84. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S83, де вказаний лікарський препарат призначений для введення зазначеного першого дозування, коли пацієнт відчуває мігрень з ауурою.

S85. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S84, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

S86. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S85, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

S87. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S86, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

S88. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S87, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

S89. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S88, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав цей пацієнт до введення зазначеної першої дози.

S90. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S89, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

S91. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S90, що додатково передбачає введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнту через приблизно 12 тижнів або приблизно 3 місяці після введення зазначеної першої дози.

S92. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S91, де зазначена перша доза містить приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

S93. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S92, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла є аглікозильованими або, якщо вони є глікозильованими, містять тільки залишки манози.

S94. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S93, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

S95. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з будь-якого з варіантів здійснення S64-S94, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

S96. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з будь-якого з варіантів здійснення S64-S94, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в клітинах CHO.

S97. Застосування антитіла до CGRP за будь-яким з варіантів здійснення S64-S96, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

S98. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 % від вказаного значення.

S99. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 5\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 5\%$ від вказаного значення.

S100. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 1\%$ від вказаного значення.

S101. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,5\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 0,5\%$ від вказаного значення.

S102. Застосування антитіла до CGRP за варіантом здійснення S97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 0,1\%$ від вказаного значення.

ДОДАТКОВІ ІЛЮСТРАТИВНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Подальші ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу представлені нижче.

E1. Антитіло до CGRP для застосування при лікуванні гострої мігрені в той час, коли пацієнт відчуває головний біль і в межах 30 годин після початку головного болю, переважно в межах 24 годин після початку головного болю.

E2. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E1, де антитіло до CGRP призначене для введення в межах 18 годин, в межах 12 годин, в межах 6 годин, в межах 5 годин, в межах 4 годин, в межах 3 годин, в межах 2 годин або в межах 1 години після початку головного болю, наприклад, через 1-6 годин після початку головного болю.

E3. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенної або підшкірної інфузії.

E4. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенної інфузії.

E5. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний пацієнт не відчуває головний біль через 2 години після завершення введення або інфузії.

E6. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта відсутній найбільш докучливий симптом (MBS) через 2 години після завершення введення або інфузії.

E7. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де введення вказаного антитіла до CGRP покращує одне або кілька з наступного: час до купірування болю; час до позбавлення від болю; позбавлення від головного болю через 2 години зі стійким позбавленням від головного болю протягом 24 і 48 годин після завершення інфузії; застосування лікарського препарату для екстреної допомоги через 24 години і через 48 годин після завершення інфузії; відсутність світлобоязні через 2 години після завершення інфузії; відсутність фонофобії через 2 години після завершення інфузії; відсутність нудоти через 2 години після завершення інфузії; зміна в порівнянні з початковим рівнем в тесті на вплив головного болю (HIT-6) на тижні 4 або зміна в порівнянні з початковим рівнем за Опитувальником оптимізації лікування мігрені-6 (MTOQ-6) на тижні 4.

E8. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає будь-яке з Ab1-Ab14.

E9. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає Ab6.

E10. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності ділянок, що визначають комплементарність, (CDR) 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно.

E11. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно.

E12. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

E13. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що

кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

E14. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

E15. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

E16. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222.

E17. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232.

E18. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

E19. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

E20. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

E21. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

E22. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

E23. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231.

E24. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

E25. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

E26. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

E27. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

E28. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, або становить приблизно 100 мг, або становить приблизно 300 мг.

E29. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить 100 мг.

E30. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенного введення при дозуванні 100 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

E31. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E1-E29, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенного введення при дозуванні введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

E32. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний пацієнт страждає від головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

E33. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається від 1 до 10 нападів мігрені на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

E51. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP є аглікозильованим або, якщо воно є глікозильованим, містить тільки залишки манози.

E52. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

E53. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

E54. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E7-E53, де вказаний лікарський препарат для екстреної допомоги включає один або декілька з триптану, неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірін), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик), комбінації двох або більше класів лікарських засобів, де вказане застосування триптану доволіно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану, і/або де вказане застосування опіоїдів доволіно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону, і/або де зазначена комбінація двох або більше класів лікарських засобів доволіно містить два лікарські засоби з анальгетичною дією (наприклад, парацетамол і кодеїн) або діючі як допоміжні засоби (наприклад, кофеїн), де необов'язково зазначені комбіновані анальгетики об'єднують неопіоїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіоїду (такого як трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон або будь-яку їх комбінацію), барбітурату, такого як буталбітал, і/або кофеїну.

E55. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль або зазначена мігрень діагностовані відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем.

E56. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

E57. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з будь-якого з варіантів здійснення E1-E55, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в клітинах CHO.

E58. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

E59. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 10\%$ від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 10\%$ від вказаного значення.

E60. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 5\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 5\%$ від вказаного значення.

E61. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 1\%$ від вказаного значення.

E62. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,5\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 0,5\%$ від вказаного значення.

E63. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E58, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 0,1\%$ від вказаного значення.

E64. Антитіло до CGRP для застосування при лікуванні хронічної мігрені, де вказане антитіло призначене для внутрішньовенного введення в першому дозуванні, що містить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг антитіла до CGRP, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де в перші 24 години після введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається щонайменше 50 % зниження частоти випадків мігрені.

E65. Антитіло до CGRP для застосування при лікуванні хронічної мігрені, де вказане антитіло призначене для внутрішньовенного введення в першому дозуванні, що містить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг антитіла до CGRP, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де

в перший день після дня введення у пацієнта спостерігається щонайменше 50 % зниження частоти випадків мігрені.

E66. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E64 або варіантом здійснення E65, де перше дозування зазначеного антитіла до CGRP становить 100 мг.

E67. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E64 або варіантом здійснення E65, де перше дозування зазначеного антитіла до CGRP становить 300 мг.

E68. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E64, E65 або E66, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенного введення при дозуванні 100 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

E69. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E64, E65 або E67, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенного введення при дозуванні 300 мг зазначеного антитіла до CGRP через кожні 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше кожні 12 тижнів.

E70. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E69, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 10 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць.

E71. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E70, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 13 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць.

E72. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E71, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

E73. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E72, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 14 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць.

E74. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E73, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць.

E75. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E74, де до введення зазначеного першого дозування у пацієнта спостерігається приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць.

E76. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E75, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до введення зазначеної першої дози.

E77. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E76, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15 років до введення зазначеної першої дози.

E78. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E77, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до введення зазначеної першої дози.

E79. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E78, де у вказаного пацієнта хронічна мігрень була діагностована за щонайменше 5 років до введення зазначеної першої дози.

E80. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E79, де у вказаного пацієнта хронічна мігрень була діагностована за щонайменше 8 років до введення зазначеної першої дози.

E81. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E80, де у вказаного пацієнта хронічна мігрень була діагностована за щонайменше 11 або щонайменше 12 років до введення зазначеної першої дози.

E82. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E81, де вказане антитіло до CGRP призначене для введення зазначеного першого дозування, коли пацієнт відчуває головний біль.

E83. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E82, де вказане антитіло до CGRP призначене для введення зазначеного першого дозування, коли пацієнт відчуває мігрень.

E84. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E83, де вказане антитіло до CGRP призначене для введення зазначеного першого дозування, коли пацієнт відчуває мігрень з ауру.

E85. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E84, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

E86. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E85, де у

вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

E87. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E86, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

E88. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E87, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

E89. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E88, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

E90. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E89, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеної першої дози, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до введення зазначеної першої дози.

E91. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E90, що додатково передбачає введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнтові через приблизно 12 тижнів або приблизно 3 місяці після зазначеної першої дози.

E92. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E91, де зазначена перша доза містить приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

E93. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E92, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла є аглікозильованими або, якщо вони є глікозильованими, містять тільки залишки манози.

E94. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E93, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

E95. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з будь-якого з варіантів здійснення E64-E94, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

E96. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з будь-якого з варіантів здійснення E64-E94, де вказане антитіло до CGRP експресується або його отримують шляхом експресії в клітинах CHO.

E97. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з варіантів здійснення E64-E96, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

E98. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 % від вказаного значення.

E99. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 5 % від вказаного значення.

E100. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 1 % від вказаного значення.

E101. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,5 % від вказаного значення.

E102. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення E97, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 0,1% від

зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,1 % від вказаного значення.

ПРИКЛАДИ

Наведені нижче приклади передбачені для ілюстрації цього винаходу, але не повинні розглядатися як такі, що будь-яким чином обмежують обсяг формули винаходу.

ПРИКЛАД 1

Отримання антитіл, які зв'язують CGRP

Отримання ілюстративних антитіл до CGRP, Ab1-Ab14, що містять послідовності, представлені на ФІГ. 1A-12, розкрито в заявці РСТ згідно з WO/2012/162243, поданої тими ж авторами, яка опублікована 29 листопада 2012 року, зміст якої включено в даний документ шляхом посилання. Дана заявка ілюструє синтез цих антитіл в клітинах *Pichia pastoris*. Заявник цієї заявки додатково передбачає синтез антитіл до CGRP, Ab1-Ab14 і, зокрема, Ab6, в клітинах CHO.

ПРИКЛАД 2

Клінічне дослідження на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіла до CGRP відповідно до даного винаходу

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ

Гуманізоване антитіло IgG1 до CGRP, ідентифіковане в даному документі як Ab6, оцінювали на суб'єктах-людях щодо його здатності пригнічувати, зменшувати інтенсивність або попереджати напади мігрені з точки зору їх кількості, тривалості та/або інтенсивності. Антитіло Ab6 включає поліпептиди V_L і легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і SEQ ID NO: 221, відповідно, і включає поліпептиди V_H і важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 і SEQ ID NO: 201, відповідно. Це антитіло містить константну ділянку IgG1, яка має мутацію в константній ділянці важкого ланцюга (заміна залишку аспарагіну в положенні 297 на залишок аланіну, який в значній мірі усуває глікозилювання і літичну активність (див. патент США № 5624821)).

Конкретно, клінічну ефективність антитіла Ab6 тестували в плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні. Всіх учасників дослідження відбирали на підставі певних критеріїв. Зокрема, всі вони були особами, що страждають на мігрень, віком ≤50 років (ICHD-II, 2004, розділ 1), і, крім того, історія мігрені становила ≥12 місяців при ≥5 і ≤14 днів з мігренню в кожен 28-денний період протягом 3 місяців до скринінгу.

Крім того, всі з учасників дослідження застосовували лікарський препарат для невідкладної терапії мігрені ≤14 днів за 28-денний період і в межах цих днів застосовували триптан ≤10 днів за 28-денний період протягом 3 місяців до скринінгу і за 28-денний період заповнення електронного щоденника до рандомізації.

У таблиці 1 узагальнено демографічні характеристики досліджуваної популяції.

Таблиця 1

Початкові демографічні параметри та клінічні характеристики

Характеристика	Плацебо, iv (n=82)	Ab6, 1000 мг, iv (n=81)
Вік, середній ± SD (років)	39,0 (9,6)	38,6 (10,8)
Вага, середня ± SD (кг)	75,4 (14,4)	75,0 (16,5)
Жіноча стать	66 (80 %)	67 (83 %)
Раса:		
Європеїдна	66 (80,5 %)	66 (81,5 %)
Афро-американська	9 (11,0 %)	10 (12,4 %)
Монголоїдна	3 (3,7 %)	4 (5,0 %)
Інша	4 (4,8 %)	1 (1,1 %)
Початковий рівень (протягом 28 днів):		
Дні з мігренню, середнє ± SD	8,8 (2,7)	8,4 (2,1)
Напади мігрені, середнє ± SD	6,7 (2,4)	6,0 (2,2)
Частота головного болю, середнє ± SD	9,6 (2,8)	9,2 (2,6)
Години з мігренню, середнє ± SD	72,2 (51,0)	80,1 (49,1)
Бал за HIT-6, середнє ± SD	64,5 (4,44)	63,8 (5,21)
Бал за MSQ RFP, середнє ±SD	49,0 (17,9)	49,5 (21,2)
Бал за MSQ RFR, середнє ±SD	61,9 (22,7)	63,9 (24,0)
Бал за MSQ EF, середнє ±SD	59,5 (22,9)	59,8 (27,0)

Протягом усього дослідження від усіх учасників вимагали щодня записувати свій статус мігрені з використанням електронного щоденника. В електронному щоденнику суб'єкти дослідження повинні

були записувати кількість днів з мігренню на місяць, нападів мігрені на місяць, годин з мігренню на місяць, ступінь тяжкості мігрені і застосування будь-якого лікарського препарату, що купірує мігрень, такого як триптани.

Крім того, учасники дослідження повинні були використовувати електронні щоденники для запису свого статусу мігрені в 28-денний період до лікування за допомогою антитіл або плацебо, щоб встановити початковий рівень днів/годин/нападів мігрені на місяць. Це також дозволило учасникам дослідження освоїти застосування електронного щоденника.

Після 28-денного вступного періоду суб'єктів дослідження поділили на дві групи, кожна з яких включала 80 суб'єктів (ФІГ. 17). У першій групі, тобто групі лікування антитілами (n = 80), кожному суб'єкту в групі вводили внутрішньовенно одноразову дозу 1000 мг Ab6. У другій групі (n = 80), тобто групі плацебо, кожному з суб'єктів робили внутрішньовенну ін'єкцію, яка містила тільки водний розчин носія антитіл.

Учасників в групах лікування і плацебо оцінювали протягом 24 тижнів після введення дози. Спочатку проводили 12-тижневий проміжний аналіз. Після 12-тижневого проміжного аналізу проводили скоригований аналіз. Цей скоригований аналіз потенційно включав, наприклад, додавання або видалення даних пацієнта відповідно до протоколу дослідження, наприклад, оновлення даних, які не були повністю завантажені з електронних щоденників. Дане коригування приводило до незначних змін, але не вплинуло на загальні висновки.

Ефективність антитіла, як порівняти з плацебо, оцінювали частково на підставі даних, зафіксованих в записах електронного щоденника. Наприклад, цей аналіз включав порівняння кількості зареєстрованих днів з мігренню на місяць, нападів мігрені на місяць, годин з мігренню на місяць у суб'єктів в групі лікування, як порівняти з групою плацебо. Також порівнювали відсоткову частку пацієнтів, що відповідають на лікування, в кожній групі (тобто суб'єктів зі зменшенням кількості днів з мігренню на 50 %, 75 % і 100 %) в обох групах.

Крім того, слід було оцінити і порівняти відповіді суб'єктів в обох групах, які отримували лікування Ab6 і плацебо, в опитувальниках MSQ і HIT-6. MSQ являє собою часто використовуваний специфічний для захворювання інструмент для оцінки впливу мігрені на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQL). MSQ складається з 16 пунктів опитувальника якості життя, специфічного щодо мігрені (версія 1.0), який був розроблений Glaxo Wellcome Inc. MSQ передбачає вимірювати 3 параметри: (i) повсякденна діяльність-обмеження функції; (ii) повсякденна діяльність-профілактика функції і (iii) емоційна функція.

HIT-6 або функціональний вплив (також називається Тестом на вплив головного болю або HIT-6) також являє собою добре відомий інструмент для оцінки інтенсивності мігрені. В даному тесті використовують шість питань, щоб визначити вплив головного болю і його лікування на функціональне здоров'я і благополуччя людини.

Крім того, слід оцінити фармакокінетичні (ПК) властивості і імуногенність антитіла до CGRP у суб'єктів, яких лікували антитілом Ab6.

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ І АНАЛІЗ

Результати цього клінічного випробування на людях і аналізу до тижня 12 у суб'єктів, що одержали лікування, узагальнені в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Аналіз пацієнтів, що відповідають на лікування, стосовно кількості днів з мігренню

Період часу	% зменшення кількості днів з мігренню	Плацебо, iv	Ab6, 1000 мг, iv	p-значення
Тижні 1-4		n=80	n=75	
	50	40 (50,0)	58 (77,3)	p=0,0005
	75	19 (23,8)	39 (52,0)	p=0,0005
	100	4 (5,0)	21 (28,0)	p=0,0001
Тижні 5-8		n=80	n=78	
	50	43 (53,8)	59 (75,6)	p=0,0048
	75	28 (35,0)	35 (44,9)	p=0,2555
	100	12 (15,0)	21 (26,9)	p=0,0791
Тижні 9-12		n=77	n=72	
	50	51 (66,2)	54 (75,0)	p=0,2827
	75	24 (31,2)	38 (52,8)	p=0,0083
	100	13 (16,9)	29 (40,3)	p=0,0019

Крім того, результати клінічного дослідження порівнювали, виходячи з числа пацієнтів, що відповідають на лікування, в групах лікування і плацебо. Як показано на ФІГ. 13, число суб'єктів, у яких спостерігалось зменшення кількості днів з мігренню на 50, 75 або 100 % за кожен місяць проміжного періоду, порівнювали в групах лікування і плацебо. Як показано на фігурі, 60 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися щонайменше 50 % зменшенням кількості днів з головним болем, 31 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися щонайменше 75 % зменшенням кількості днів з головним болем і 15 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися 100 % зменшенням кількості днів з головним болем.

На відміну від цього 33 % групи, що одержувала лікування за допомогою плацебо, характеризувалися щонайменше 50 % зменшенням кількості днів з головним болем, 9 % групи, що одержувала лікування за допомогою плацебо, характеризувалися щонайменше 75 % зменшенням кількості днів з головним болем і 0 % (ніхто) групи, що одержувала лікування за допомогою плацебо, характеризувалися 100 % зменшенням кількості днів з головним болем.

Ці результати ясно показують, що зменшення кількості днів з мігренню було набагато більшим в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6. Якби не значний ефект плацебо, різниця в даних числах була б більш вираженою. (Підвищений ефект плацебо не є дивним, оскільки дане явище часто буває дуже високим в разі лікарських засобів, що застосовуються для лікування мігрені та інших неврологічних розладів).

Крім того, порівнювали % змінювання кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6. Як показано на ФІГ. 14, медіану ($\pm$ QR) % змінювання кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, порівнювали для 2 груп на протязі 12 тижнів після лікування. Ці результати, які є статистично значущими ($p = 0,0078$), ясно показують, що в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6, спостерігалось набагато більше зменшення кількості днів з головним болем на місяць, як порівняти з початковим рівнем, ніж у групі, що отримувала лікування за допомогою плацебо.

Крім того, порівнювали % змінювання кількості нападів мігрені на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6. Як показано на ФІГ. 15, медіану ($\pm$ QR) % змінювання кількості нападів мігрені на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, порівнювали на протязі 12 тижнів після лікування. Ці результати показують, що в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6, спостерігалось значно більше зниження кількості нападів мігрені на місяць, як порівняти з початковим рівнем, ніж у групі, що отримувала лікування за допомогою плацебо.

Додатково, порівнювали % змінювання кількості годин з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6. Як показано на ФІГ. 16, медіану ($\pm$ QR) % змінювання кількості годин з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, порівнювали для 2 груп на протязі 12 тижнів після лікування. Ці результати ясно показують, що в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6, спостерігалось більше зниження кількості годин з мігренню на місяць, як порівняти з початковим рівнем, ніж у групі, що отримувала лікування за допомогою плацебо.

Крім того, порівнювали результати HIT-6 для обох груп. Як уже зазначалося, даний опитувальник широко застосовується при оцінюванні статусу мігрені у індивідуумів з частою/хронічною мігренню. На ФІГ. 18 порівнюється аналіз пацієнтів, що відповідають на лікування згідно з HIT-6, для групи, що отримувала лікування за допомогою Ab6, і групи плацебо на початковому рівні, тижні 4 після лікування, тижні 8 після лікування і тижні 12 після лікування. Результати в кожен момент часу показують, що група, що отримувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалася статистично значущим поліпшенням балів згідно з HIT-6, як порівняти з групою плацебо, тобто 54,4 % для групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, як порівняти з 30 % для групи плацебо на тижні 4 ($p=0,0023$), 51,3 % для групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, як порівняти з 38,0 % для групи плацебо на тижні 8 ($p=0,1094$), і 61,1 % для групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, як порівняти з 33,3 % для групи плацебо на тижні 12 ($p=0,0007$). На ФІГ. 19 показана відсоткова частка пацієнтів з балом HIT-6, що відповідає деякому або незначному/відсутньому впливу, протягом часу в групах лікування плацебо і Ab6 (показана статистична а-значущість).

Крім того, на ФІГ. 20 міститься фармакокінетичний (PK) профіль Ab6, введеного внутрішньовенно в одноразовому дозуванні 1000 мг, в мг/мл на протязі 24-тижневого періоду після введення Ab6.

На ФІГ. 21 містяться фармакокінетичні (PK) параметри вільної речовини в плазмі крові: N (кількість пацієнтів), середнє і стандартне відхилення (SD) для одноразового внутрішньовенного дозування 1000 мг Ab6. Параметри, показані в таблиці, і одиниці вимірювання: C_{max} (мкг/мл), $AUC_{0-\infty}$ (мг*год/мл), період напіввиведення (дні), V_z (л) і CL (мл/год).

Подальший аналіз проводили для даних пацієнтів від 12 тижнів до 24 тижнів. Група лікування продовжувала демонструвати зменшення кількості днів з мігренню, як порівняти з контрольною групою, проте величина різниці зменшувалася з часом. Крім того, в контрольній групі спостерігалася

менша кількість днів з мігренню на місяць, ніж на початковому рівні. Вважали, що це щонайменше частково є результатом "втоми від щоденника", коли пацієнти могли не повідомляти про мігрень в день, коли мігрень дійсно траплялася, щоб уникнути витрат часу і зусиль при відповіді на подальші питання про випадки мігрені, які будуть з'являтися в результаті ствердної відповіді на питання, чи була у них мігрень в даний день.

