



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 130741

(13) C2

(51) МПК

C07K 16/26 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

C07K 16/42 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 04193	(72) Винахідник(и):	Кеді Роджер Кей. (DK), Сміт Джеффри Ті. Л. (DK), Гірман Джозеф (DK), Шеффлер Барбара (DK), Мехта Лахар (DK)
(22) Дата подання заявки:	08.01.2020	(73) Володілець (володільці):	Х. ЛУННБЕК А/С, Ottilavej 9, 2500 Valby, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	07.05.2026	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/789,828, 62/842,162, 62/872,989	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2018/142029 A1, 24.05.2018 US 2017/0088612 A1, 30.03.2017 WO 2018/055574 A2, 29.03.2018 Judy George. Eptinezumab Effective in Chronic Migraine: Intravenous CGRP blocker shows rapid treatment effect. MedPageToday. 27.04.2018. P. 1 – 2 WO 2007/054809 A2, 18.05.2017
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.01.2019, 02.05.2019, 11.07.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	05.10.2021, Бюл.№ 40		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	06.05.2026, Бюл.№ 18		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2020/012781, 08.01.2020		

(54) НЕВІДКЛАДНЕ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИТІЛ ДО CGRP**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу невідкладного лікування мігрені, за яким пацієнту, який цього потребує, вводять ефективну кількість антитіла до CGRP, де введення вказаного антитіла до CGRP починають в той час, коли пацієнт відчуває головний біль або мігрень, причому 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.

UA 130741 C2

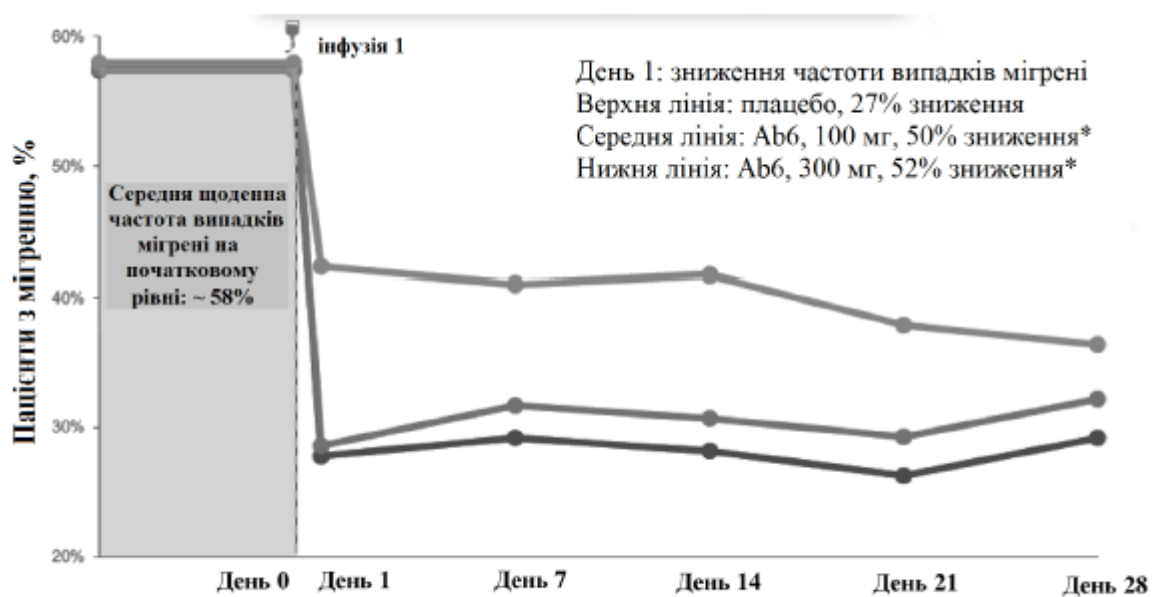


Fig. 35

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 нейроваскулярний 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 антитіла 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 боєм; 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 неопіїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїдів, 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.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіїдних 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 неопіїдних 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 боєм 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 боєм 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 неопіїдних анальгетиків може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним боєм і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох неопіїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), ібупрофен, інший NSAID або інший неопіїдний 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 кодеїн), або анальгетики в комбінації із засобами, що діють як допоміжні засоби (наприклад, кофеїн). Зазвичай комбіновані анальгетики, що надмірно