Подальший аналіз результатів дослідження показаний на ФІГ. 22-33. Ці результати включають аналіз зміни (середнє $\pm$ SEM) кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня для Ab6 (1000 мг, iv), як порівняти з плацебо (ФІГ. 22), зміни середньої кількості днів з мігренню ($\pm$ SD) протягом часу для всієї аналізованої популяції (ФІГ. 23). Додатково показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 1-4 (ФІГ. 24), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 1-4 (ФІГ. 25), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 5-8 (ФІГ. 26), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 5-8 (ФІГ. 27), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 9-12 (ФІГ. 28), а також розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 9-12 (ФІГ. 29).

Також було проведено аналіз частоти пацієнтів, що відповідають на лікування (ФІГ. 30-32). На цих фігурах показана 50 %, 75 % і 100 % частота відповіді на лікування для груп лікування Ab6 і плацебо, відповідно. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на ≥ 50 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 50 %. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на ≥ 75 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 75 %. Аналогічно, суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на 100 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 100 %.

На ФІГ. 22 і 30-32 до інтервалів візитів застосовували нормалізацію шляхом множення частоти, що спостерігалася, на коефіцієнт, зворотний коефіцієнту заповнення, при цьому електронні щоденники заповнювали протягом 21-27 днів.

Також аналізували ступінь тяжкості мігрені. На ФІГ. 33 показано середній ступінь тяжкості мігрені протягом часу для всієї проаналізованої популяції. На використовуваний шкалі середній бал мігрені, що становить 3, репрезентує "помірний біль".

На ФІГ. 34 узагальнена зміна кількості днів з мігренню, нападів мігрені, годин з мігренню, середньої тяжкості мігрені, частоти головного болю і критеріїв ефективності, включаючи бал за HIT-6, MSQ (Опитувальник з якості життя, специфічний щодо мігрені), RFP (повсякденна діяльність-профілактика функції), MSQ RFR (повсякденна діяльність-обмеження функції) і MSQ EF (емоційна функція) від початкового рівня.

ПРИКЛАД 3

Клінічне дослідження на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіла до CGRP у пацієнтів з хронічною мігренню

У цьому прикладі описується рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне випробування з оцінки безпеки та ефективності Ab6 для попередження хронічної мігрені. В даному дослідженні 1072 пацієнти були рандомізовані для прийому Ab6 (300 мг або 100 мг) або плацебо, що вводяться шляхом інфузії один раз на кожні 12 тижнів. Щоб відповідати критеріям включення у випробування, пацієнти повинні були пережити щонайменше 15 днів з головним болем на місяць, з яких щонайменше вісім відповідали критеріям мігрені. У пацієнтів, які брали участь у випробуванні, спостерігалось в середньому 16,1 дня з мігренню на місяць на початковому рівні. Кінцеві точки дослідження включали середнє змінювання щомісячної кількості днів з мігренню від початкового рівня, зниження частоти випадків мігрені в день 1 і протягом днів 1-28, а також зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню щонайменше на 50 %, 75 % і 100 % від початкового рівня, змінювання від початкового рівня середньої щомісячної кількості днів прийому невідкладної лікарської терапії, специфічної щодо мігрені, і зниження від початкового рівня повідомлених пацієнтом балів впливу за тестом впливу головного болю (HIT-6). Введене антитіло Ab6 являє собою антитіло до CGRP, що складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201.

Характеристики пацієнтів узагальнені на ФІГ. 39, при цьому в окремих колонках представлені пацієнти, які отримують плацебо, 100 мг антитіла або 300 мг антитіла. Середня кількість років з моменту діагностування мігрені у пацієнтів становила від 17,0 до 19,0 років, середня тривалість наявності хронічної мігрені становила від 11,5 до 12,4 року, і від 44,3 % до 45,2 % пацієнтів використовували щонайменше один профілактичний лікарський препарат. На початковому рівні в обох групах лікування антитілом середня кількість днів з мігренню на місяць становила 16,1, в той час як для групи плацебо середня кількість днів з мігренню на місяць становила 16,2.

Зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню на зазначену відсоткову частку (50 %, 75 % або 100 %) від початкового рівня відноситься до кількості або відсоткової частки пацієнтів в групі лікування, у яких спостерігалось дане відсоткове зменшення кількості днів з мігренню на місяць. Наприклад, пацієнт, у якого на початковому рівні спостерігається 16 днів з мігренню на місяць, був пацієнтом, що відповідає на лікування на 75 %, якщо кількість днів з мігренню на місяць зменшилася

на щонайменше 12 днів на місяць протягом зазначеного періоду.

Результати показані на ФІГ. 35-39. На ФІГ. 35 показані відсоткові частки пацієнтів з мігренню в групах лікування 300 мг, 100 мг і плацебо в дні 1, 7, 14, 21 і 28. Найвища лінія показує результати для плацебо, найнижча лінія показує результати для дозування 300 мг, а середня лінія показує результати для дозування 100 мг.

Як показано на ФІГ. 35, в день 1 відсоток зниження частоти випадків мігрені становив 52 % для дозування 300 мг, 50 % при дозуванні 100 мг і 27 % для плацебо. Зниження було статистично значущим для обох груп лікування 100 мг і 300 мг, як порівняти з групою плацебо.

На ФІГ. 36-38 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, що досягли 50 %, 75 % і 100 % зменшення кількості днів з мігренню, відповідно, протягом місяця 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ої інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії). На кожному графіку стовпчики даних зліва направо показують результати для груп 100 мг, 300 мг і плацебо. Статистична значущість є такою, як показано. ++ вказує на статистично значущу відміну від плацебо; + вказує на статистично значущу відміну від плацебо (некоректовану), і § вказує на статистично значущу відміну від плацебо (апостеріорну).

ПРИКЛАД 4

Аналіз по підгрупах, виділених на початковому рівні, в клінічних дослідженнях на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіл до CGRP у пацієнтів з хронічною або епізодичною мігренню

У дослідженні хронічної мігрені, описаному в прикладі 3, при прийомі кожного пацієнта оцінювали на предмет потенційного головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів (МОН). МОН був присутній у 39,9 % (139 пацієнтів) в групі лікування 100 мг, 42,0 % (147 пацієнтів) в групі лікування 300 мг і 39,6 % (145 пацієнтів) у групі плацебо. Оцінка результатів лікування в цій підгрупі пацієнтів показала, що лікування антитілом до CGRP було ефективним щодо МОН (ФІГ. 41). Зокрема, в групі лікування 100 мг середня кількість днів з мігренню на місяць змінилася на -3,0 дня (95 % CI, від -4,56 до -1,52 дня) у пацієнтів, що мають МОН на початковому рівні, як порівняти з пацієнтами з МОН, що отримували плацебо. Аналогічним чином, в групі лікування 300 мг середня кількість днів з мігренню на місяць змінилася на -3,2 дня (95 % CI, від -4,66 до -1,78 дня) у пацієнтів, що мають МОН на початковому рівні, як порівняти з пацієнтами з МОН, що отримували плацебо. Навпаки, для пацієнтів без МОН на початковому рівні в групі лікування 100 мг середня кількість днів з мігренню на місяць змінилася на -1,3 дня (95 % CI, від -2,43 до -0,16 дня), як порівняти з пацієнтами без МОН на початковому рівні, що отримували плацебо. Аналогічним чином, для пацієнтів без МОН на початковому рівні в групі лікування 300 мг середня кількість днів з мігренню на місяць змінилася на -2,1 дня (95 % CI, від -3,24 до -0,88 дня), як порівняти з пацієнтами без МОН на початковому рівні, що отримували плацебо. Також була показана ефективність для інших підгруп, включаючи ефективність для пацієнтів із середньою частотою днів з мігренню (ММД), що становила менше 17 днів або 17 днів або більше, пацієнтів, вік яких на момент постановки діагнозу становив 21 рік або менше або більше 21 року, пацієнтів з тривалістю мігрені, що становить 15 років або менше або більше 15 років, пацієнтів, які страждають на мігрень з ауру або мігрень без аури, пацієнтів, які раніше приймали профілактичні лікарські препарати або не приймали профілактичні лікарські препарати, пацієнтів з супутнім профілактичним застосуванням лікарських препаратів або без супутнього профілактичного застосування лікарських препаратів, пацієнтів, що приймають триптан протягом 33 % днів або більше або менше 33 % днів. У кожному разі була показана ефективність для кожної підгрупи (ФІГ. 41).

В іншому клінічному випробуванні на людях з епізодичною мігренню пацієнтів рандомізували для отримання 100 мг Ab6 (n=221), 300 мг (n=222) або плацебо (n=222) в подвійному сліпому паралельному дослідженні. Після 28-денного періоду скринінгу пацієнтам внутрішньовенно вводили лікарський засіб або плацебо через кожні 3 місяці для здійснення в сукупності 4 інфузій (ФІГ. 40). Ефективність протягом місяців 1-3 була продемонстрована для обох груп лікування 100 мг і 300 мг, при цьому середня зміна кількості днів з мігренню становила -3,9 для групи лікування 100 мг і -4,3 дня для групи лікування 300 мг, як порівняти з -3,2 дня для групи плацебо. Також була показана ефективність для підгруп пацієнтів, включаючи ефективність для пацієнтів із середньою частотою днів з мігренню (ММД), що становила 9 днів або менше або більше 9 днів, пацієнтів, вік яких на момент постановки діагнозу становив 21 рік або менше або більше 21 року, пацієнтів з тривалістю мігрені, що становить 15 років або менше або більше 15 років, а також пацієнтів, які страждають на мігрень з ауру або мігрень без аури.

ПРИКЛАД 5

Вплив лікування за допомогою Ab6 на застосування лікарських препаратів у пацієнтів з хронічною і епізодичною мігренню

Під час досліджень пацієнтів з хронічною мігренню, описаних в прикладі 3, і пацієнтів з епізодичною мігренню, описаних в прикладі 4, пацієнти також щоденно реєстрували застосування лікарського препарату невідкладної терапії в електронному щоденнику, і їм дозволяли застосовувати лікарський препарат невідкладної терапії на свій розсуд. Лікарські препарати невідкладної терапії при мігрені включали алкалоїди ріжків, триптани і анальгетики (наприклад, NSAID, опіоїди і комбіновані

анальгетики, що містять кофеїн).

Для подальшого аналізу пацієнтів стратифікували за кількістю днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії на протязі 28-денного періоду скринінгу (1-9 або ≥ 10 днів; "початковий рівень"). Дні прийому лікарського препарату невідкладної терапії рахували для окремих типів лікарських препаратів невідкладної терапії і об'єднували, що означає, що якщо в одні й ті ж календарні дні використовувалися лікарські препарати 2-ох або більше типів, вони враховувалися як окремі дні застосування лікарських препаратів. Наприклад, якщо пацієнт приймав опіоїд і триптан в один і той же день, це зараховувалося як 2 дні прийому лікарських препаратів невідкладної терапії. Ці аналізи включали пацієнтів, які протягом 28-денного початкового періоду скринінгу застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше 1 день.

У пацієнтів як з хронічною мігренню, так і з епізодичною мігренню, які застосовували лікарські препарати невідкладної терапії протягом 28-денного початкового періоду, лікування за допомогою Ab6 призводило до більш значного, ніж у групі плацебо, середнього зниження щомісячної кількості днів з мігренню і днів прийому лікарського препарату невідкладної терапії вже через 1 місяць після введення дози з аналогічними результатами в інтервалах прийому 2 доз на протязі 6 місяців.

У пацієнтів з хронічною мігренню, що приймали лікарський препарат невідкладної терапії ≥ 1 дня на початковому рівні, в разі Ab6 систематично продемонстровані більші зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню протягом 6 місяців лікування, ніж для групи плацебо (ФІГ. 42). Пацієнти з хронічною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць на початковому рівні, продемонстрували більше зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, ніж група плацебо, вже через 1 місяць після лікування і протягом всього 6-місячного періоду лікування (ФІГ. 43). У підгрупі пацієнтів з хронічною мігренню, які приймали лікарський препарат невідкладної терапії на протязі 1-9 днів на початковому рівні, зміна кількості днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня була більшою в групі 300 мг Ab6, ніж в групі плацебо, протягом 6 місяців лікування (ФІГ. 44). Явне зменшення кількості днів прийому лікарських препаратів на місяць спостерігали у пацієнтів з щонайменше 10 днями застосування лікарських препаратів на місяць на початковому рівні для обох груп лікування за допомогою Ab6, як порівняти з плацебо, протягом всього 6-місячного періоду. На ФІГ. 45 показані зміни кількості днів застосування лікарських препаратів на місяць 1 і місяць 6 в підгрупах пацієнтів з хронічною мігренню з ≥ 1 , 1-9 і ≥ 10 днями застосування лікарського препарату невідкладної терапії на початковому рівні. Ab6 продемонструвало більший лікувальний ефект в контексті зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, ніж в групі плацебо, за винятком пацієнтів із застосуванням 1-9 днів на місяць на початковому рівні, що отримували 100 мг Ab6, в момент часу місяць 6.

Аналогічним чином, в інтервалах введення 2-ох доз протягом 6 місяців у пацієнтів з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії один або більше днів на початковому рівні, спостерігалися більші зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню за допомогою Ab6, ніж в групі плацебо (ФІГ. 46). Пацієнти з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць протягом початкового періоду, продемонстрували більші зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, ніж в групі плацебо, вже через 1 місяць після лікування і протягом всього 6-місячного періоду лікування (ФІГ. 47). У підгрупі пацієнтів з епізодичною мігренню, які приймали лікарський препарат невідкладної терапії 1-9 днів протягом початкового періоду, зміна кількості днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня була більшою в групі Ab6, ніж в групі плацебо, протягом 6 місяців лікування (ФІГ. 48). Аналогічну картину спостерігали в підгрупі пацієнтів, які приймали лікарський препарат невідкладної терапії ≥ 10 днів на початковому рівні, хоча менші розміри вибірки могли внести вклад в менш чітко простежувану закономірність протягом часу. На ФІГ. 49 показані зміни кількості днів застосування лікарських препаратів на місяць 1 і місяць 6 в підгрупах пацієнтів з епізодичною мігренню з ≥ 1 , 1-9 і ≥ 10 днями застосування лікарського препарату невідкладної терапії на початковому рівні. Зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії було більшим в групах лікування за допомогою Ab6, ніж в групі плацебо, за винятком пацієнтів із застосуванням ≥ 10 днів на місяць на початковому рівні, що отримували 100 мг Ab6, в момент часу місяць 6.

Результати показують, що пацієнти як з епізодичною мігренню, так і з хронічною мігренню, які мали ризик розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів (застосування лікарського препарату невідкладної терапії ≥ 10 днів на місяць), продемонстрували найбільші зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, при цьому лікування за допомогою Ab6 в цілому призводило до більшого зменшення кількості днів застосування лікарських препаратів, ніж плацебо.

Лікарські препарати невідкладної терапії від головного болю, про які найбільш часто повідомляється, у > 10 % суб'єктів включали томапирин N (44,5 %) (комбінація парацетамолу, аспірину і кофеїну), ібупрофен (40,6 %), суматриптан (33,6 %), парацетамол (ацетамінофен) (20,3 %) і

напроксен натрію (10,2 %). Лікарський препарат для попередження головного болю, про який найбільш часто повідомляється, у > 10 % суб'єктів являв собою топірамат (12,5 %).

Приклад 6

Ефективність антитіл до CGRP у суб'єктів, які відчувають гострий напад мігрені

У цьому прикладі описується рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне випробування з оцінки безпеки та ефективності Ab6 для невідкладного лікування мігрені. У дослідженні приблизно 450 пацієнтів рандомізували 1:1 для прийому 100 мг Ab6 або плацебо. Протягом періоду скринінгу (приблизно 1-8 тижнів) пацієнтів оцінили щодо частоти мігрені і частоти застосування лікарських препаратів. Відповідні критеріям включення пацієнти характеризуються частотою нападів мігрені, що становить приблизно 4-15 днів з мігренню на місяць за 3 місяці до скринінгу. Відповідно до історії хвороби, типовий приступ мігрені у суб'єкта, якщо його не лікувати, буде пов'язаний з головним болем від помірної до сильної інтенсивності і з найбільш докучливим симптомом, що представляє собою нудоту, світлобоязнь або фонофобію. Для участі у випробуванні суб'єкти повинні не відчувати головний біль протягом щонайменше 24 годин до початку мігрені, що відповідає вимогам. В день лікування пацієнт буде відправлятися в дослідницький центр, і внутрішньовенну інфузію, що містить 100 мг Ab6 або плацебо, починатимуть через приблизно 1-6 годин від початку нападу. Пацієнти не отримуватимуть ніяких інших моноклональних антитіл (наприклад, будь-яке антагоністичне антитіло до CGRP) в межах 6-місячного періоду до скринінгу.

Спільними первинними кінцевими точками є час до позбавлення від головного болю і час до відсутності найбільш докучливого симптому. До спільних ключових вторинних кінцевих точок відносяться позбавлення від головного болю через 2 години і відсутність найбільш докучливого симптому через 2 години. Вторинними кінцевими точками є час до купірування головного болю, позбавлення від головного болю через 2 години зі стійким позбавленням від головного болю протягом 24 і 48 годин, застосування лікарського препарату для екстреної допомоги через 24 години і через 48 годин, відсутність світлобоязні через 2 години, відсутність фонофобії через 2 години, відсутність нудоти через 2 години, зміна в порівнянні з початковим рівнем в Тесті на вплив головного болю (HIT-6) на тижні 4 і зміна в порівнянні з початковим рівнем за Опитувальником оптимізації лікування мігрені-6 (mTOQ-6) на тижні 4. Дослідницькі кінцеві точки являють собою відсутність головного болю в усі моменти часу, відмінні від 2 годин, відсутність світлобоязні в усі моменти часу, відмінні від 2 годин, відсутність фонофобії в усі моменти часу, відмінні від 2 годин, відсутність нудоти в усі моменти часу, відмінні від 2 годин, рецидив болю, якщо через 2 години у суб'єкта був відсутній головний біль, загальне враження пацієнта про зміни (PGIC) на тижні 4 і час до наступного нападу мігрені. Дані стосовно головного болю збирають на підставі шкали з 4 пунктів, де 3 відповідає сильному болю, 2 відповідає помірному болю, 1 відповідає легкому болю і 0 відповідає відсутності болю. Позбавлення від болю являє собою відсутність болю (0) при відсутності лікарського препарату для екстреної допомоги (зверніть увагу, що в даному випробуванні лікарський препарат для екстреної допомоги не слід використовувати протягом 2 годин після завершення інфузії, щоб відокремити ефекти антитіла від ефектів лікарського препарату для екстреної допомоги, однак, в рамках нормального застосування доволіно можна використовувати лікарський препарат для екстреної допомоги; при цьому будь-яке застосування лікарського препарату для екстреної допомоги збирається як дані).

Статистичний аналіз виконують для визначення значущості відмінності кінцевих точок між пацієнтами, які отримують Ab6 або плацебо, в тому числі часу до позбавлення від болю і часу до відсутності найбільш докучливого симптому, а також для кожної з інших вищезазначених кінцевих точок.

Застосування лікарського препарату для екстреної допомоги відноситься до будь-якого втручання (медичного або апаратного), що чиниться суб'єкту для забезпечення купірування мігрені. В даному дослідженні його не слід проводити раніше, ніж через 2 години після завершення введення досліджуваного лікарського засобу, щоб відокремити ефекти антитіла від ефектів вказаного лікарського препарату для екстреної допомоги, однак лікарський препарат для екстреної допомоги не протипоказаний. Частка суб'єктів, що потребують застосування лікарських препаратів для екстреної допомоги, узагальнена в дослідженні. Лікарський препарат для невідкладної терапії включає будь-який лікарський препарат для лікування мігрені або пов'язаних з мігренню симптомів, наприклад, триптани, анальгетики, такі як неопіоїдні або опіоїдні/наркотики, ацетамінофен, NSAID, комбіновані лікарські препарати, такі як EXCEDRIN® або EXCEDRIN MIGRAINE®, лікарські препарати проти нудоти, ерготаміни, похідні ріжків і т. д.

Відсутність симптомів, пов'язаних з мігренню (світлобоязнь, фонофобія і нудота), відноситься до відсутності або присутності кожного з вищезазначених симптомів, пов'язаних з мігренню, повідомлених суб'єктом. Частка суб'єктів, у яких відсутні симптоми і не було введення лікарських препаратів для екстреної допомоги, узагальнена в цьому дослідженні.

Тест на вплив головного болю (HIT-6) оцінюють як зміну загального бала від початкового рівня, і в даному дослідженні його підсумовують і порівнюють між групами лікування.

Опитувальник оптимізації лікування мігрені-6 (mTOQ-6) оцінюють як зміну загального бала від

початкового рівня, і в даному дослідженні його підсумовують і порівнюють між групами лікування.

Час до купірування головного болю оцінюють як перший момент часу після завершення інфузії, коли суб'єкт повідомляє про купірування болю, що означає, що його головний біль перейшов з помірного або сильного (2 або 3) до легкого болю або відсутності болю (1 або 0) без введення лікарського препарату для екстреної допомоги.

Рецидив болю оцінюють як виникнення головного болю будь-якого ступеня тяжкості в межах 48 годин після введення лікарського засобу у пацієнта, у якого був відсутній головний біль (0) через 2 години. Частка суб'єктів з рецидивом головного болю будь-якого ступеня тяжкості узагальнена в даному дослідженні.

Дослідження показує, що Ab6 є ефективним і безпечним при лікуванні гострої мігрені.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Lundbeck A/S

<120> НЕВІДКЛАДНЕ ЛІКУВАННЯ І ШВИДКЕ ЛІКУВАННЯ ГОЛОВНОГО БОЛЮ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИТІЛ ДО CGRP

<130> 1143257.008601

<160> 567

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1

<211> 439

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 1

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
		115					120					125					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
		130				135					140						
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His		
145					150					155					160		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser		
				165					170						175		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys		
			180					185					190				
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu		
		195					200					205					
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro		
	210					215					220						
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys		
225					230					235					240		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val		
				245					250					255			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp		
			260					265					270				
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr		
		275					280					285					
Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp		
	290					295					300						
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu		
305					310					315					320		
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg		
				325					330					335			
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys		
			340					345					350				
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp		
		355					360					365					

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 2

<211> 109

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 2

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 3

<211> 29

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 3

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25

<210> 4
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 4

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 5
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 5

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 6
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 6

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 7
<211> 31
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 7

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met
1				5					10					15	

Thr	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
			20					25					30	

<210> 8

<211> 3

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 8

Gly Asp Ile
1

<210> 9

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 9

Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 10

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 10

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	

Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35				40					45			

Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75	80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	100	105	110	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140	
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155	160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175	
Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	195	200	205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	210	215	220	
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	225	230	235	240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	245	250	255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	260	265	270	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	275	280	285	

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 11
 <211> 1320
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 11
 cagtcgctgg aggagtcgag gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300
 ccaggcacc ctcgtaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gccatcggc cttccccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
 accaagggtg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
 aacaactaca agaccacgcc tcccggtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
 aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 12
<211> 327
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 12
cagtcgctgg aggagtcscgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccagggtcca 120
gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180
tgggcgaaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
accagtctga caaccgagga cacggccacc tattttctgtg ccagagggga catctggggc 300
ccaggcaccs tcgtcacctg ctcgagc 327

<210> 13
<211> 87
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 13
cagtcgctgg aggagtcscgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tgcacagtct ctggactcga cctcagt 87

<210> 14
<211> 15
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 14
agctactaca tgcaa 15

<210> 15
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 15
tgggtcscgg aggtccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 16
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 16
 gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaagggc 48

 <210> 17
 <211> 93
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 17
 cgattcacca tctccagagc ctcgtcgacc acgggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60
 accgaggaca cggccacctt tttctgtgcc aga 93

 <210> 18
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 18
 ggggacatc 9

 <210> 19
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 19
 tggggcccaag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

 <210> 20
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 20
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

```

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      120
tggaactcag ggcgccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc      300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc cctgtgccag cacctgaact cctggggggga      360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc gcggggagga gcagtacgcc      540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag      720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                     993

```

<210> 21
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 21

```

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1           5           10          15

```

```

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
          20           25           30

```

```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
          35           40           45

```

```

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
          50           55           60

```

```

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65           70           75           80

```

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 22

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 22

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 23
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 23

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 24
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 25

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 26

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 27

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 28
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 28

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 29
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 30
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 30

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 31
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 31

caagtgtctga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag	240
tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggagggac cgagggtggtg gtcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc c tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

<210> 32
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 32	
caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca	180
tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag	240
tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggagc cgaggtgggtg gtcaaacgt	339

<210> 33
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 33	
caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgc	66

<210> 34
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 34	
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39

<210> 35
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 35
 tggatatcagc agaаасссagг gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 36
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 36
 tctacatсса ctctggcatc t 21

<210> 37
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 37
 ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60
 gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 38
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 38
 ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttggt 39

<210> 39
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 39
 ttcggcggag gгассгaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 40
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 40

```
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga      60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg      120
aagggtgata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc      180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa      240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc      300
ttcaacaggg gagagtgtta g                                              321
```

<210> 41

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 41

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1              5              10              15
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
                20              25              30
```

```
Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35              40              45
```

```
Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50              55              60
```

```
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65              70              75              80
```

```
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
          85              90              95
```

```
Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
          100             105             110
```

```
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
          115             120             125
```

```
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130              135              140
```

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 42
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 43
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 43

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 44
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 44

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 45
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 45

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 46
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 46

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 47
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 47

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 48
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 48

Gly Asp Ile
1

<210> 49
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 49

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 50
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 50

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys		85	90	95
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys		100	105	110
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro		115	120	125
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys		130	135	140
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp		145	150	155
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu		165	170	175
Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu		180	185	190
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn		195	200	205
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly		210	215	220
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu		225	230	235
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr		245	250	255
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn		260	265	270
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe		275	280	285
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn		290	295	300
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr		305	310	315
																			320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 51
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 51
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctcca ccaagggccc atcggctcttc 360
cccttggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccacag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat 840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aaatga 1326

<210> 52
<211> 333

<212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 52
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180
 agctgggсga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 tggggссаag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 53
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 53
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt 90

<210> 54
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 54
 agctactaca tgсаа 15

<210> 55
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 55
 tgggtccgtc aggtccagc gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 56
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 56
 gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaagggc 48

<210> 57
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 57
 cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaatt gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 58
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 58
 ggggacatc 9

<210> 59
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 59
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 60
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 60
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg 120
 tggaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 62

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 63
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 63

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 64
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 64

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 65
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 65

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 66
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 66

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 67
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 67

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 68
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 68

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 69
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 69

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 70
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 70

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 71

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 71

caagtgcgtga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

<210> 72
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 72
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300
 tttgttttcg gcggaggaac caaggtgga atcaaactg 339

<210> 73
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 73
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgc 66

<210> 74
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 74
 caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 75
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 75
 tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 76
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 76
 tctacatcca ctctggcatc t 21

 <210> 77
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 77
 ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

 <210> 78
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 78
 ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

 <210> 79
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 79
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

 <210> 80
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 80
 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aagggtggata	acgcctcca	atcgggtaac	tcccaggaga	gtgtcacaga	gcaggacagc	180
aaggacagca	cctacagcct	cagcagcacc	ctgacgctga	gcaaagcaga	ctacgagaaa	240
cacaaagtct	acgcctgcga	agtcacccat	cagggcctga	gctcgcccg	cacaaagagc	300
ttcaacaggg	gagagtgtta	g				321

<210>	81
<211>	441
<212>	БІЛОК
<213>	Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 81

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly
145					150					155					160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 82
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 83
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 83

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 84
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 84

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 85
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 85

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 86

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 87
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 87

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 88
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 88

Gly Asp Ile
1

<210> 89
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 89

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 90
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 90

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
85 90 95

$\langle 210 \rangle$	91
$\langle 211 \rangle$	1326

<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 91

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg	180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc	420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa	720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagg ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagg cagcctgacc	1080
tgccctggta aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aatga	1326

<210> 92

<211> 333

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 92
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataaacac atactacgcg 180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 93
<211> 90
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 93
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt 90

<210> 94
<211> 15
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 94
agctactaca tgcaa 15

<210> 95
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 95
tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 96
<211> 48
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 96
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 97
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 97
 cgattcaccа tctccagаgа саattccaag accacgggtgt atcttcaaаt gaacagcctg 60
 agagctgagg асactgctgt gtattttctgt gctаgа 96

<210> 98
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 98
 ggggacatc 9

<210> 99
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 99
 tggggссаag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 100
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 100
 gcctccaccа agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
 aaatcttggtg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctggggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc аaggacacc tcатgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccac cggggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 101

<211> 219

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 101

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 102

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 102

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 103
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 103

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
1				5					10					15	

Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys
			20		

<210> 104
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 104

Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asp	Asn	Asn	Tyr	Leu	Ala
1				5					10			

<210> 105
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 105

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 106
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 106

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 107
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 107

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 108
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 108

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 110
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 111
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 111
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
 tttgttttcg gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
 gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 112
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 112
 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300
 tttgttttctg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 113
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 113
 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgc 66

<210> 114
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 114
 caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 115
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 115
 tggatatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 116
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 116
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 117
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 117
gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 118
<211> 39
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 118
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 119
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 119
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 120
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 120
acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

<210> 121

<211> 439

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 121

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435

<210> 122
<211> 109
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 122

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 123
<211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 123

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 124
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 124

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 125
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 125

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 126
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 126

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 127
<211> 31
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 127

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 128
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 128

Gly Asp Ile

1

<210> 129

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 129

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

<210> 130

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 130

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1

5

10

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 131

<211> 1320

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 131
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tggtccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccagggtcca 120
gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300
ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg 360
gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggcc tggtgtgcct ggtcaaggac 420
tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 600
accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 720
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 840
acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg 1020
tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
aacaactaca agaccacgcc tcccgctgtg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaata 1320

<210> 132
<211> 327
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 132
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
tggtccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccagggtcca 120
gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
ccgggcaccc tcgtcacccgt ctcgagc	327
<210> 133	
<211> 87	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 133	
cagtcgctgg aggagtcctgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
tgttccgtct ctggcatcga cctcagt	87
<210> 134	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 134	
ggctactaca tgaac	15
<210> 135	
<211> 42	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 135	
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
<210> 136	
<211> 48	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 136	
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
<210> 137	
<211> 93	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 137
cgattcacca tctccaaaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60
accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 138
<211> 9
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 138
ggggacatc 9

<210> 139
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 139
tgggggcccg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 140
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 140
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

```

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag      720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg      840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993

```

<210> 141

<211> 219

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 141

```

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1           5           10          15

```

```

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
          20           25           30

```

```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
          35           40           45

```

```

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
          50           55           60

```

```

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65           70           75           80

```

```

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
          85           90           95

```

```

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
          100          105          110

```

```

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
          115          120          125

```

```

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
          130          135          140

```

```

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145           150          155          160

```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 142

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 142

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 143

<211> 22

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 143

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ser
1				5					10					15	

Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys
					20

<210> 144
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 144

Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	His	Asn	Thr	Tyr	Leu	Ala
1				5					10			

<210> 145
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 145

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 146
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 146

Asp	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser
1				5		

<210> 147
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 147

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 148

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 148

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 149

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 149

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 150

<211> 106

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 150

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 151
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 151
 caagtgtctga cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgctc tgggggtccca 180
 tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240
 tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
 tttgttttctg gcggaggagc cgaggtgggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
 gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgctc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 152
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 152
 caagtgtctga cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tgggggtccca	180
tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag	240
tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt	300
tttgtttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339

<210> 153
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 153	
caagtgtga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgc	66

<210> 154
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 154	
caggccagtc agagtgttta tcataaacacc tacctggcc	39

<210> 155
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 155	
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aaacaactga tctat	45

<210> 156
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 156	
gatgcatcca ctctggcgtc t	21

<210> 157
 <211> 96

<212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 157
 ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60
 ggcgtgcagt gtaacgatgc tgccgcttac tactgt 96

<210> 158
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 158
 ctgggcagtt atgattgtac taatggatgat tgttttggt 39

<210> 159
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 159
 ttcggcgag gagaccgaggt ggtgggtcaaa cgt 33

<210> 160
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 160
 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgcccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 161
 <211> 441
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	225	230	235	240
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	245	250	255	
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	260	265	270	
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	275	280	285	
Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	290	295	300	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	305	310	315	320
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	325	330	335	
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	340	345	350	
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	355	360	365	
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	370	375	380	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	385	390	395	400
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	405	410	415	
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	420	425	430	
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								435	440		

<210> 162
 <211> 111
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 163

<211> 30

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 164

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 164

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 165
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 165

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 166
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 166

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 167
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 167

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 168
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 168

Gly Asp Ile
1

<210> 169
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 169

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 170

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 171

<211> 1326

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 171

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attgggtatta atgggtgccac atactacgcg 180

agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaataaaca gacctagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tgggggccaag ggacctctcg caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcggtcttc	360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tctgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggtgtg cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaca agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
gccctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
caggtgtaca cctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aaatga	1326

<210> 172
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 172	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaataaaca gacctagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tgggggccaag ggacctctcg caccgtctcg agc	333

<210> 173
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 173
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

 <210> 174
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 174
 ggctactaca tgaac 15

 <210> 175
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 175
 tgggtccgtc aggtccagc gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

 <210> 176
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 176
 gtcattggta ttaatgggtc cacatactac gcgagctggg cgaagggc 48

 <210> 177
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 177
 cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 178
<211> 9
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 178
ggggacatc

9

<210> 179
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 179
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc

33

<210> 180
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 180
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc cgtgcccag cacctgaact cctggggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 181
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 181

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 182

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 182

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 183

<211> 22

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 183

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
1				5					10					15	

Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys
			20		

<210> 184

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 184

Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	His	Asn	Thr	Tyr	Leu	Ala
1				5					10			

<210> 185

<211> 15

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 185

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 186

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 186

Asp	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser
1				5		

<210> 187

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 187

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 188
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 188

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 189

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 190
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 190

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 191
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 191
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc ctagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 192
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 192
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttggttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 193
<211> 66
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 193
caagtgcgtga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgc 66

<210> 194
<211> 39
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 194
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 195
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 195
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 196
<211> 21
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 196
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 197
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 197
 ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 198
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 198
 ctgggacagtt atgattgtac taatgggtgat tgttttggtt 39

<210> 199
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 199
 ttccggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 200
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 200
 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 201
 <211> 441
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 201

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr		
			20					25					30				
Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys		
	50					55					60						
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu		
65					70					75					80		
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala		
				85					90					95			
Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala		
			100					105						110			
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser		
		115					120					125					
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe		
	130					135					140						
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly		
145					150					155					160		
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu		
				165					170					175			
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr		
			180					185					190				
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	Arg		
		195					200					205					
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro		
	210					215					220						
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys		
225					230					235					240		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val		
				245					250					255			

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 202
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 202

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 203

<211> 30

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 203

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 204

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 204

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 205

<211> 14

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 206
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 206

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 207
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 207

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 208
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 208

Gly Asp Ile
1

<210> 209
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 209

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 210

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 210

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 211
 <211> 1326
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 211
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
 agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
 cccttggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgagggtca catgctggtt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaca agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aatga	1326

<210> 212
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 212	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaataaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

<210> 213
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 213
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 214
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 214
 ggctactaca tgaac 15

<210> 215
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 215
 tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 216
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 216
 gtcattggta ttaatgggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 217
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 217
 cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 218
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 218
 ggggacatc 9

<210> 219
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 219
 tggggcсааg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 220
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 220
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagttct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc gcggggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 221
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 221

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 222
<211> 113
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 222

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 223
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 223

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 224
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 224

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 225
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 225

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 226

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 227
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 228

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 229
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 229

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 230
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 230

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 231
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 231
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300
 tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
 gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 232
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 232
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300
 tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 233
 <211> 66

<212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 233
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgc 66

<210> 234
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 234
 caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 235
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 235
 tggatatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 236
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 236
 gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 237
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 237
 ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 238
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 238
 ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 239
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 239
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 240
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 240
 acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 241
 <211> 440
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 241

 Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
 1 5 10 15

 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
 20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
 65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 85 90 95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 100 105 110

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 115 120 125

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 130 135 140

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 145 150 155 160

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 180 185 190

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 195 200 205

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 242
<211> 110
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 242

Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 243

<211> 30

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 243

Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 244

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 244

Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 245

<211> 14

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 245

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 246

<211> 16

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 246

Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 247

<211> 31

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 247

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 248

<211> 3

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 248

Gly Asp Ile
1

<210> 249

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 249

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 250

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 251
 <211> 1323
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 251
 caggagcagc tgaaggagtc cggggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60
 acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180
 agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240
 atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300
 ggcccaggca cctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360
 ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag 420
 gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480
 cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc 540
 gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600

aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttggtg acaaaaactca cacatgcccc	660
ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc	720
aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc	780
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	840
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc	900
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc	960
ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1020
gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc	1080
ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1140
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac	1200
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1260
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1320
tga	1323

<210> 252
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 252	
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc	60
acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttgggtatta atggtcgcac atactacgcg	180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa	240
atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg	300
ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc	330

<210> 253
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 253	
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc	60
acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt	90

<210>	254	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	254	
	аассастаса tgсаа	15
<210>	255	
<211>	42	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	255	
	tggggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga	42
<210>	256	
<211>	48	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	256	
	gtcgttggtta ttaatggctcg cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
<210>	257	
<211>	93	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	257	
	cgattcacca tctccagaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac caggctgaca	60
	accgaggaca cggccacctt tttctgtgcc aga	93
<210>	258	
<211>	9	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	258	
	ggggacatc	9

<210> 259
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 259
tggggccsag gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 260
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 260
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggctcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 261
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 261

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 262
<211> 113
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 262

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 263
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 263

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 264
<211> 13

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 264

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 265

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 266

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 267
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 267

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 268
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 268

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 269
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 269

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 270
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 270

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 271
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 271
caagtgtctga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggctctca 180
tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300
tttgtttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggtgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 272
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 272
caagtgtctga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggctctca 180
tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300
tttgtttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 273
<211> 66
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 273	
caagtgtctga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgc	66
<210> 274	
<211> 39	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 274	
caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc	39
<210> 275	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 275	
tggtatcagc aгааасссagг gcagcctccc aagcaactga tctat	45
<210> 276	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 276	
tctacatcca ctctggcatc t	21
<210> 277	
<211> 96	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Сконструйована послідовність антитіла	
<400> 277	
ggggtctcat cgcgattcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
<210> 278	
<211> 39	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 278

ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttggt 39

<210> 279

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 279

ttcggcgag gacccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 280

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 280

acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 281

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 281

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly	Val	Val	Gly	Ile	Asn	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	50	55	60
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	65	70	75
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	85	90	95
Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	100	105	110
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	115	120	125
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	130	135	140
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	145	150	155
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	165	170	175
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	180	185	190
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	195	200	205
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	210	215	220
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	225	230	235
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	245	250	255
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	260	265	270
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	275	280	285
Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	290	295	300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 282

<211> 111

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 282

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 283
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 283

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 284
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 284

Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 285
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 286
<211> 16

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 286

Val	Val	Gly	Ile	Asn	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 287
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 287

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 288
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 288

Gly Asp Ile
1

<210> 289
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 289

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 290
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 290

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 291
 <211> 1326
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 291
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180
 agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccacgctgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcgga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
caggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggtctcgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aaatga	1326

<210> 292
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 292	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg	180
agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

<210> 293
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 293	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90

<210> 294
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	294	
	аассастаса tgсаа	15
<210>	295	
<211>	42	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	295	
	tgggtccgtc aggcctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
<210>	296	
<211>	48	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	296	
	gtcggttggt tcaatggctg cacatactac gcgagctggg cgaaggc	48
<210>	297	
<211>	96	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	297	
	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
	agagctgagg асactgctgt gtattttctgt gctaga	96
<210>	298	
<211>	9	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	298	
	ggggacatc	9
<210>	299	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 299
tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 300
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 300
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctggggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 301
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 301

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	1	5	10	15
Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asn	Tyr	Asn	20	25	30	
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Gln	Leu	35	40	45	
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	65	70	75	80
Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	85	90	95	
Thr	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	100	105	110	
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	115	120	125	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	130	135	140	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	145	150	155	160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	165	170	175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	180	185	190	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	195	200	205	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys	210	215							

<210> 302

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 302

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 303

<211> 22

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 303

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 304

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 304

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 305

<211> 15

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 305

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 306

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 306

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 307

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 307

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 308

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 308

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 309

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 309

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 310

<211> 106

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 310

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 311

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 311

caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgttttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gattttactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggtctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc ctagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

<210> 312

<211> 339

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 312

caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagag tgttttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gattttactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339

<210> 313

<211> 66

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 313

caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgc	66

<210>	314	
<211>	39	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	314	
	caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc	39
<210>	315	
<211>	45	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	315	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
<210>	316	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	316	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
<210>	317	
<211>	96	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	317	
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
<210>	318	
<211>	39	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	318	
	ctgggcagtt atgattgtag tactgggtgat tgttttggtt	39

<210> 319
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 319
ttcggcgag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 320
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 320
acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 321
<211> 439
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 321

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65 70 75 80

Ala	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Thr	Arg	Gly	
				85					90					95		
Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
			100					105						110		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
			115					120					125			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
			130				135				140					
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
					150					155					160	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
				165						170					175	
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
				180					185					190		
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
				195				200					205			
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
				210			215					220				
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
					230					235					240	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
				245						250					255	
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
				260				265					270			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
				275				280					285			
Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
				290			295					300				
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
					310					315					320	

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 322

<211> 109

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 322

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 323
<211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 323

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25

<210> 324
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 324

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 325
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 325

Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 326

Val	Ile	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Trp	Ala	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 327

<211> 31

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 327

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Arg	Met
1				5					10					15	

Ala	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Thr	Arg
			20					25					30	

<210> 328

<211> 3

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 328

Gly Asp Ile
1

<210> 329

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 329

Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 330

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 330

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	1	5	10	15
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	20	25	30	
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	35	40	45	
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75	80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	100	105	110	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140	
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155	160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175	
Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	195	200	205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	210	215	220	
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	225	230	235	240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	245	250	255	

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 331
 <211> 1320
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 331
 cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120
 gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240
 gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300
 ccgggggacc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg 360
 gcacctctct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttggggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 600
 accaagggtg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 720
 gacacctca tgatctcccg gacctctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca	tcgagaaaac	catctccaaa	gccaaagggc	agccccgaga	accacaggtg	1020
tacaccctgc	ccccatcccc	ggaggagatg	accaagaacc	aggtcagcct	gacctgcctg	1080
gtcaaaggct	tctatcccag	cgacatcgcc	gtggagtggg	agagcaatgg	gcagccggag	1140
aacaactaca	agaccacgcc	tcccgtgctg	gactccgacg	gctccttctt	cctctacagc	1200
aagctcaccg	tggacaagag	caggtggcag	caggggaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg	1260
catgaggctc	tgcacaacca	ctacacgcag	aagagcctct	ccctgtctcc	gggtaaatga	1320

<210> 332
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 332	
cagtcgctgg	aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
tgcacagtct	ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120
gggagggggc	tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180
tgggcgaaag	gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240
gccagtctga	caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300
ccgggggacc	tcgtcacctg ctcgagc 327

<210> 333
 <211> 87
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 333	
cagtcgctgg	aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
tgcacagtct	ctggaatcgg cctcagt 87

<210> 334
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 334	
agctactaca	tgca 15

<210>	335	
<211>	42	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	335	
	tgggtccgcc agtctccagg gagggggctg gaatggatcg ga	42
<210>	336	
<211>	48	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	336	
	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaagggc	48
<210>	337	
<211>	93	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	337	
	cgattcacca tctccaagac ctcgctcgacc acgggtggatc tgagaatggc cagtctgaca	60
	accgaggaca cggccacctt tttctgtacc aga	93
<210>	338	
<211>	9	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	338	
	ggggacatc	9
<210>	339	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	339	
	tggggcccg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33

<210> 340
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 340

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc      300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc gcggggagga gcagtacgcc      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag      720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga      993
```