застосовуються, об'єднують неопіюїдні анальгетики з щонайменше одним опіюїдом, 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 опіюїдів 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 опіюїдів 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, неопіюїдних анальгетиків і/або опіюїдів 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 опіюїд може бути будь-яким одним або будь-якою комбінацією опіюїдних лікарських засобів, включаючи, без обмеження, оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон, тебаїн, орипавін, змішані алкалоїди опію, такі як, серед іншого, папаверетум, діацетилморфін, нікоморфін, дипропаноїлморфін, діацетилдігидроморфін, ацетилпропіонілморфін, дезоморфін, метилдезорфін, дибензоїлморфін, етилморфін, гетерокодеїн, бупренорфін, еторфін, гідроморфон, оксиморфон, фентаніл, альфаметилфентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, карфентаніл, омефентаніл, петидин (меперидин), кетобемідон, MPPP, аллілпродин, продин, PEPAP, промедол, дифенілпропіламін, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамід, безитрамід, піритрамід.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним 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, неопіюїдних анальгетиків і/або опіюїдів 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 вводитися 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 (а) 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 неопіїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїдів, 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, Cephalalgia. 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 вводитися 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, неопіоїдних анальгетиків, ацетаминофену, аспірину, NSAID, неопіоїдних анальгетиків, комбінованих анальгетиків або опіоїдів.

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

глікозилюваним, 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 ефektorних функцій.

У деяких варіантах здійснення будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіла 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, рН і т. п. можуть

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 (PK) 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 (PK) активності, яка зберігається протягом щонайменше 2-3 місяців після введення антитіла, де PK-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 імунофармацевтичні засоби), "верблюжі" 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 міგრени 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, введенного 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 мігрені 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 мігрені 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 мігрені 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 мігрені протягом часу для всієї аналізованої популяції. На використовуваній шкалі середній бал мігрені, 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 мігрені (лікарські препарати, визначені при клінічному огляді закодovаних 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). Кругок - 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.

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.

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 мігрені. Було показано, що лікування характеризувалося дуже швидким проявом ефективності, при цьому купірування мігрені 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 неопіїодних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїодів та т. д.

Використовуваний в даному документі термін "зниження частоти випадків мігрені"

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 великої 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 вводитися в рідкому середовищі-носії, такому як водний розчин, наприклад фізіологічний розчин. Речовина може вводитися 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 (Саннівейл, Каліфорнія, США) і Bachem (Торранс, Каліфорнія, США):

CGRP-альфа: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF-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, (б) доповнюють ауксотрофні дефіцити або (с) 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 СНО. 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 необов'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 підходжі 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 ендегенний 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 імунодефіциту 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 глюкортикоїдного 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 кодувальної 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 секретованих поліпептидів дріжджів. Крім того, ці послідовності сигнальних пептидів можуть бути сконструйовані для забезпечення підвищеної секреції в системах експресії на основі диплоїдних 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 кодувальної послідовності. Енхансер можна сплайсувати у вектор експресії в положенні в напрямку 5'- або 3'-кінця від кодувальної 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 нетрансльованих ділянках еукаріотичних або вірусних ДНК або кДНК. Ці ділянки містять нуклеотидні сегменти, що транскрибуються як поліаденозовані фрагменти в нетрансльованій частині мРНК.

Для конструювання підхожих векторів, що містять один або декілька з перелічених вище компонентів, використовують стандартні методики лігування або способи на основі ПЛР/рекомбінації. Виділені плазмідні 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). Плазмідні 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 кодують один або кілька ферментів, які покращують укладку і утворення дисульфідних зв'язків, тобто фолдаз, шаперонів і т. п. Такі послідовності можуть експресуватися в дріжджовій 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 VIP (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 VIP, 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 імунотерапевтичні 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, детекторних 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.

5 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.

10 "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). Алельні варіанти або мутаційні події, що зустрічаються в природі, не призводять до виникнення гетерологічної ділянки ДНК, визначеної в даному документі.

20 "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-полімеразу 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'яже промоторну послідовність в клітині і транскрибує кодувальну послідовність в мРНК, яка потім, в свою чергу, транслюється в білок, який кодується даною кодувальною послідовністю.

35 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 приєднаного 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-полімеразу 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.

45 "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 підхожих 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 Fc-ділянка. Орієнтація амінокислотної послідовності проходить від N-термінального кінця нагорі "Y"-подібної конфігурації до C-термінального кінця вниз 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.