<210> 341
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 341

```
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1           5           10          15
```

```
Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20          25          30
```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80
 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 342

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 342

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 343
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 343

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 344
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 344

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 345
<211> 15

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 345

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 346
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 346

Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser
1				5		

<210> 347
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 347

Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Arg	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr
1				5					10					15	

Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln	Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 348
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 348

Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	Arg	Gly	Asp	Cys	Phe	Val
1				5					10			

<210> 349
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 349

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 350
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 350

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 351
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 351
caagtgtcta cccagactcc atccccctgt tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagaa tggtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tgggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtggtg atctggggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt	300
tttgtttttcg gcggaggggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cggtaggtgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtgggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

<210> 352
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 352	
caagtgtgta cccagactcc atcccccggtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggctctca	180
tcgcgattca gaggcagtggtg atctggggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt	300
tttgtttttcg gcggaggggac cgaggtgggtg gtcaaacgt	339

<210> 353
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 353	
caagtgtgta cccagactcc atcccccggtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgc	66

<210> 354
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400>	354	
caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc		39
<210>	355	
<211>	45	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	355	
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat		45
<210>	356	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	356	
tctacgtcca ctctggcatc t		21
<210>	357	
<211>	96	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	357	
ggggtctcat cgcgattcag aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc		60
gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt		96
<210>	358	
<211>	39	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	358	
ctaggcagtt atgattgtag tcgtgggtgat tgttttggt		39
<210>	359	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	

<400> 359
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 360
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 360
acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 361
<211> 441
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 361

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 362

<211> 111

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 362

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 363
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 363

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25 30

<210> 364
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 364

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 365
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 365

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 366
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 366

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 367
<211> 32

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 367

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 368
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 368

Gly Asp Ile
1

<210> 369
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 369

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 370
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 370

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	35	40	45	
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75	80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	100	105	110	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140	
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155	160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175	
Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	195	200	205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	210	215	220	
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	225	230	235	240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	245	250	255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	260	265	270	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	275	280	285	

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 371
 <211> 1326
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 371
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180
 acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctcttc 360
 cccttggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 480
 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
 accgtgcctt ccagcagctt gggcaccacag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720
 cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tcaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 caggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc 1080
 tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgtggact ccgacggctc cttcttcttc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aaatga	1326

<210> 372
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 372	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tctgtgagcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcagggt	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg	180
acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

<210> 373
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 373	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tctgtgagcag tctctggaat cggcctcagt	90

<210> 374
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 374	
agctactaca tgcaa	15

<210> 375
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 375
 tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 376
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 376
 gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaagggc 48

<210> 377
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 377
 cgattcassa tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg 60
 agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt accaga 96

<210> 378
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 378
 ggggacatc 9

<210> 379
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 379
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 380
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 380

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc      300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc cctgccccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc      540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaagggtct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag      720
atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga      993
```

<210> 381

<211> 219

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 381

```
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1              5              10              15
```

```
Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
                20              25              30
```

```
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35              40              45
```

```
Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50              55              60
```

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 382

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 382

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 383

<211> 22

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 383

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 384

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 384

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 385

<211> 15

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 385

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 386

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 386

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 387

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 388

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 388

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 389

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 390

<211> 106

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 390

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 391

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 391

caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact ccagggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc ccagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660

<210> 392
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 392	
caagtgtgta ccaggtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339

<210> 393
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 393	
caagtgtgta ccaggtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgc	66

<210> 394
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 394	
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc	39

<210> 395
 <211> 45

<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	395	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
<210>	396	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	396	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
<210>	397	
<211>	96	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	397	
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
<210>	398	
<211>	39	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	398	
	ctgggscagtt atgattgtag tcgtgggtgat tgttttggt	39
<210>	399	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	399	
	ttcggcggag gaaccaagggt ggaaatcaaa cgt	33
<210>	400	
<211>	321	

<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 400
acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 401
<211> 439
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 401

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	130	135	140
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	145	150	155
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	165	170	175
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	180	185	190
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	195	200	205
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	210	215	220
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	225	230	235
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	245	250	255
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	260	265	270
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	275	280	285
Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	290	295	300
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	305	310	315
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	325	330	335
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	340	345	350
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	355	360	365
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	370	375	380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 402

<211> 109

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 402

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 403

<211> 29

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 403

Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Gly	Ser
1				5					10					15	

Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Val	Thr
			20					25				

<210> 404

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 404

Asn	Tyr	Tyr	Met	Gln
1				5

<210> 405

<211> 14

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 405

Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
1				5					10				

<210> 406

<211> 16

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 406

Val	Ile	Gly	Val	Asn	Gly	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly
1				5					10					15	

<210> 407

<211> 31

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 407

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 408

<211> 3

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 408

Gly Asp Ile
1

<210> 409

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 409

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 410

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 410

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320

Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
				325					330

<210> 411
 <211> 1320
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 411	
cagtcgctgg aggagtcgagg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc	60
tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
gggaagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc	180
tgggcgaaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc	300
ccgggggacc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg	360
gcaccctcct ccaagagcac ctctggggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac	420
tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac	480
accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac	600
accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg	660
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
gacacctca tgatctcccg gacctctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	780
gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	840
acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	900
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
aacaactaca agaccacgcc tcccggtgtg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1200
aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaatga	1320

<210> 412
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 412
 cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccagggtcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240
 accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300
 ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 413
 <211> 87
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 413
 cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcga cgtcact 87

<210> 414
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 414
 aactactata tgcaa 15

<210> 415
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 415
 tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 416
 <211> 48

<212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 416
 gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaagggc 48

<210> 417
 <211> 93
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 417
 cgattcaccа tctccaaaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60
 accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 418
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 418
 ggсgacatс 9

<210> 419
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 419
 tggggccсgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 420
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 420
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctggтcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 180

```

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc      300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccggtgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag      720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993

```

<210> 421
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 421

```

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1           5           10          15

```

```

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
          20          25          30

```

```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
          35          40          45

```

```

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
          50          55          60

```

```

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65          70          75          80

```

```

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
          85          90          95

```

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 422
<211> 113
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 422

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 423
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 423

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 424
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 424

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 425
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 425

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 426
<211> 7

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 426

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 427
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 427

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 428
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 428

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 429
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 429

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 430
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 430

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 431

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 431

cagggtgctga cccagactgc atcccccgctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
tcgcgggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt	300
tttgttttcg gcgaggggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600

gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 432
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 432
caggtgctga cccagactgc atcccccggtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca 180
tcgcgggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300
tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaactgt 339

<210> 433
<211> 66
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 433
caggtgctga cccagactgc atcccccggtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgc 66

<210> 434
<211> 39
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 434
cgggscagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc 39

<210> 435
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 435
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210>	436	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	436	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
<210>	437	
<211>	96	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	437	
	gggggtctcat cgcgggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
	gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
<210>	438	
<211>	39	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	438	
	ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttggt	39
<210>	439	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	439	
	ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
<210>	440	
<211>	321	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	440	
	acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
ttcaacaggg gagagtgtta g	321

<210> 441

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 441

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr	
20 25 30	

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys	
50 55 60	

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu	
65 70 75 80	

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala	
85 90 95	

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala	
100 105 110	

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser	
115 120 125	

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe	
130 135 140	

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly	
145 150 155 160	

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
 195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 442
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 443
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 443

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr
20 25 30

<210> 444

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 444

Asn Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 445

<211> 14

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 445

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 446

<211> 16

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 446

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 447

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 447

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 448
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 448

Gly Asp Ile
1

<210> 449
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 449

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 450
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 450

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 451
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 451

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg	180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggctcttc	360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc cctgagggtca catgcgtgggt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtgggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggtctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aaatga	1326

<210> 452
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 452
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attgggtgtga atggtaagag atactacgcg 180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 453
<211> 90
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 453
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact 90

<210> 454
<211> 15
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 454
aactactaca tgcaa 15

<210> 455
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 455
tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 456
<211> 48
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400>	456	
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaagggc		48
<210>	457	
<211>	96	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	457	
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaat gaacagcctg		60
agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gccaga		96
<210>	458	
<211>	9	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	458	
ggggacatc		9
<210>	459	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	459	
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc		33
<210>	460	
<211>	993	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
<400>	460	
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg		60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg		120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca		180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc		240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc		300
aaatcttggtg aaaaaactca cacatgcca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga		360

```

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcggggagga gcagtacgcc      540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatt ccgggaggag      720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                  993

```

```

<210> 461
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

```

```

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

```

```

<400> 461

```

```

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1           5           10           15

```

```

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
          20           25           30

```

```

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
          35           40           45

```

```

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
          50           55           60

```

```

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65           70           75           80

```

```

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
          85           90           95

```

```

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105          110

```

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 462

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 462

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 463
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 463

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 464
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 464

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 465
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 465

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 466
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 466

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 467

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 467

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 468

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 468

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 469

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 469

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 470

<211> 106

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 470

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 471
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 471
caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaag ttctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcgagggaac caaggaggaa atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 472
<211> 339

<212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 472
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaaag ttccctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtggt atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300
 tttgttttctg gcggaggaac caaggtggaa atcaaactg 339

<210> 473
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 473
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgc 66

<210> 474
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 474
 cgggscagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc 39

<210> 475
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 475
 tggatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 476
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 476
 tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 477
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 477
 ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 478
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 478
 ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttggtt 39

<210> 479
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 479
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 480
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 480
 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 481

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 481

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	195	200	205	
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	210	215	220	
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	225	230	235	240
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	245	250	255	
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	260	265	270	
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	275	280	285	
Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	290	295	300	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	305	310	315	320
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	325	330	335	
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	340	345	350	
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	355	360	365	
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	370	375	380	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	385	390	395	400
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	405	410	415	
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	420	425	430	

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 482
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 482

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 483
<211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 483

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
20 25

<210> 484
<211> 5

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 484

Ser Asn Ala Met Trp
1 5

<210> 485
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 485

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 486
<211> 17
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 486

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 487
<211> 31
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 487

Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 488
<211> 4
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 488

Asp Leu Asp Leu
1

<210> 489
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 489

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 490
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 490

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 491

cagtcggtgg aggagtcagg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc	60
tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccagggtcca	120
gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatgggt atggcagcac atactacgcg	180
agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa	240
ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg	300
tggggcccg gacacctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa	720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc	1080
tgccctggta aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg aggtctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
aatga	1326

<210> 492

<211> 333

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 492
cagtcggtgg aggagtcctgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60
tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120
gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatgggtg atggcagcac atactacgcg 180
agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggg gactctgcaa 240
ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 493
<211> 87
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 493
cagtcggtgg aggagtcctgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60
tgcacagcct ctggattcga cttcagt 87

<210> 494
<211> 15
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 494
agcaatgcaa tgtgg 15

<210> 495
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 495
tgggtccgcc aggcctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 496
<211> 51
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 496
tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggatgaatgg c 51

<210> 497
 <211> 93
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 497
 cgattctcca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaactgaa tagtctgaca 60
 gtcgcgggaca cggccacgta ttattgtgcg aga 93

 <210> 498
 <211> 12
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 498
 gatcttgact tg 12

 <210> 499
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 499
 tggggcccg gacccctcgt caccgtctcg agc 33

 <210> 500
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 500
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
 aaatcttggtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccac cgcgggaggag	720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag	960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993

<210> 501

<211> 219

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 501

Ala	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Val	Pro	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Glu	Ser	Leu	Tyr	Asn	Asn
			20					25					30		

Asn	Ala	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Arg
		35					40					45			

Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe
	50					55					60				

Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Val
65					70					75				80	

Gln	Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gly	Tyr	Arg	Ser	Asp
				85					90					95	

Ser	Val	Asp	Gly	Val	Ala	Phe	Ala	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys
			100					105					110		

Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
			115				120					125			

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 502

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 502

Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 503
<211> 23
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 503

Ala	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Val	Pro	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys
			20			

<210> 504
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 504

Gln	Ala	Ser	Glu	Ser	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Ala	Leu	Ala
1				5				10				

<210> 505
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 505

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr
1				5				10						15

<210> 506
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 506

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 507
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508
<211> 12
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 508

Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 509
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 509

Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 510
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 510

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 511
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 511
gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60
atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180
ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240
cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggg 300
gttgcttttcg ccggagggac cgagggtggg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 512
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 512
 gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60
 atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120
 aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgata tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180
 ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240
 cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tggtgatggt 300
 gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 513
 <211> 69
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 513
 gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60
 atcaattgc 69

<210> 514
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 514
 caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttgccc 39

<210> 515
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 515
 tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcgcctga tctat 45

<210> 516
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 516
gatgcatcca aactggcatc t 21

<210> 517
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 517
gggggtcccat cgcggttcag tggcgggtggg tctgggacac agttcactct caccatcagt 60
ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 518
<211> 36
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 518
ggaggctaca gaagtgatag tggtgatggg gttgct 36

<210> 519
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 519
ttcgccggag ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgt 33

<210> 520
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 520
acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

<210> 521

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 521

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
 195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 522
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 522

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 523
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 523

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25 30

<210> 524
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 524

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 525
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 525

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 526
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 526

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 527
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 527

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 528
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 528

Gly Asp Ile

1

<210> 529

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 529

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

<210> 530

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 530

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1

5

10

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala

85

90

95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 531

<211> 1326

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 531
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180
acctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcggctctc 360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
caggtgtaca cctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc 1080
tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aaatga 1326

<210> 532
<211> 333
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 532
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggсga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

<210> 533
 <211> 90
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 533	
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tctctgtgcag tctctggaat cggcctcagt	90

<210> 534
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 534	