"Стах" 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, екстрапольованої 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: QVLTQSPSSLSASVGDRTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (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:

QVLTQSPSSLSASVGDRTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPKGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (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:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVINGATYYASWAKG RFTISRDNSTKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (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:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVINGATYYASWAKG RFTISRDNSTKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201).

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGIVINGATYYASWAKG RFTISRDNSTKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (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 достатньо 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 достатньо 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 однокланового 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:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (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):

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 564),

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(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 лізин, 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 лізин 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 лізин або без нього.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядається застосування виділеного антитіла до CGRP, що містить поліпептидну послідовність V_H, 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_H 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_H 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, біолоюмінесцентні 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., *Bioconjug. 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. Hematol.* 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 ЕР 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 ЕР 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 хрону, 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 біоломінесцентні 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-фторурацил, декарбазин; алкілюючі засоби, такі як мехлоретамін, тіопа хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), мітоміцин С, ломустин (CCNU), 1-метилнітрозосечовина, циклофосфамід, мехлоретамін, бусульфан, дібромманіт, стрептозотоцин, мітоміцин С, цис-дихлордіамінплатина(II) (DDP), цисплатин і карбоплатин (параплатин); антрацикліни включають даунорубіцин (раніше дауноміцин), доксорубіцин (адріаміцин), деторубіцин, карміноміцин, ідарубіцин, епірубіцин, мітоксантрон і бісантрон; антибіотики включають дактиноміцин (актиноміцин D), блеоміцин, каліхеаміцин, мітраміцин і антраміцин (AMC); і антимиіотичні засоби, такі як алкалоїди барвінку вінкрисдин і вінбластин. Інші цитотоксичні засоби включають паклітаксел (таксол), рицин, 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 ($\text{O},\text{P}'\text{-(DDD)}$), 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 рицин, 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 детектовним 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, "верблужим" 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.

Переважаючий 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 Asn 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 ефективною кількістю 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} c^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$, 10^{-5} c^{-1} , $5 \times 10^{-6} \text{ c}^{-1}$, 10^{-6} c^{-1} , $5 \times 10^{-7} \text{ c}^{-1}$ або 10^{-7} c^{-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:

CAAGTGCTGacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTgggtatcagcagaaaccagggaaagtctctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTgggtgccatctcgtttcagtgccagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaactattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTtccggcggaggaaccaaggtggaatcaaactgt (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:

CAAGTGCTGacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTgggtatcagcagaaaccagggaaagtctctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTgggtgccatctcgtttcagtgccagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaactattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTtccggcggaggaaccaaggtggaatcaaactgtACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGATAACGCCCTCCAATCGGGTAATCCCGAGGAGTGTCACAGAGAGGACAGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (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:

gaggtgcagctTgtggagctgggggaggctgtgtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCTctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaaaggggtggagtggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgtgtgtatTTctgtGCTAGAGGGGACATCTggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGC (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:

gaggtgcagctTgtggagctgggggaggctgtgtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCTctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaaaggggtggagtggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgtgtgtatTTctgtGCTAGAGGGGACATCTggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACCCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAATCTT

GTGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
 CCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGaTCTCCCgGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
 GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 5 GTCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
 AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGGAGCCCCGAGAACCACA
 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT
 GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
 CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 10 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (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:

15 gaggtgcagctTgtggagtctggggaggcttggtccagctggggggctgagactctcctgtgcaGTCTcttgaATCGACC
 TCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccaggggaagggtcggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAAT
 GGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCGcattaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGt
 atcttcaaataaacagcctgagagctgaggacactgtgtgtatTTCTgtGCTAGAGGGGACATCTggggccaagggaccctcgtc
 accgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACC
 20 TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
 TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTCTACAGTCCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
 ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
 GTGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
 25 CCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGaTCTCCCgGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
 GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
 AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGGAGCCCCGAGAACCACA
 30 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT
 GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
 CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGA (SEQ ID NO: 567).

35 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
 40 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
 45 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
 50 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
 55 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;
 60 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 штамми 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; морфінанів 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 цефекоксиб (SC-58635), DUP-697, флосулід (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2-нафтилоцтову кислоту (6-MNA), рофекоксиб, MK-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, 5 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; i 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, нашкірний, 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 складі 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 носіїв 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 поліпептиди 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.

5 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.

10 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.

15 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.

25 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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, неопіодних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіодний анальгетик), комбінації двох або більше класів лікарських засобів, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану, і/або де вказане застосування опіодів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону, і/або де зазначена комбінація двох або більше класів лікарських засобів довільно 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 неопіїдний 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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 +/- 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 1 % від вказаного значення.