agctactaca tgcaa	15

<210> 535
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 535	
tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42

<210> 536
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 536	
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaggc	48

<210> 537
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 537
 cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg 60
 agagctgagg aсactgctgt gtattttctgt accaga 96

<210> 538
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 538
 ggggacatc 9

<210> 539
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 539
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 540
 <211> 993
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 540
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
 aaatcttggtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctggggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatt ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 541
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 541

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 542

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 542

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 543
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 543

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 544
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 544

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 545
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 545

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 546
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 546

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 547
<211> 32

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 547

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 548
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 548

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 549
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 549

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 550
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 550

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 551
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 551
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300
 tttgttttctg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
 gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 552
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 552
 caagtgtctga cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtcca	180
tctcgtttca gtggcagtggt atctggggaca gattttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt	300
tttgttttcg gcggaaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339

<210> 553
 <211> 66
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 553	
caagtgtcga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
aattgc	66

<210> 554
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 554	
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc	39

<210> 555
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 555	
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45

<210> 556
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 556	
tctacatcca ctctggcatc t	21

<210> 557
 <211> 96
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 557
 ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

 <210> 558
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 558
 ctgggacagt atgattgtag tcgtgggtgat tgttttggtt 39

 <210> 559
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 559
 ttccgacgag gaaccaaggt ggaatatcaaa cgt 33

 <210> 560
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 560
 acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

 <210> 561
 <211> 37

<212> БІЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Амідований С-кінець

<400> 561

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 562
<211> 37
<212> БІЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Амідований С-кінець

<400> 562

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 563
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 563

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50

55

60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 564

<211> 330

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 564

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145		150		155		160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu						
	165			170		175
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu						
	180			185		190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn						
	195			200		205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly						
	210			215		220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu						
	225			230		235
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr						
	245			250		255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn						
	260			265		270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe						
	275			280		285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn						
	290			295		300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr						
	305			310		315
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys						
	325			330		

<210> 565

<211> 329

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 565

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 566
 <211> 440
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 566

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
 195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

385

390

395

400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 567

<211> 1323

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 567

gagggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa	960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc	1080
tgccctggta aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140

ccggagaaca	actacaagac	cacgcctccc	gtgctggact	ccgacggctc	cttcttcttc	1200
tacagcaagc	tcaccgtgga	caagagcagg	tggcagcagg	ggaacgtctt	ctcatgctcc	1260
gtgatgcatg	aggctctgca	caaccactac	acgcagaaga	gcctctccct	gtctccgggt	1320
tga						1323

Назва послідов- ності	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QELKESGGRLVTPGTSLTLCTVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVINGRITYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VVINGRITYYASWAKG
Ab9	QSLVESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLS	SYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab11	QSLVESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGVNGKRYASWAKG
Ab13	QSVESGGGLVQPEGSLTLCTASGDFDS	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASVWNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYATWAKG

Фіг. 1А

Назва послідов- ності	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab2	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab3	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab5	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab6	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab7	RFTISRTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab8	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab9	RFTISKTSSTTVDLRMASTTTEDTATYFCTR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab10	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab11	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab12	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGLTVTVSS
Ab13	RFSISKTSSTTVTLQLNSLTVAADTATYYCAR	DLDL	WGPGTLVTVSS
Ab14	RFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGLTVTVSS

Фіг. 1В

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV

Фіг. 1С

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab2	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab3	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab4	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab5	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab6	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab7	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab8	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab9	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab10	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab11	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab12	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab13	NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab14	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

Fig. 1D

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab2	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab3	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab4	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab5	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab6	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab7	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab8	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab9	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab10	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab11	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab12	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab13	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab14	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

Fig. 1E

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)
Ab2	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41)
Ab3	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)
Ab4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 121)
Ab5	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 161)
Ab6	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201)
Ab7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 241)
Ab8	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)
Ab9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 321)
Ab10	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 361)
Ab11	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 401)
Ab12	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 441)
Ab13	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 481)
Ab14	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 521)

Fig. 1F

Назва послідов- ності	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYDNNYLA	WYQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYDNNYLA	WYQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQTSPSPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQKPGQPPKQLIY	DASTLAS
Ab5	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYHNTYLA	WYQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab6	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYHNTYLA	WYQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab7	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYNNYLA	WYQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQSVYNNYLA	WYQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQTSPSPVSAAVGSTVTINC	QASQNVYNNYLA	WYQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQNVYNNYLA	WYQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQTASPVSPAVGSTVTINC	RASQSVYNNYLA	WYQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	RASQSVYNNYLA	WYQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab13	AIVMTQTSPSSKSVFVGDVTINC	QASESLYNNALA	WFQKPGQPPKRLIY	DASKLAS
Ab14	QVLTQSPSSLSASVGDRTVINC	QASQNVYNNYLA	WYQKPGKVPKQLIY	STSTLAS

Фиг. 2A

Назва послідов- ності	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVSSRFKSGSGGTQFTLTISDLECAATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab2	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab4	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISGVQCNDAAAYC	LGSYDCSTNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab5	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab6	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab7	GVSSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab8	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab9	GVSSRFSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab10	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab11	GVSSRFKSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab12	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab13	GVPSRFSGSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	GGYRSDSVDGVA	FAGGTEVVVKR
Ab14	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR

Фиг. 2B

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab2	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab3	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab4	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab6	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab7	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab8	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab9	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab10	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab11	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab12	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab13	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab14	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

Фиг. 2C

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 21)
Ab2	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)
Ab3	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)
Ab4	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 141)
Ab5	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 181)
Ab6	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 221)
Ab7	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 261)
Ab8	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 301)
Ab9	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 341)
Ab10	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 381)
Ab11	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 421)
Ab12	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 461)
Ab13	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 501)
Ab14	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 541)

Фиг. 2D

Назва послідовності	FR1
Ab1	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCTGGTACAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab2	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab3	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab4	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCTGGTACAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGCTCTTGGCATCGACCTCAGT
Ab5	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab6	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab7	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCTGGTACAGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab8	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab9	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCTGGTACAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCTCAGT
Ab10	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCTCAGT
Ab11	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCTGGTACAGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab12	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab13	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCTCTGGAATCGACTCAGT
Ab14	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCTCAGT

Фиг. 3A

Назва послідовності	CDR1	FR2
Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab2	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab4	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab5	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab6	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab7	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab8	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab9	AGCTACTACATGCA	TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab11	AACCTACTATATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab12	AACCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA
Ab13	AGCAATGCAATGTGG	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCGGA

Фиг. 3B

Назва послідовності	CDR2
Ab1	GTCATTGGTATTAATGATAAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab2	GTCATTGGTATCAATGATAAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab3	GTCATTGGTATCAATGATAAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab4	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab5	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab6	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab7	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab8	GTCATTGGTATCAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab9	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC
Ab10	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC
Ab11	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab12	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab13	TGCATTACAATGGTATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGC
Ab14	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC

Фиг. 3C

Назва послідов- ності

	FR3
Ab1	CGATTACCATCTCCAGAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGA
Ab2	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCTAGA
Ab3	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCTAGA
Ab4	CGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGA
Ab5	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCTAGA
Ab6	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCTAGA
Ab7	CGATTACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGA
Ab8	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCTAGA
Ab9	CGATTACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGA
Ab10	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCCAGA
Ab11	CGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGCCAGA
Ab12	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCCAGA
Ab13	CGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCCAGA
Ab14	CGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGCCAGA

Фиг. 3D

Назва послідов- ності

	CDR3	FR4	Константна ділянка
Ab1	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab2	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab3	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab4	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab5	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab6	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab7	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab8	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab9	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab10	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab11	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab12	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab13	GATCTTGAAGTTG	TGGGGCCCGGGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab14	GGGGACATC	TGGGGCCCAAGGACCCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC

Фиг. 3E

Назва послідов- ності

	Константна ділянка
Ab1	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab2	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab3	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab4	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab5	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab6	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab7	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab8	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab9	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab10	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab11	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab12	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab13	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab14	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC

Фиг. 3F

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab2	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab3	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab4	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab5	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab6	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab7	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab8	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab9	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab10	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab11	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab12	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab13	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
Ab14	TATCCSAGCGASATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC

Фіг. 3N

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab2	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TCSTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

Фіг. 3O

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 11)
Ab2	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 51)
Ab3	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 91)
Ab4	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 131)
Ab5	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 171)
Ab6	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211)
Ab7	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 251)
Ab8	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 291)
Ab9	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 331)
Ab10	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 371)
Ab11	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 411)
Ab12	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 451)
Ab13	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 491)
Ab14	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 531)

Фіг. 3P

Назва послідовності	FR1
Ab1	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab2	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab3	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab4	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab5	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab6	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab7	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab8	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab9	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab10	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab11	CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab12	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab13	GCCATCTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC
Ab14	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

Фіг. 4A

Назва послідовності	CDR1	FR2
Ab1	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab2	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab3	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab4	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab5	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab6	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab7	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab8	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab9	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab10	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab11	CGGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab12	CGGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab13	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCCTGATCTAT
Ab14	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT

Фіг. 4B

Назва послідовності	CDR2	FR3
Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCA
Ab2	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab4	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGCGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCA
Ab5	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab6	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab7	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCA
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab9	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCA
Ab10	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCA
Ab12	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA
Ab13	GATGCATCCAACTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGCGTTTCAGTGGCGTGGGTCTGGGACACAGTTCCTCTCACCA
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCCTCTCACCA

Фіг. 4C

Назва послідовності	FR3	CDR3
Ab1	TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab2	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab3	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab4	TCAGCGCGGTGCAGTGTAAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab5	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab6	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab7	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT
Ab8	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT
Ab9	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCTGGTGATTGTTTTGTT
Ab10	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCTGGTGATTGTTTTGTT
Ab11	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab12	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab13	TCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	GGAGGCTACAGAAGTGTAGTGTGATGGGTGTGCT
Ab14	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCTGGTGATTGTTTTGTT

Фіг. 4D

Назва послідовності	FR4	Константна ділянка
Ab1	TTCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab2	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab3	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab4	TTCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab5	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab6	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab7	TTCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab8	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab9	TTCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab10	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab11	TTCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab12	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab13	TTCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab14	TTCGGCGGAGGAAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG

Фіг. 4E

Назва послідов-
ності

Ab1 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 31)
 Ab2 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 71)
 Ab3 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 111)
 Ab4 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 151)
 Ab5 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 191)
 Ab6 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 231)
 Ab7 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 271)
 Ab8 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 311)
 Ab9 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 351)
 Ab10 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 391)
 Ab11 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 431)
 Ab12 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 471)
 Ab13 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 511)
 Ab14 AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 551)

Фіг. 4I

Антитіло	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-109	2	30-34	4	49-64	6	96-98	8
Ab2	1-111	42	31-35	44	50-65	46	98-100	48
Ab3	1-111	82	31-35	84	50-65	86	98-100	88