35 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 +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,5 % від вказаного значення.

40 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 +/- 0,1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,1 % від вказаного значення.

45 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.

50 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.

60 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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*.

35 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.

40 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 pH, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 % від вказаного значення.

45 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 +/- 5 % від зазначених значень і/або характеризується pH, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 5 % від вказаного значення.

50 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 +/- 1 % від зазначених значень і/або характеризується pH, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 1 % від вказаного значення.

55 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 +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується pH, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,5 % від вказаного значення.

60 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 +/- 0,1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,1 % від вказаного значення.

5 ДОДАТКОВІ ІЛЮСТРАТИВНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Подальші ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу представлені нижче.

Е1. 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.

10 Е2. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення Е1, 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.

15 Е3. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенної або підшкірної інфузії.

Е4. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP призначене для внутрішньовенної інфузії.

20 Е5. 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.

Е6. 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.

25 Е7. 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.

35 Е8. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає будь-яке з Ab1-Ab14.

Е9. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає Ab6.

40 Е10. 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.

Е11. 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.

45 Е12. 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.

50 Е13. 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.

Е14. 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.

55 Е15. 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.

60 Е16. 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 E34. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається від 2 до 8 нападів мігрені на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

E35. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається від 3 до 7 нападів мігрені на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

60 E36. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де

до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається менше 25 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

5 E37. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається менше 20 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

E38. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається менше 15 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

10 E39. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до введення зазначеного антитіла до CGRP у пацієнта спостерігається менше 10 днів з головним болем на місяць за місяць або за 3 місяці до введення.

E40. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до введення зазначеного антитіла до CGRP.

15 E41. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15 років до введення зазначеного антитіла до CGRP.

20 E42. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до введення зазначеного антитіла до CGRP.

E43. Антитіло до CGRP для застосування 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 зазначеного антитіла до CGRP.

25 E44. Антитіло до CGRP для застосування 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 зазначеного антитіла до CGRP.

30 E45. Антитіло до CGRP для застосування 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 зазначеного антитіла до CGRP.

35 E46. Антитіло до CGRP для застосування 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 зазначеного антитіла до CGRP.

40 E47. Антитіло до CGRP для застосування 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 зазначеного антитіла до CGRP.

E48. Антитіло до CGRP для застосування 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 зазначеного антитіла до CGRP.

45 E49. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане застосування включає введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнтові через приблизно 10-14 тижнів, переважно 11-13 тижнів, переважніше приблизно 12 тижнів або приблизно 3 місяці після введення зазначеного антитіла до CGRP.

50 E50. Антитіло до CGRP для застосування за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане застосування включає введення 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.

55 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.

60 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.

5 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, неопіїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота
10 (аспірин), інший NSAID або інший неопіїдний анальгетик), комбінації двох або більше класів лікарських засобів, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану, і/або де вказане застосування опіїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону, і/або де зазначена комбінація двох або більше класів лікарських засобів довільно 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 неопіїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіїду (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.

20 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.

25 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 +/- 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 % від вказаного значення.

35 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 +/- 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 5 % від вказаного значення.

40 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 +/- 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 1 % від вказаного значення.

45 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 +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,5 % від вказаного значення.

50 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 +/- 0,1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 0,1 % від вказаного значення.

55 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.

60 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 мігрень.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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 аурою.

Е85. 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.

Е86. 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.

Е87. 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.

Е88. 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.

Е89. 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.

Е90. 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.

Е91. 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.

Е92. 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.

Е93. 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.

Е94. 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.

Е95. 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*.

Е96. 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.

Е97. 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.

Е98. 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.

Е99. 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.

Е100. 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 $\pm 1\%$ від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах $\pm 1\%$ від вказаного значення.

5 Е101. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення Е97, 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.

10 Е102. Антитіло до CGRP для застосування за варіантом здійснення Е97, 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.

ПРИКЛАДИ

15 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

20 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 СНО.

25 ПРИКЛАД 2

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

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ

30 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 мігрень 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)).

35 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 мігрень становила ≥ 12 місяців при ≥ 5 і ≤ 14 днів з мігренню в кожен 28-денний період протягом 3 місяців до скринінгу.

40 Крім того, всі з учасників дослідження застосовували лікарський препарат для невідкладної терапії мігрень ≤ 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.