Ab4	1-109	122	30-34	124	49-64	126	96-98	128
Ab5	1-111	162	31-35	164	50-65	166	98-100	168
Ab6	1-111	202	31-35	204	50-65	206	98-100	208
Ab7	1-110	242	31-35	244	50-65	246	97-99	248
Ab8	1-111	282	31-35	284	50-65	286	98-100	288
Ab9	1-109	322	30-34	324	49-64	326	96-98	328
Ab10	1-111	362	31-35	364	50-65	366	98-100	368
Ab11	1-109	402	30-34	404	49-64	406	96-98	408
Ab12	1-111	442	31-35	444	50-65	446	98-100	448
Ab13	1-111	482	30-34	484	49-65	486	97-100	488
Ab14	1-111	522	31-35	524	50-65	526	98-100	528

Фіг. 5

Антитіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	99-109	9	110-439	10
Ab2	1-30	43	36-49	45	66-97	47	101-111	49	112-441	50
Ab3	1-30	83	36-49	85	66-97	87	101-111	89	112-441	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-95	127	99-109	129	110-439	130
Ab5	1-30	163	36-49	165	66-97	167	101-111	169	112-441	170
Ab6	1-30	203	36-49	205	66-97	207	101-111	209	112-441	210
Ab7	1-30	243	36-49	245	66-96	247	100-110	249	111-440	250
Ab8	1-30	283	36-49	285	66-97	287	101-111	289	112-441	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-95	327	99-109	329	110-439	330
Ab10	1-30	363	36-49	365	66-97	367	101-111	369	112-441	370
Ab11	1-29	403	35-48	405	65-95	407	99-109	409	110-439	410
Ab12	1-30	443	36-49	445	66-97	447	101-111	449	112-441	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	66-96	487	101-111	489	112-441	490
Ab14	1-30	523	36-49	525	66-97	527	101-111	529	112-441	530

Фір. 6

Антитіло	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-113	22	23-35	24	51-57	26	90-102	28
Ab2	1-113	62	23-35	64	51-57	66	90-102	68
Ab3	1-113	102	23-35	104	51-57	106	90-102	108
Ab4	1-113	142	23-35	144	51-57	146	90-102	148
Ab5	1-113	182	23-35	184	51-57	186	90-102	188
Ab6	1-113	222	23-35	224	51-57	226	90-102	228
Ab7	1-113	262	23-35	264	51-57	266	90-102	268
Ab8	1-113	302	23-35	304	51-57	306	90-102	308
Ab9	1-113	342	23-35	344	51-57	346	90-102	348
Ab10	1-113	382	23-35	384	51-57	386	90-102	388
Ab11	1-113	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428
Ab12	1-113	462	23-35	464	51-57	466	90-102	468
Ab13	1-113	502	24-36	504	52-58	506	91-102	508
Ab14	1-113	542	23-35	544	51-57	546	90-102	548

Фір. 7

Антитіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-22	23	36-50	25	58-89	27	103-113	29	114-219	30
Ab2	1-22	63	36-50	65	58-89	67	103-113	69	114-219	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	103-113	109	114-219	110
Ab4	1-22	143	36-50	145	58-89	147	103-113	149	114-219	150
Ab5	1-22	183	36-50	185	58-89	187	103-113	189	114-219	190
Ab6	1-22	223	36-50	225	58-89	227	103-113	229	114-219	230
Ab7	1-22	263	36-50	265	58-89	267	103-113	269	114-219	270
Ab8	1-22	303	36-50	305	58-89	307	103-113	309	114-219	310
Ab9	1-22	343	36-50	345	58-89	347	103-113	349	114-219	350
Ab10	1-22	383	36-50	385	58-89	387	103-113	389	114-219	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-22	463	36-50	465	58-89	467	103-113	469	114-219	470
Ab13	1-23	503	37-51	505	59-90	507	103-113	509	114-219	510
Ab14	1-22	543	36-50	545	58-89	547	103-113	549	114-219	550

Фіг. 8

Антитіло	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-327	12	88-102	14	145-192	16	286-294	18
Ab2	1-333	52	91-105	54	148-195	56	292-300	58
Ab3	1-333	92	91-105	94	148-195	96	292-300	98
Ab4	1-327	132	88-102	134	145-192	136	286-294	138
Ab5	1-333	172	91-105	174	148-195	176	292-300	178
Ab6	1-333	212	91-105	214	148-195	216	292-300	218
Ab7	1-330	252	91-105	254	148-195	256	289-297	258
Ab8	1-333	292	91-105	294	148-195	296	292-300	298
Ab9	1-327	332	88-102	334	145-192	336	286-294	338
Ab10	1-333	372	91-105	374	148-195	376	292-300	378
Ab11	1-327	412	88-102	414	145-192	416	286-294	418
Ab12	1-333	452	91-105	454	148-195	456	292-300	458
Ab13	1-333	492	88-102	494	145-195	496	289-300	498
Ab14	1-333	532	91-105	534	148-195	536	292-300	538

Фіг. 9

Антитіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	295-327	19	328-1320	20
Ab2	1-90	53	106-147	55	196-291	57	301-333	59	334-1326	60
Ab3	1-90	93	106-147	95	196-291	97	301-333	99	334-1326	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-285	137	295-327	139	328-1320	140
Ab5	1-90	173	106-147	175	196-291	177	301-333	179	334-1326	180
Ab6	1-90	213	106-147	215	196-291	217	301-333	219	334-1326	220
Ab7	1-90	253	106-147	255	196-288	257	298-330	259	331-1323	260
Ab8	1-90	293	106-147	295	196-291	297	301-333	299	334-1326	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-285	337	295-327	339	328-1320	340
Ab10	1-90	373	106-147	375	196-291	377	301-333	379	334-1326	380
Ab11	1-87	413	103-144	415	193-285	417	295-327	419	328-1320	420
Ab12	1-90	453	106-147	455	196-291	457	301-333	459	334-1326	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	196-288	497	301-333	499	334-1326	500
Ab14	1-90	533	106-147	535	196-291	537	301-333	539	334-1326	540

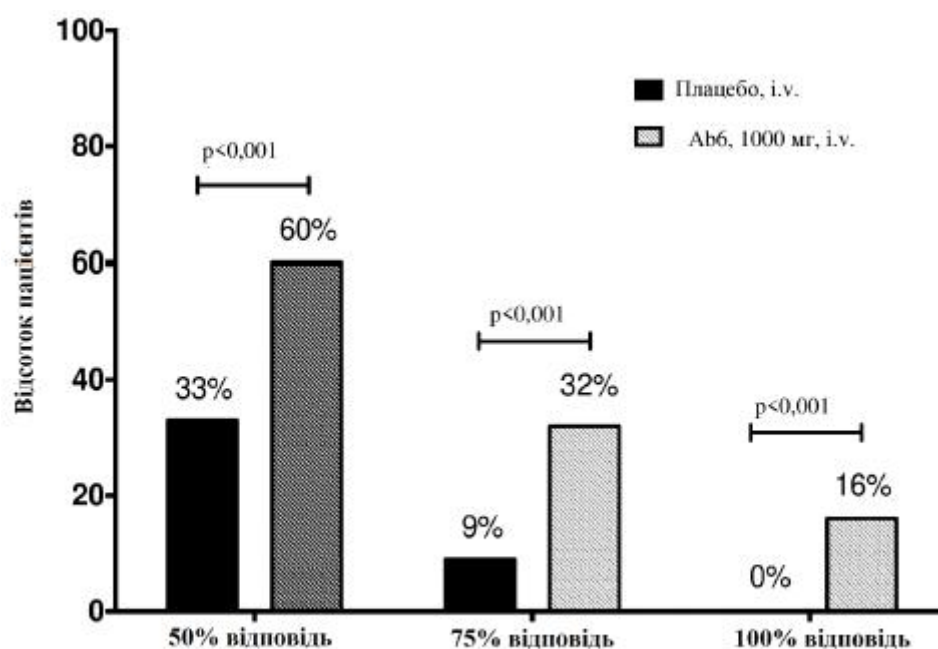
Фіг. 10

Антитіло	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-339	32	67-105	34	151-171	36	268-306	38
Ab2	1-339	72	67-105	74	151-171	76	268-306	78
Ab3	1-339	112	67-105	114	151-171	116	268-306	118
Ab4	1-339	152	67-105	154	151-171	156	268-306	158
Ab5	1-339	192	67-105	194	151-171	196	268-306	198
Ab6	1-339	232	67-105	234	151-171	236	268-306	238
Ab7	1-339	272	67-105	274	151-171	276	268-306	278
Ab8	1-339	312	67-105	314	151-171	316	268-306	318
Ab9	1-339	352	67-105	354	151-171	356	268-306	358
Ab10	1-339	392	67-105	394	151-171	396	268-306	398
Ab11	1-339	432	67-105	434	151-171	436	268-306	438
Ab12	1-339	472	67-105	474	151-171	476	268-306	478
Ab13	1-339	512	70-108	514	154-174	516	271-306	518
Ab14	1-339	552	67-105	554	151-171	556	268-306	558

Фіг. 11

Антитіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-66	33	106-150	35	172-267	37	307-339	39	340-660	40
Ab2	1-66	73	106-150	75	172-267	77	307-339	79	340-660	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	307-339	119	340-660	120
Ab4	1-66	153	106-150	155	172-267	157	307-339	159	340-660	160
Ab5	1-66	193	106-150	195	172-267	197	307-339	199	340-660	200
Ab6	1-66	233	106-150	235	172-267	237	307-339	239	340-660	240
Ab7	1-66	273	106-150	275	172-267	277	307-339	279	340-660	280
Ab8	1-66	313	106-150	315	172-267	317	307-339	319	340-660	320
Ab9	1-66	353	106-150	355	172-267	357	307-339	359	340-660	360
Ab10	1-66	393	106-150	395	172-267	397	307-339	399	340-660	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-660	440
Ab12	1-66	473	106-150	475	172-267	477	307-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	109-153	515	175-270	517	307-339	519	340-660	520
Ab14	1-66	553	106-150	555	172-267	557	307-339	559	340-660	560

Фіг. 12



Фіг. 13

Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості днів з мігренню на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо

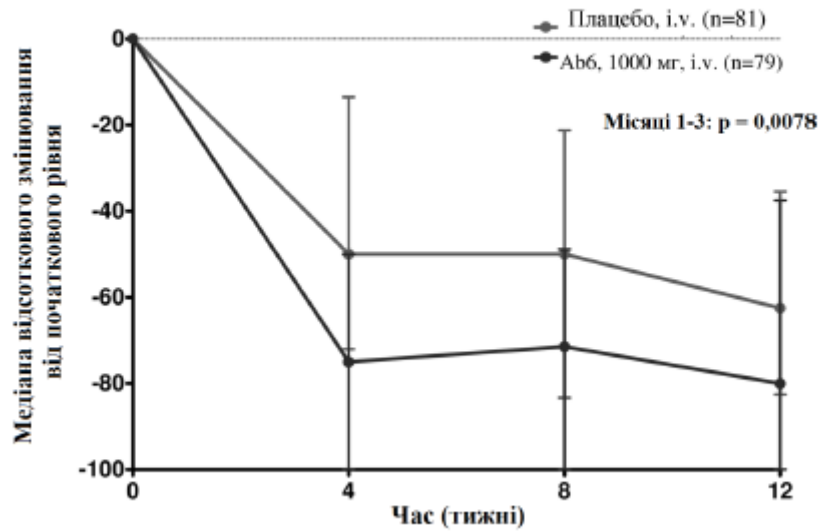


Fig. 14

Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості нападів мігрені на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо

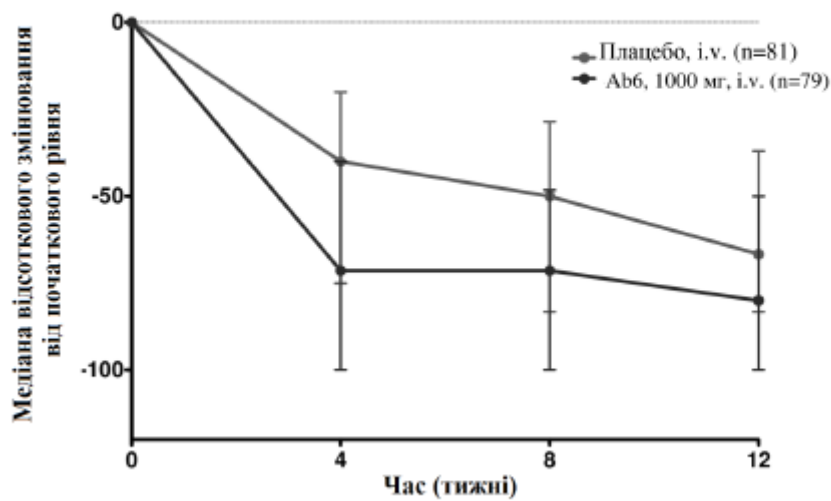


Fig. 15

Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості годин з мігренню на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо

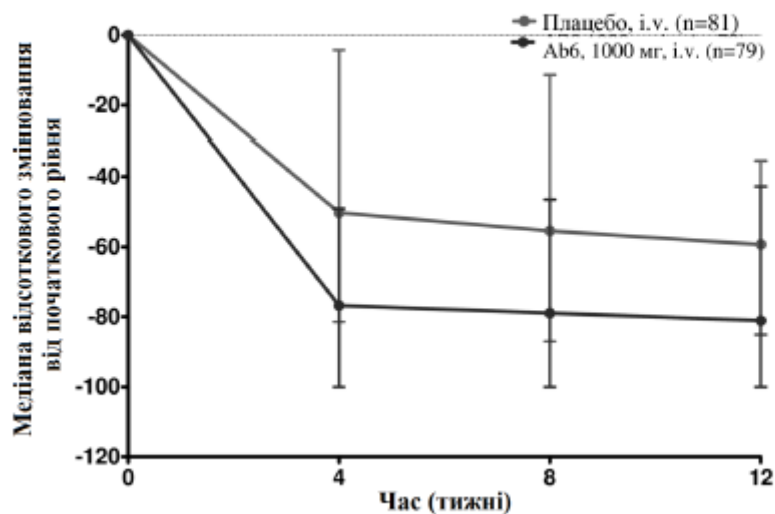


Fig. 16

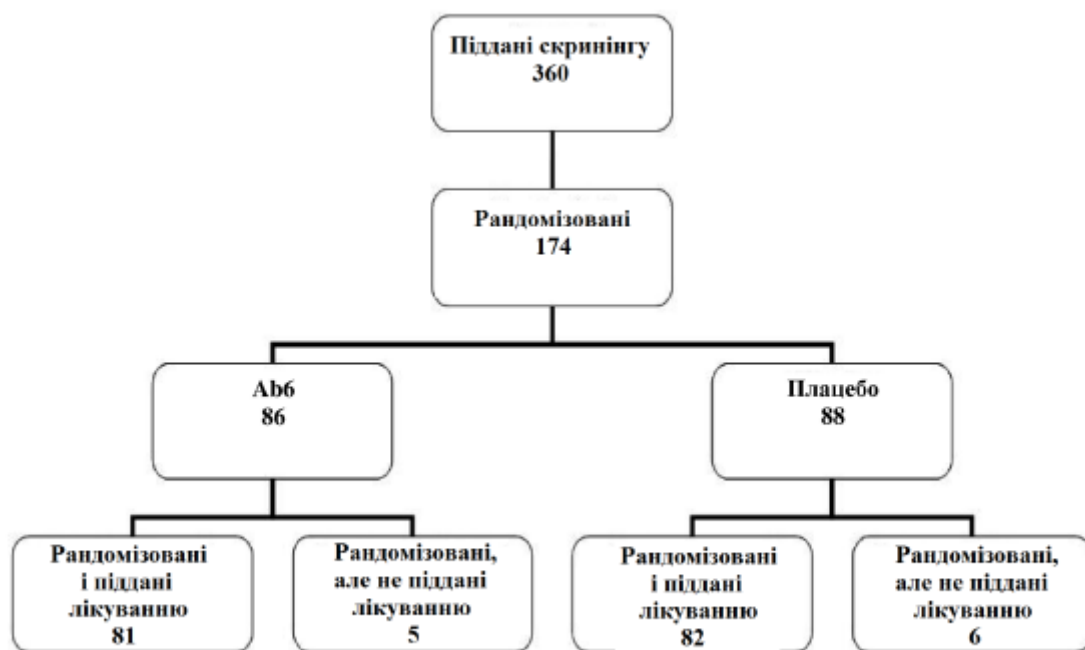
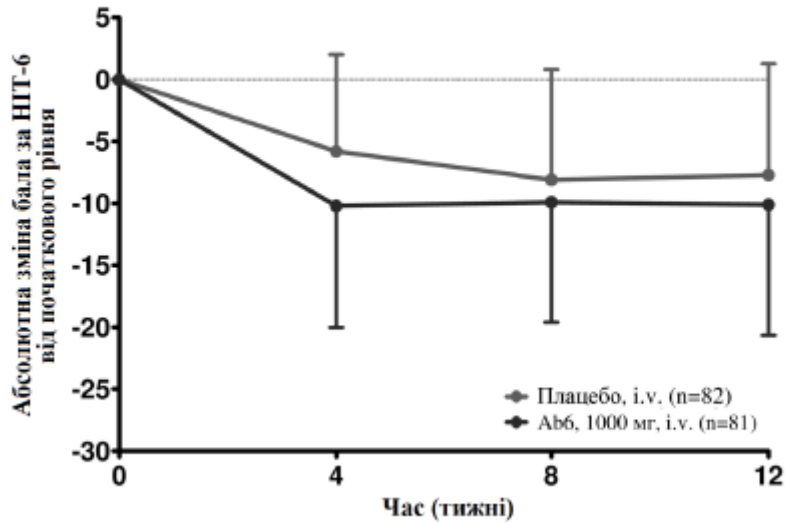


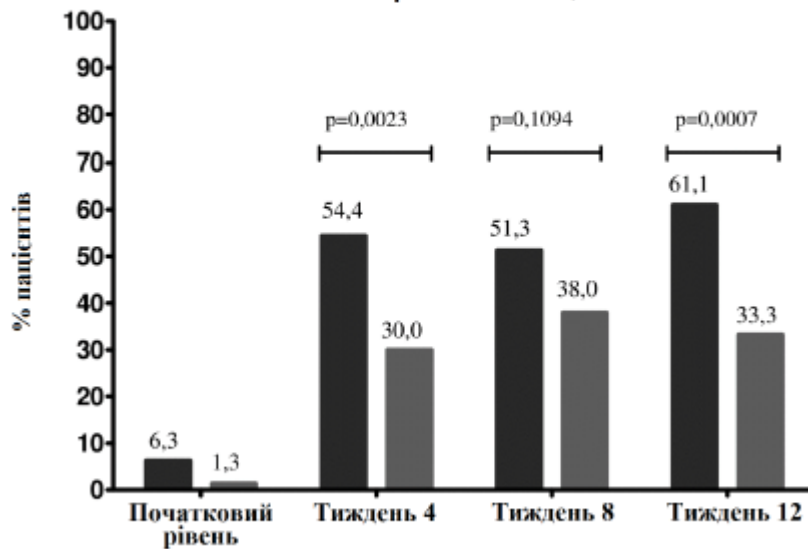
Fig. 17

Середня ($\pm$ SD) абсолютна зміна бала за тестом впливу головного болю (НІТ-6) від початкового рівня: АВ6 у порівнянні з плацебо

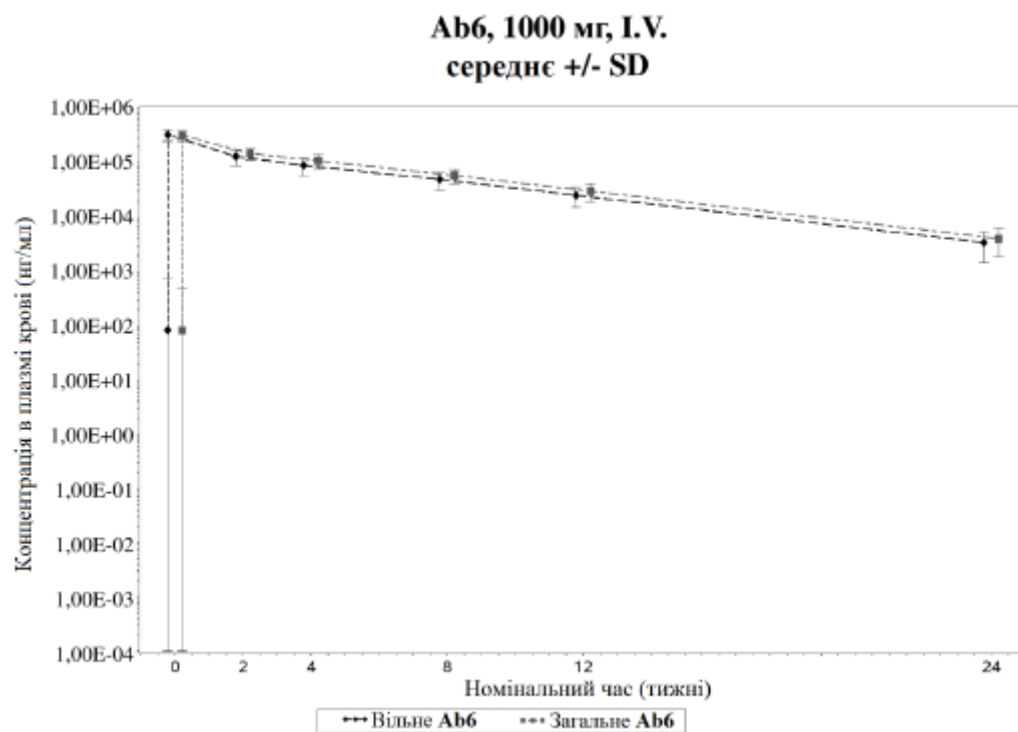


Фіг. 18

Залежність від часу відсотка пацієнтів, які характеризуються балом за тестом впливу головного болю (НІТ-6), який відповідає деякому або невеликому впливу на життя або відсутності такого впливу: АВ6 у порівнянні з плацебо



Фіг. 19



Фіг. 20

Вміст вільного Ab6 в плазмі крові*

	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-∞} (мг*год/мл)	Період напіввиведення (дні)	V_z (л)	CL (мл/год)
N	81	78	78	78	78
Середнє	336	219	31	5,2	5,0
SD	80	64	8	2,1	1,5

* - Після однократної дози 1000 мг Ab6 IV

Фіг. 21

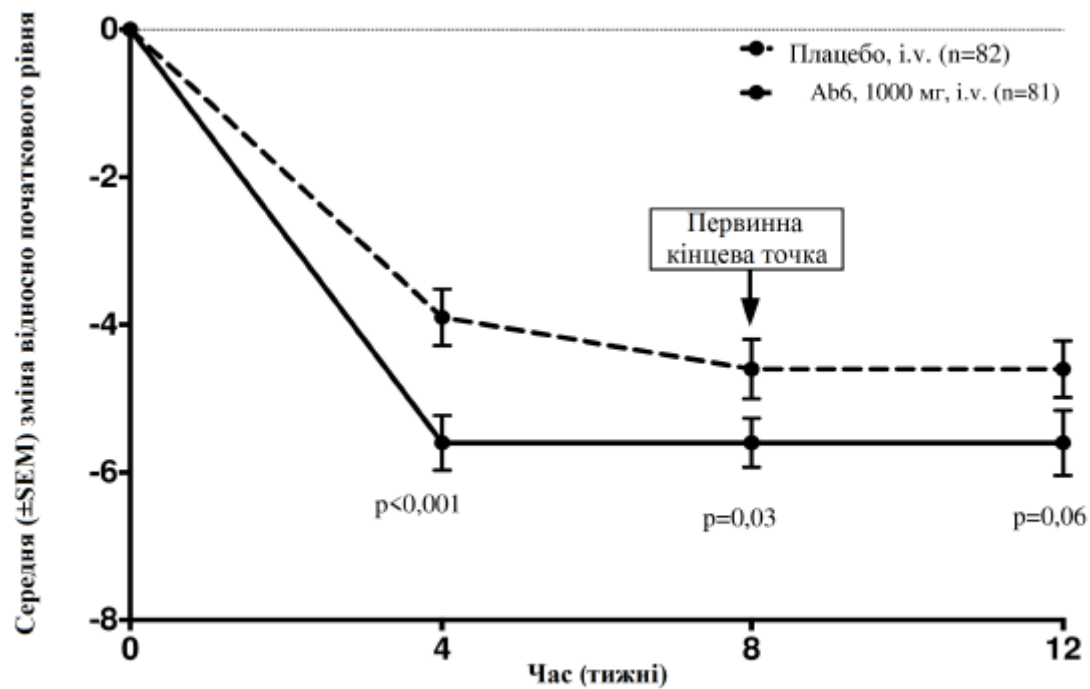


Fig. 22

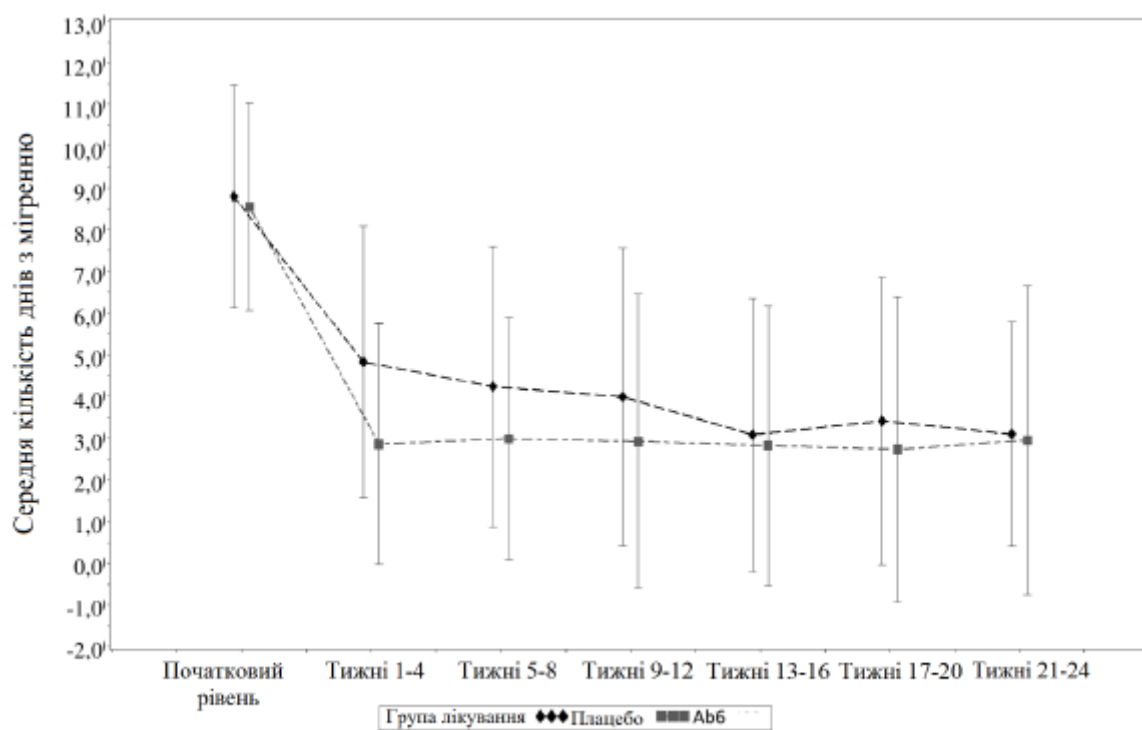
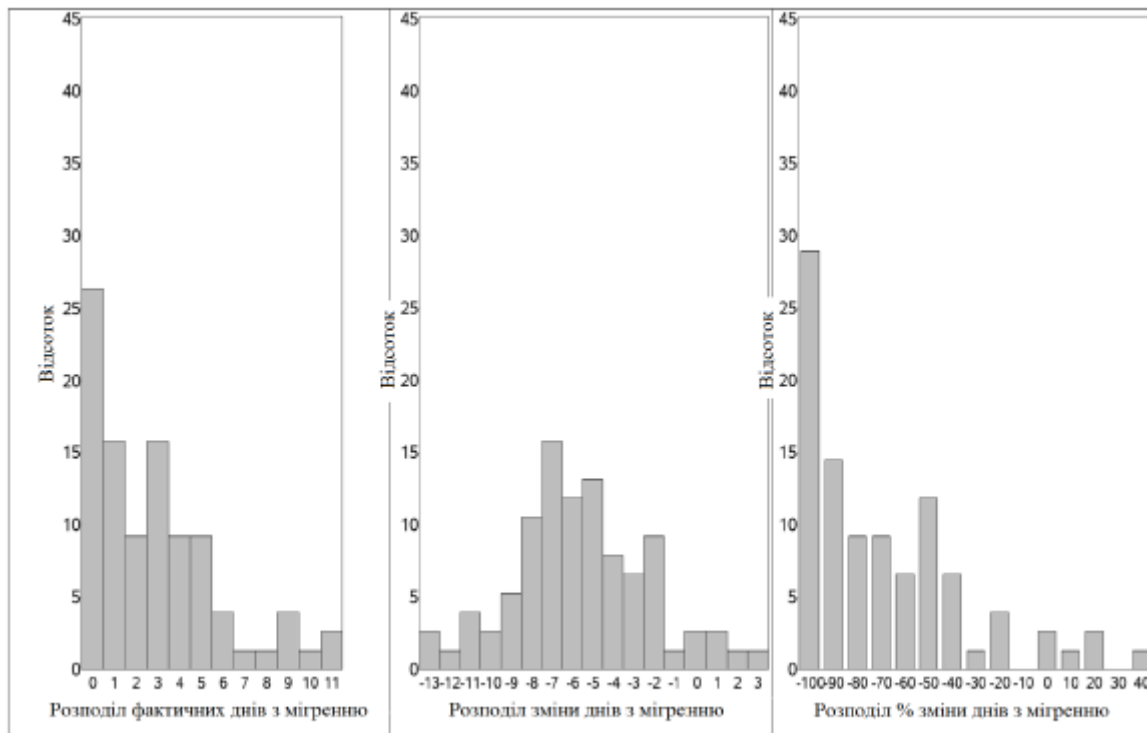
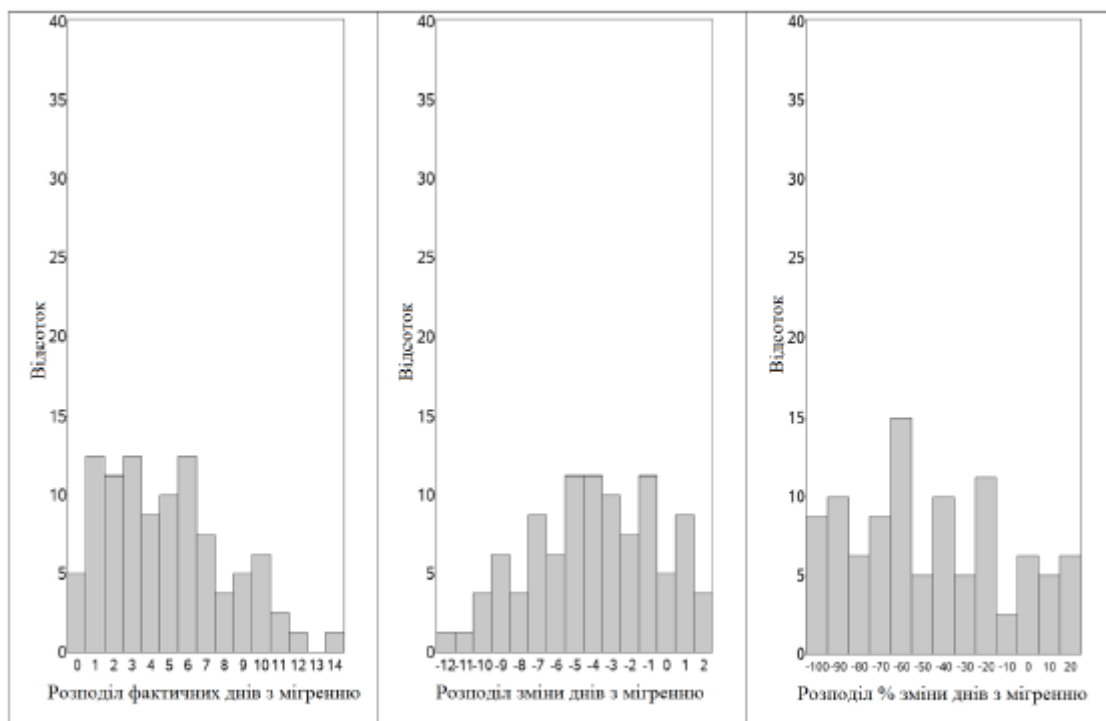


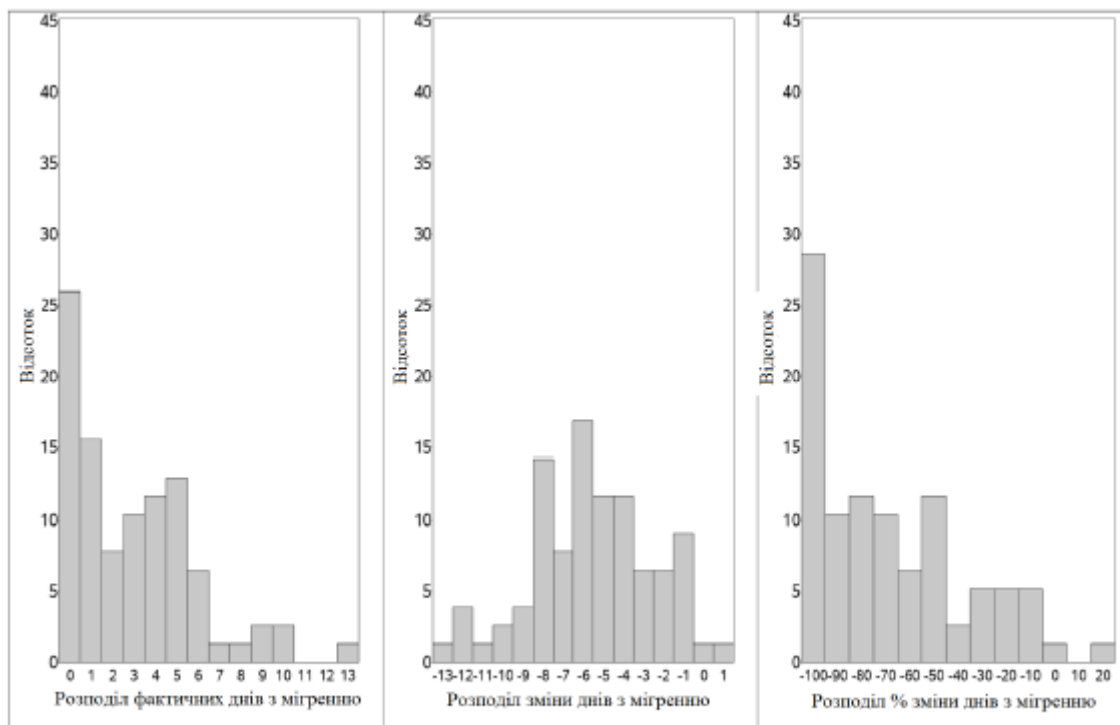
Fig. 23



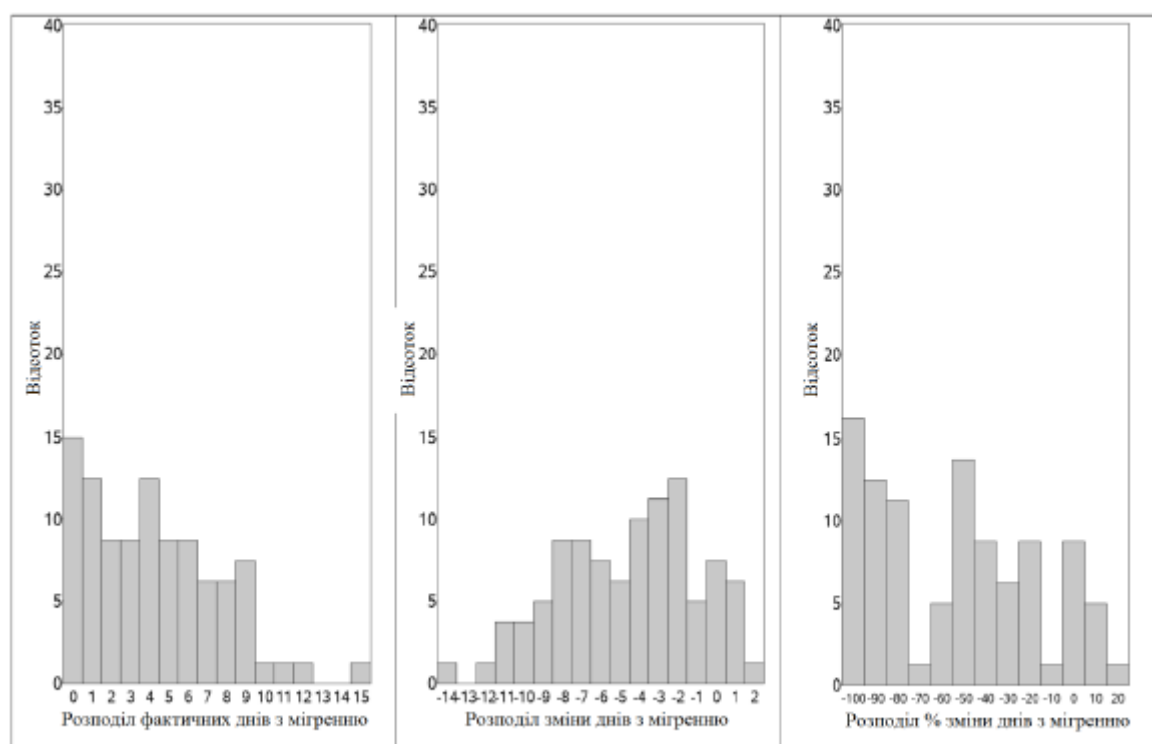
Фіг. 24



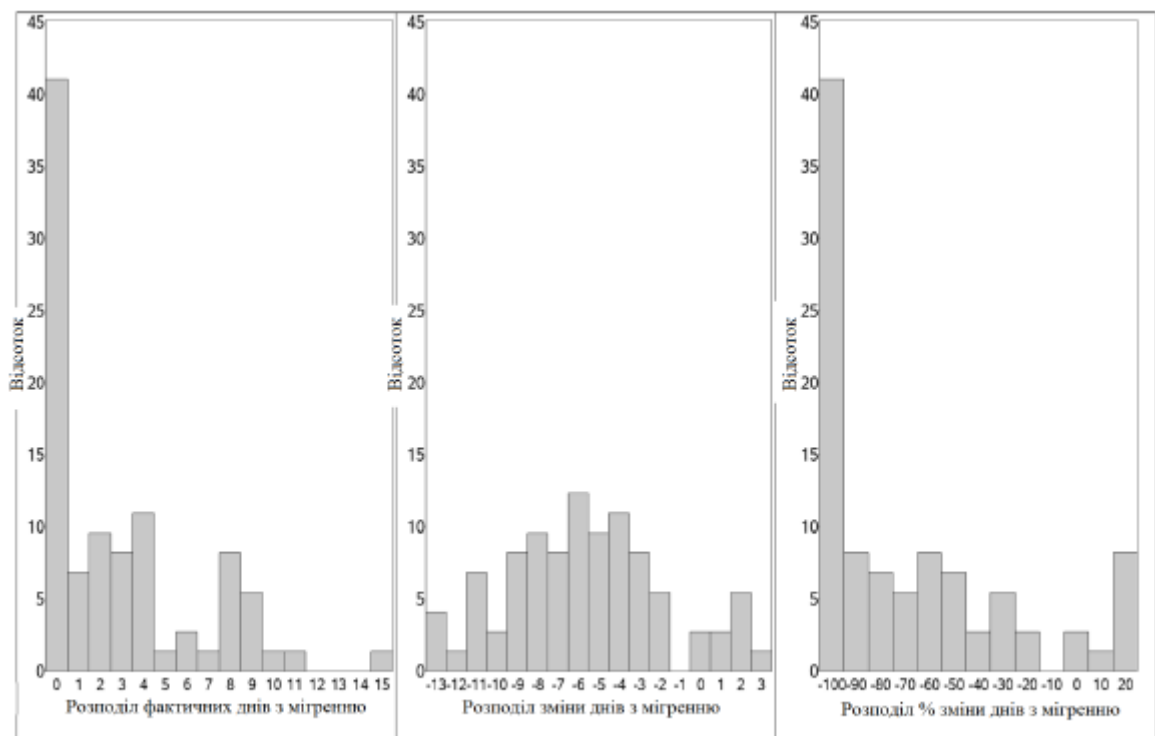
Фіг. 25



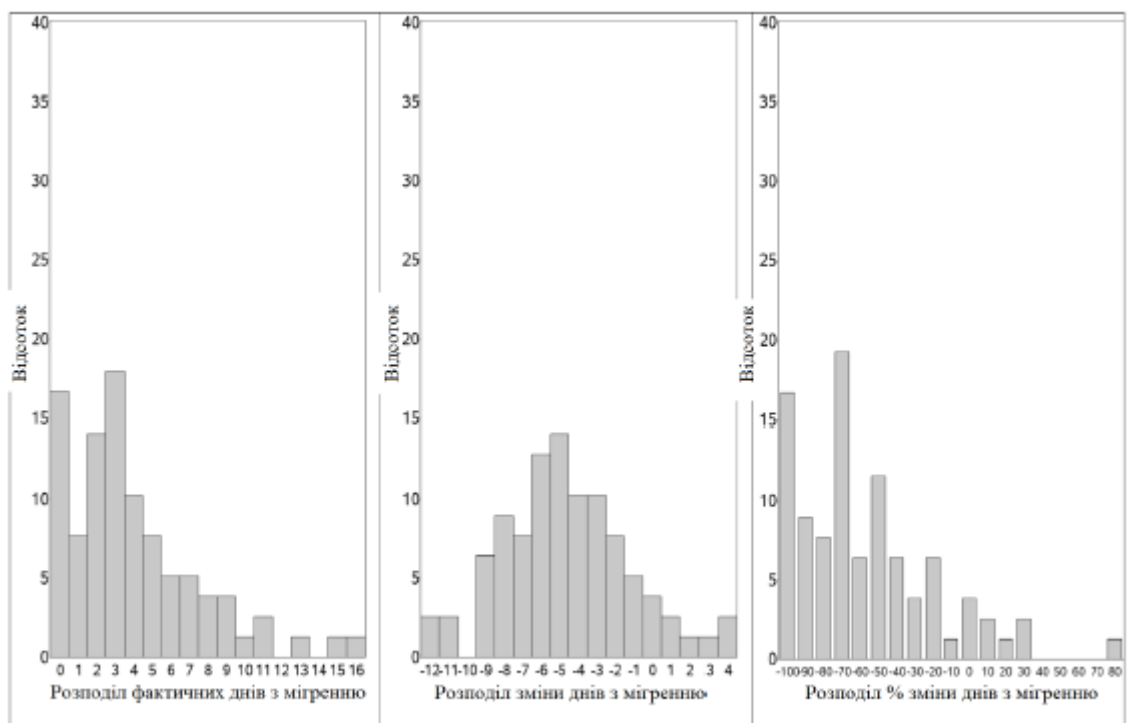
Фіг. 26



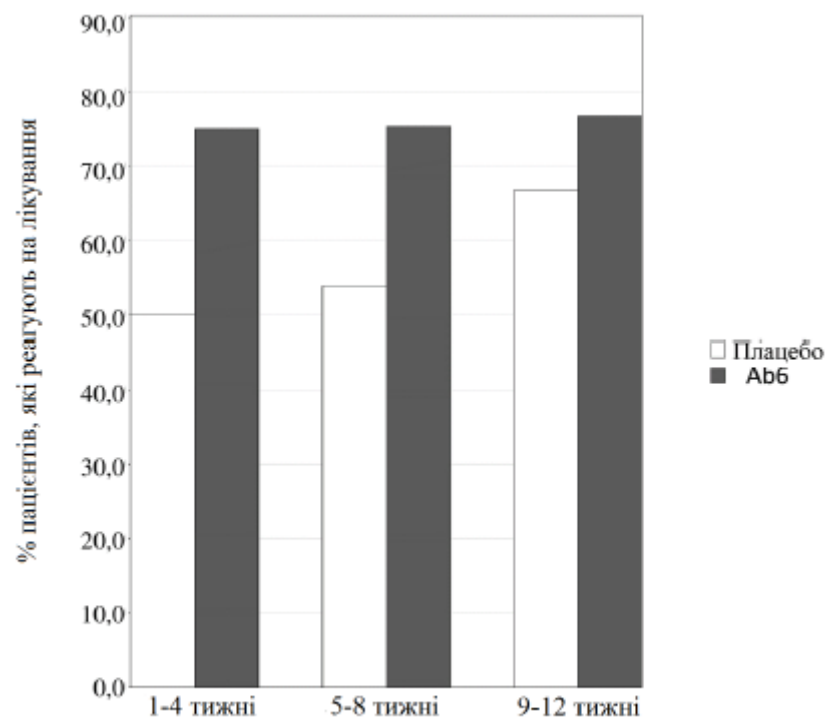
Фіг. 27



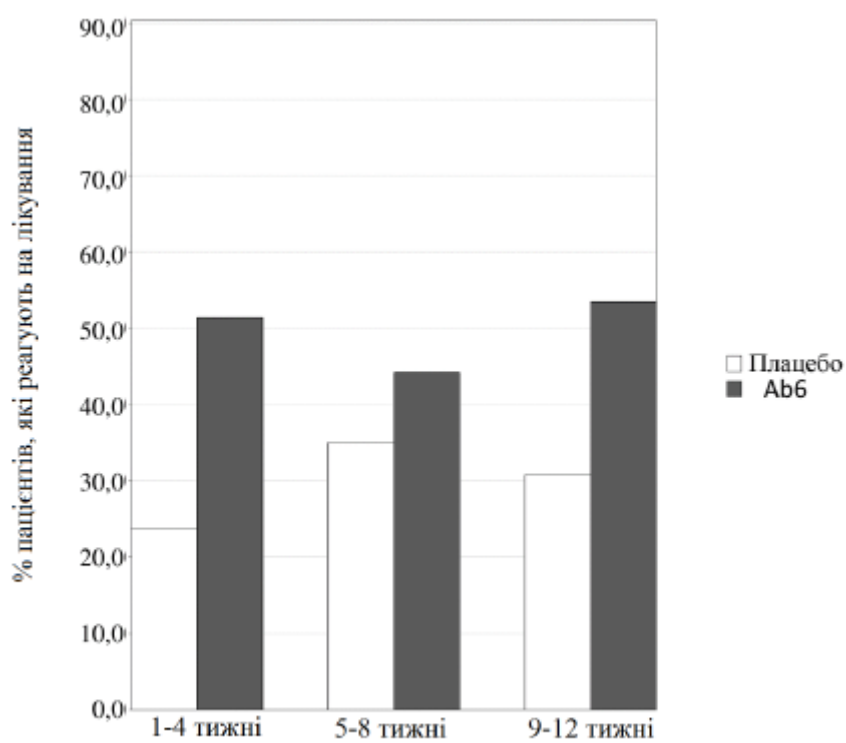
Фіг. 28



Фіг. 29



Фіг. 30



Фіг. 31

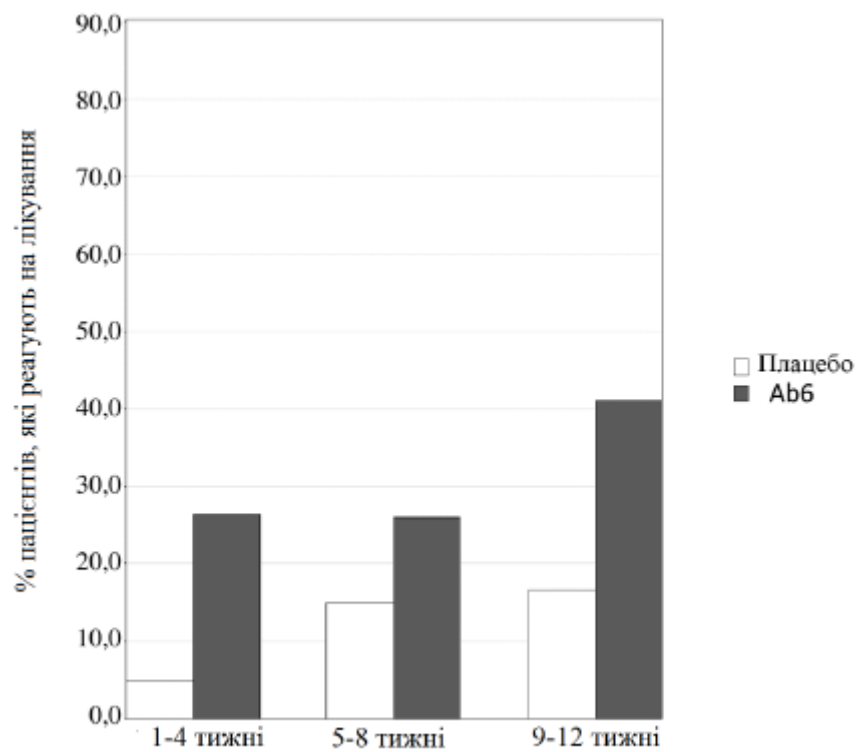


Fig. 32

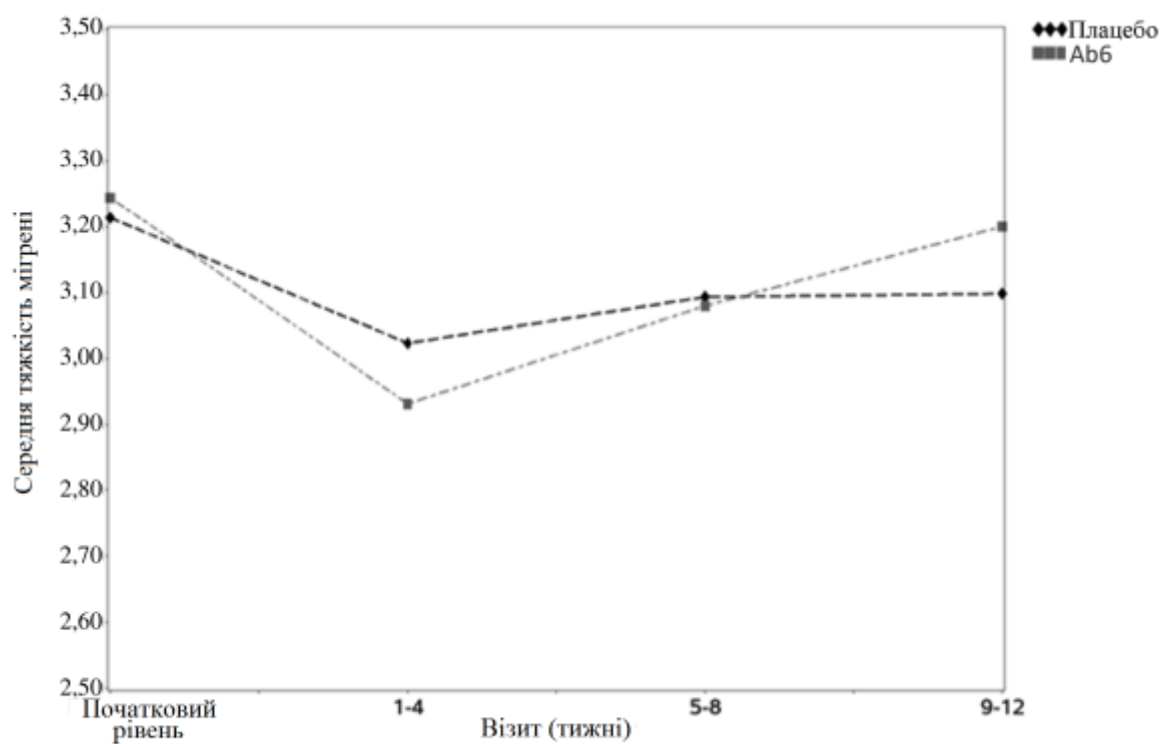
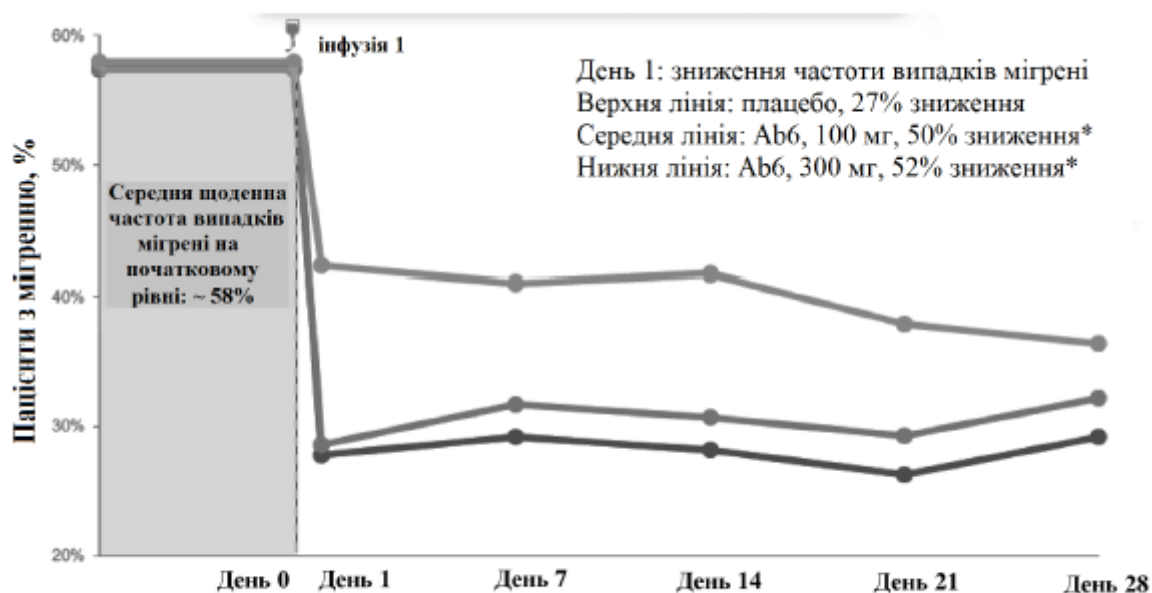


Fig. 33

Середня ($\pm$ SD) зміна кінцевих точок дослідження відносно початкового рівня						
Кінцева точка	Тижні 1-4		Тижні 5-8		Тижні 9-12	
	Плацебо i.v. (n=82)	Ab6 1000 мг i.v. (n=81)	Плацебо i.v. (n=82)	Ab6 1000 мг i.v. (n=81)	Плацебо i.v. (n=82)	Ab6 1000 мг i.v. (n=81)
Дні з мігренню	-3,9 (3,5)	-5,6 (3,3) ¹	-4,6 (3,6)	-5,6 (3,0) ²	-4,6 (3,5)	-5,6 (4,0) ³
Напади мігрені	-3,0 (2,7)	-3,7 (2,4)	-3,7 (2,9)	-3,8 (2,2)	-3,7 (2,8)	-3,9 (2,6)
Години з мігренню	-33,7 (41,8)	-58,0 (49,1)	-36,1 (45,9)	-54,4 (48,3)	-37,1 (40,0)	-54,6 (60,5)
Середня тяжкість мігрені ⁴	-0,16 (0,58)	-0,31 (0,58)	-0,10 (0,54)	-0,16 (0,50)	-0,08 (0,54)	-0,11 (0,43)
Частота головного болю	-4,0 (3,8)	-5,6 (3,4)	-5,0 (3,7)	-5,3 (3,5)	-5,1 (3,7)	-5,9 (3,8)
Бал за HIT-6	-5,8 (7,8)	-10,2 (9,8)	-8,1 (8,9)	-9,9 (9,7)	-7,7 (9,0)	-10,1 (10,6)
MSQ RFP	19,9 (23,8)	29,3 (24,3)	25,2 (24,8)	28,8 (24,7)	22,2 (23,1)	28,5 (24,5)
MSQ RFR	16,3 (23,2)	21,1 (23,9)	20,2 (22,1)	20,9 (23,3)	18,0 (20,5)	21,4 (23,1)
MSQ EF	19,4 (27,6)	25,1 (28,3)	21,2 (25,1)	23,8 (25,8)	21,1 (25,1)	23,1 (26,8)

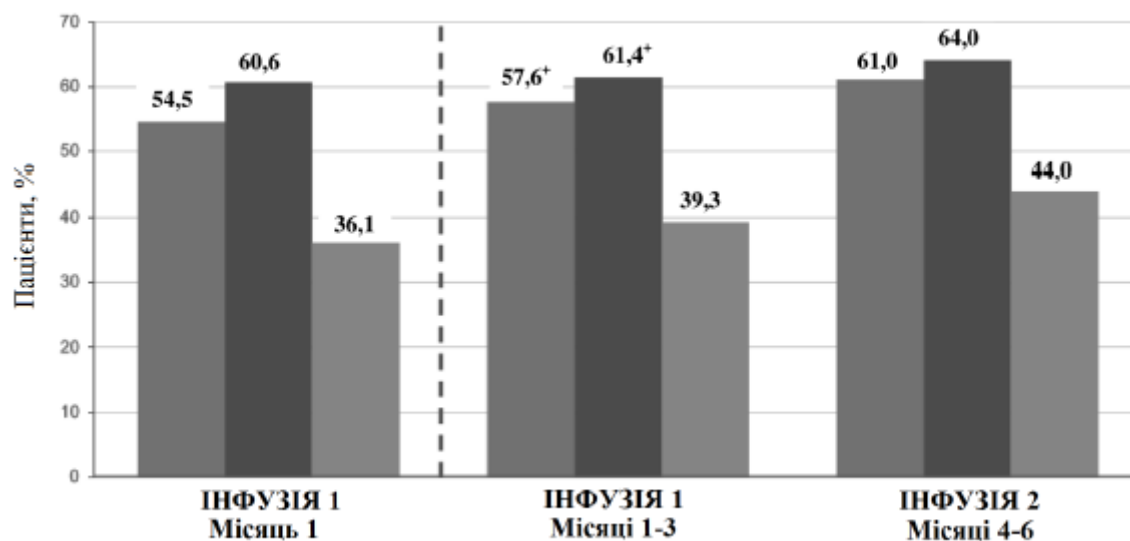
¹p<0,001; ²p=0,03; ³p=0,06; ⁴Тяжкість вимірювали за шкалою з 4 пунктів, при цьому 1 – помірна та 2 – тяжка

Фіг. 34



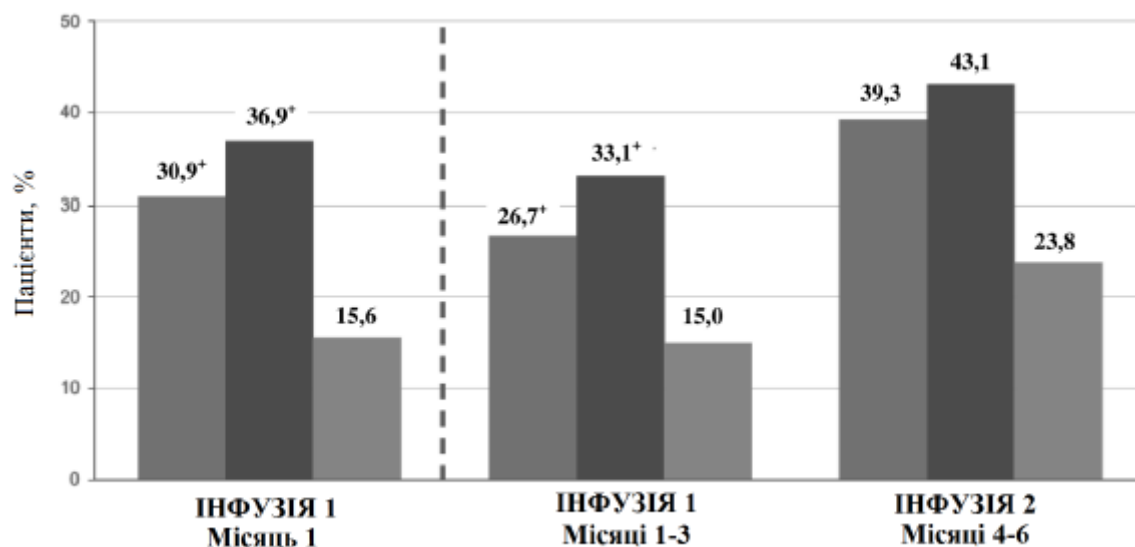
Фіг. 35

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 50\%$



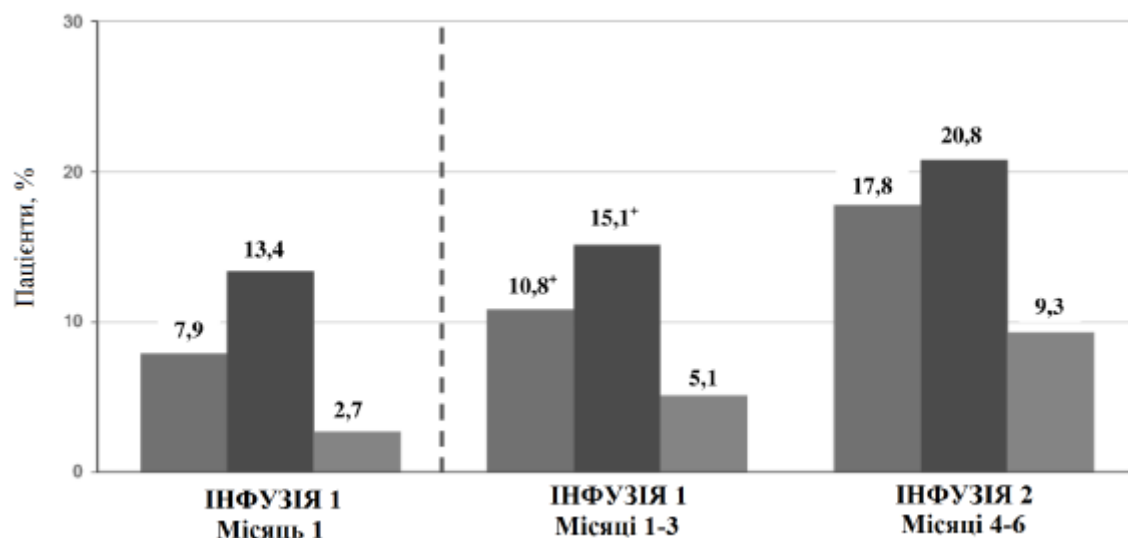
Фіг. 36

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 75\%$



Фіг. 37

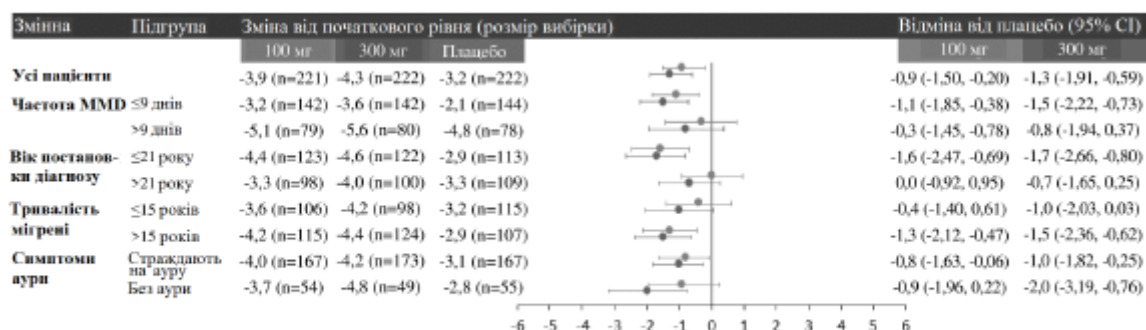
Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 100\%$



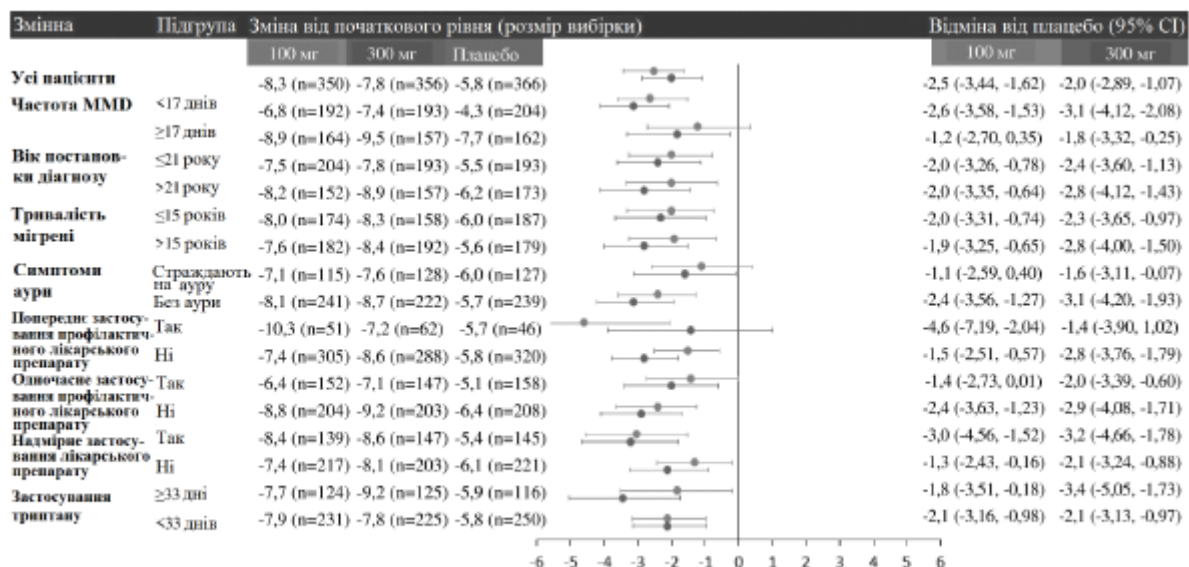
Фіг. 38

	Плацебо	100 мг	300 мг
Суб'єкти, n	366	356	350
Середній вік, роки (SD)	39,6 (11,3)	41,0 (11,7)	41,0 (10,4)
Середній BMI, кг/м ² (SD)	27,0 (5,6)	26,4 (5,0)	26,3 (5,0)
Жінки, %	89	86	90
Середнє число років після діагностування мігрені	17,0	18,3	19,0
Середня тривалість хронічної мігрені, роки (SD)	11,6 (10,9)	11,6 (11,7)	12,4 (11,2)
≥ 1 профілактичного лікарського препарату, n (%)*	163 (44,5)	161 (45,2)	155 (44,3)
Середнє число днів з мігренню на місяць (SD)	16,2 (4,6)	16,1 (4,6)	16,1 (4,8)
Середнє число днів з головним болем на місяць (SD)	20,6 (3,0)	20,4 (3,1)	20,4 (3,2)

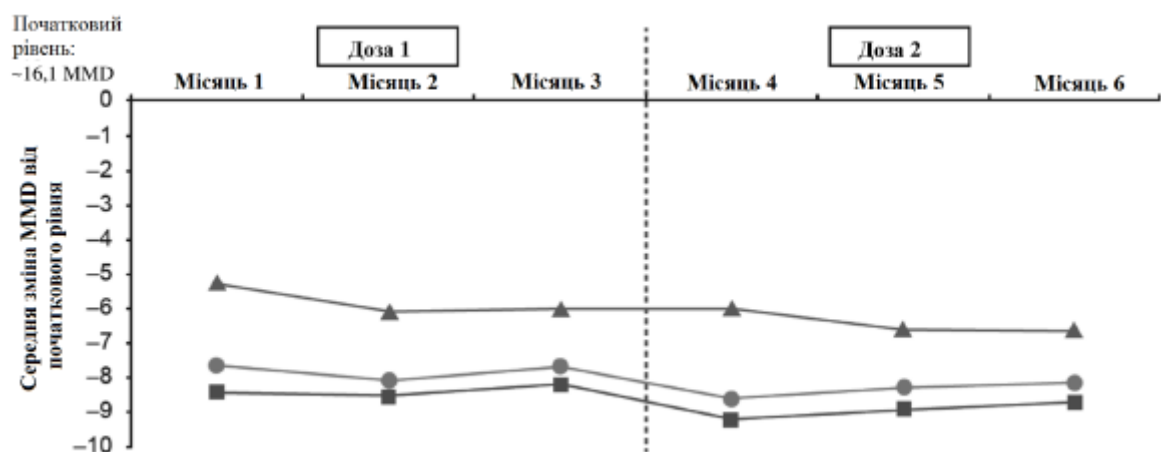
Фіг. 39



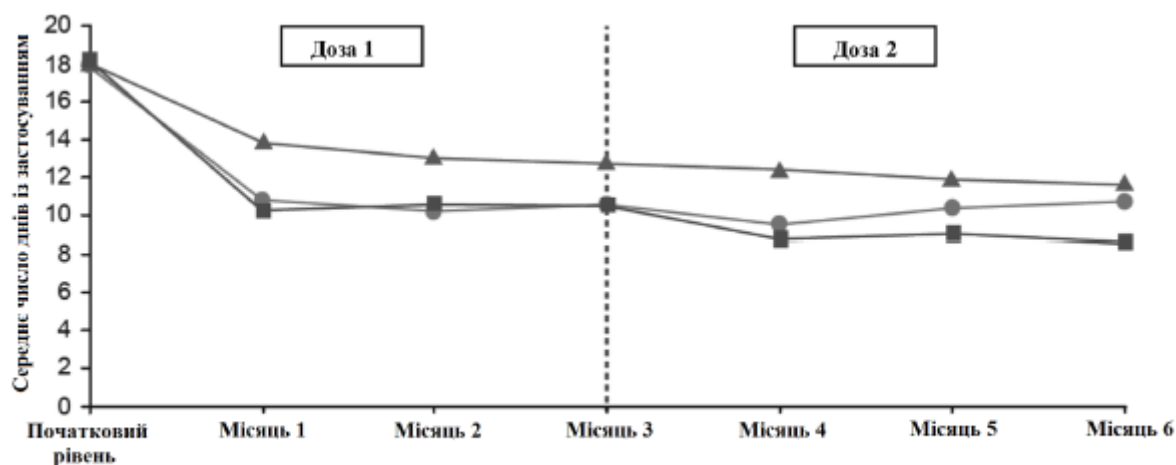
Фіг. 40



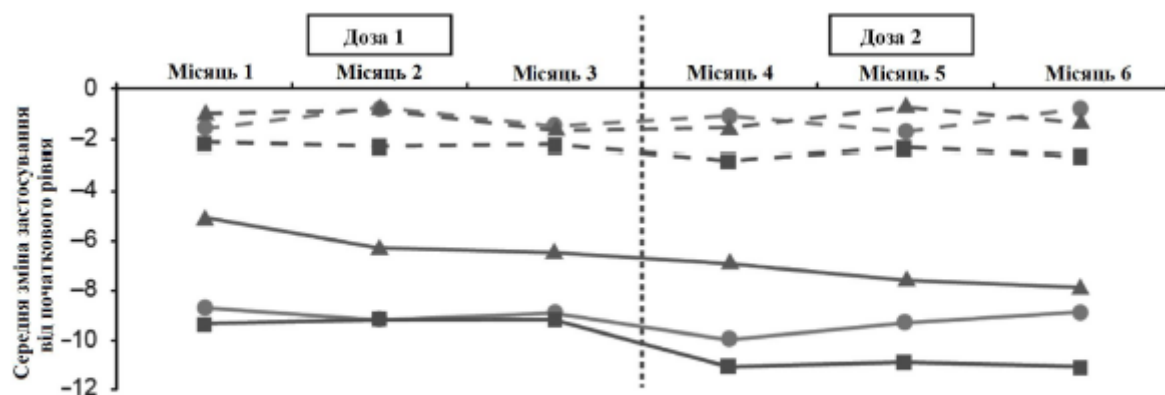
Фіг. 41



Фіг. 42



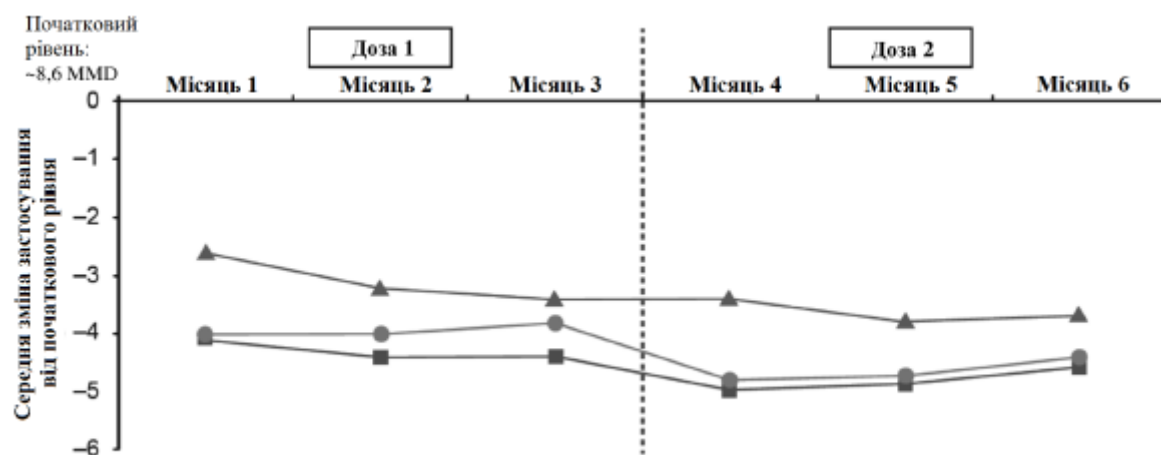
Фіг. 43



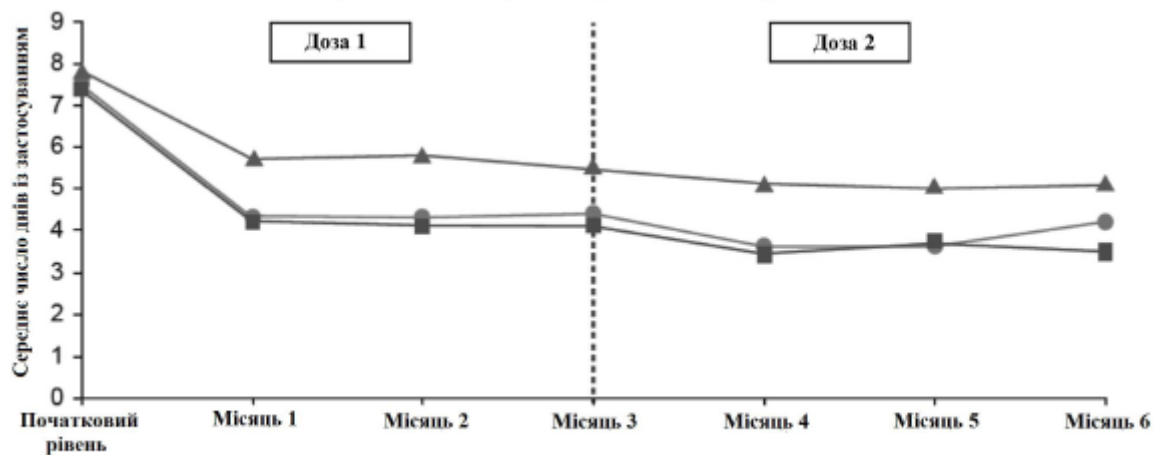
Фіг. 44

	Місяць 1			Місяць 6		
	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо
Застосування на початковому рівні						
1-9 днів на місяць, n	37	49	49	37	49	49
≥10 днів на місяць, n	264	265	260	264	265	260
≥1 дня на місяць, середнє (SD)	18,3 (9,05)	18,4 (9,61)	17,9 (8,60)	18,3 (9,05)	18,4 (9,61)	17,9 (8,60)
Застосування після початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	10,7 (9,39)	10,2 (9,87)	13,8 (9,52)	10,8 (11,18)	8,6 (9,97)	11,5 (10,16)
Зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	-7,8 (8,08)	-8,3 (7,64)	-4,5 (7,46)	-8,1 (9,90)	-9,6 (9,92)	-7,0 (9,39)
1-9 днів на місяць	-1,5 (4,44)	-2,3 (4,34)	-1,0 (5,29)	-0,8 (6,63)	-2,6 (4,57)	-1,3 (4,83)
≥10 днів на місяць	-8,7 (8,08)	-9,4 (7,62)	-5,1 (7,63)	-8,9 (9,88)	-11,1 (10,10)	-7,9 (9,64)
Відсоткова зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	-42,6 (39,98)	-47,0 (40,90)	-22,4 (52,02)	-40,7 (60,66)	-52,9 (48,97)	-34,7 (58,48)
1-9 днів на місяць	-31,8 (67,95)	-47,3 (65,38)	-9,5 (100,52)	1,4 (132,84)	-45,0 (73,05)	-11,2 (108,44)
≥10 днів на місяць	-44,1 (34,24)	-47,0 (34,73)	-24,8 (36,17)	-45,3 (44,91)	-54,5 (42,52)	-38,5 (44,63)

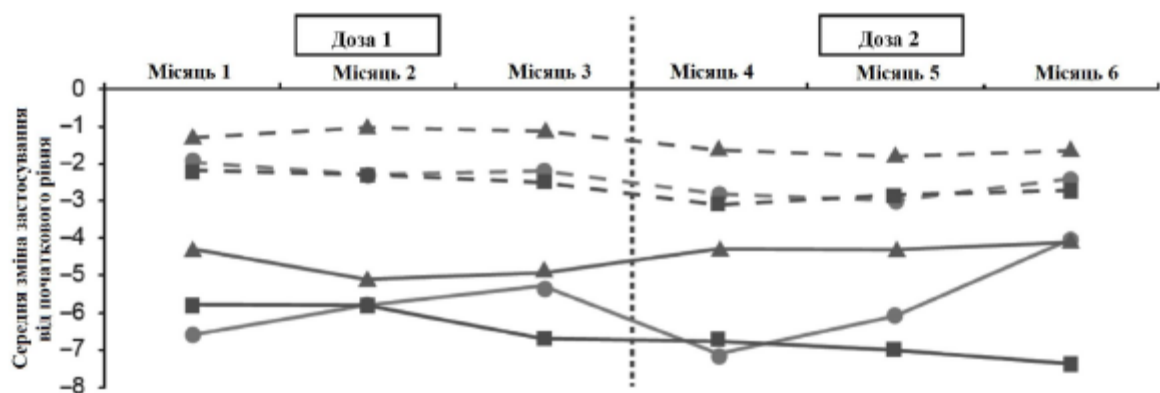
Фіг. 45



Фіг. 46



Фіг. 47



Фіг. 48

Підсумкова інформація щодо днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії згідно з підгрупами пацієнтів з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії на початковому рівні

	Місяць 1			Місяць 6		
	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо
Застосування на початковому рівні						
1-9 днів на місяць, n	117	111	108	117	111	108
≥10 днів на місяць, n	42	41	44	42	41	44
≥1 дня на місяць, середнє (SD)	7,5 (4,97)	7,5 (4,58)	7,8 (4,98)	7,5 (4,97)	7,5 (4,58)	7,8 (4,98)
Застосування після початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	4,3 (3,99)	4,2 (4,45)	5,7 (5,04)	4,2 (5,87)	3,5 (3,92)	5,1 (5,19)
Зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	-3,3 (4,14)	-3,2 (4,20)	-2,2 (4,68)	-2,8 (4,92)	-4,1 (4,60)	-2,3 (4,69)
1-9 днів на місяць	-2,0 (2,91)	-2,2 (3,57)	-1,3 (3,10)	-2,4 (3,11)	-2,7 (3,83)	-1,6 (3,52)
≥10 днів на місяць	-6,6 (5,11)	-5,8 (4,66)	-4,3 (6,82)	-4,0 (8,60)	-7,4 (4,60)	-4,1 (6,60)
Відсоткова зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	-36,9 (63,96)	-39,4 (77,71)	-22,4 (60,27)	-45,4 (62,28)	-50,9 (59,88)	-22,5 (95,61)
1-9 днів на місяць	-33,9 (72,22)	-37,0 (88,45)	-19,7 (64,62)	-50,1 (59,65)	-48,2 (68,26)	-18,2 (107,55)
≥10 днів на місяць	-45,1 (30,26)	-45,9 (34,95)	-29,1 (47,94)	-29,2 (69,14)	-57,2 (32,59)	-33,9 (52,53)

Фіг. 49