45 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 $\pm$ SD (років)	39,0 (9,6)	38,6 (10,8)
Вага, середня $\pm$ SD (кг)	75,4 (14,4)	75,0 (16,5)
Жіноча стать	66 (80 %)	67 (83 %)
Раса:		
Європеоїдна	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 %)

Таблиця 1

Початкові демографічні параметри та клінічні характеристики

Характеристика	Плацебо, iv (n=82)	Ab6, 1000 мг, iv (n=81)
Початковий рівень (протягом 28 днів):		
Дні з мігренню, середнє $\pm$ SD	8,8 (2,7)	8,4 (2,1)
Напади мігрені, середнє $\pm$ SD	6,7 (2,4)	6,0 (2,2)
Частота головного болю, середнє $\pm$ SD	9,6 (2,8)	9,2 (2,6)
Години з мігренню, середнє $\pm$ SD	72,2 (51,0)	80,1 (49,1)
Бал за HIT-6, середнє $\pm$ SD	64,5 (4,44)	63,8 (5,21)
Бал за MSQ RFP, середнє $\pm$ SD	49,0 (17,9)	49,5 (21,2)
Бал за MSQ RFR, середнє $\pm$ SD	61,9 (22,7)	63,9 (24,0)
Бал за MSQ EF, середнє $\pm$ 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 антитіла 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 антитіла.

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 боєм, 31 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися щонайменше 75 % зменшенням кількості днів з головним боєм і 15 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися 100 % зменшенням кількості днів з головним боєм.

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

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 боєм 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 мігренью 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 мігрень у індивідуумів з частою/хронічною мігренью. 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 мігренью, як порівняти з контрольною групою, проте величина різниці зменшувалася з часом. Крім того, в контрольній групі спостерігалася менша кількість днів з мігренью 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 мігрень, 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 мігренью на місяць від початкового рівня для Ab6 (1000 мг, iv), як порівняти з плацебо (ФІГ. 22), зміни середньої кількості днів з мігренью ($\pm$ SD) протягом часу для всієї аналізованої популяції (ФІГ. 23). Додатково показано розподіл фактичних днів з мігренью і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 1-4 (ФІГ. 24), розподіл фактичних днів з мігренью і зміну для групи плацебо протягом тижнів 1-4 (ФІГ. 25), розподіл фактичних днів з мігренью і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 5-8 (ФІГ. 26), розподіл фактичних днів з мігренью і зміну для групи плацебо протягом тижнів 5-8 (ФІГ. 27), розподіл фактичних днів з мігренью і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 9-12 (ФІГ. 28), а також розподіл фактичних днів з мігренью 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 мігрень на ≥ 50 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 50 %. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрень на ≥ 75 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 75 %. Аналогічно, суб'єкти зі зниженням частоти мігрень 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 мігрень. На ФІГ. 33 показано середній ступінь тяжкості мігрень протягом часу для всієї проаналізованої популяції. На використовуваній шкалі середній бал мігрень, що становить 3, репрезентує "помірний біль".

На ФІГ. 34 узагальнена зміна кількості днів з мігренью, нападів мігрень, годин з мігренью, середньої тяжкості мігрень, частоти головного болю і критеріїв ефективності, включаючи бал за HIT-6, MSQ (Опитувальник з якості життя, специфічний щодо мігрень), 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 переживати 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 відмінність від плацебо; + вказує на статистично значущу відмінність від плацебо (некоректовану), і § вказує на статистично значущу відмінність від плацебо (апостеріорну).

ПРИКЛАД 4

Аналіз по підгрупах, виділених на початковому рівні, в клінічних дослідженнях на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіла 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 (MMD), 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 аурую 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 (MMD), 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 аурую 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 томапірін 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 мігрени-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 мігрени. 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 доволі 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 мігрени. 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 мігрени або пов'язаних з мігренню симптомів, наприклад, триптани, анальгетики, такі як неопіоїдні або опіоїдні/наркотики, ацетаминофен, 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 мігрени-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

5 <110> Lundbeck A/S

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

10 <130> 1143257.008601

<160> 567

<170> PatentIn версія 3.5

15 <210> 1

<211> 439

<212> БІЛОК

<213> Штучна

20 <220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 1

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

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

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

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

45 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

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

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

60 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

UA 130741 C2

	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
	145					150					155					160	
5	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
					165					170					175		
10	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
				180					185					190			
15	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
			195					200					205				
20	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
		210					215					220					
25	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
30	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
					245					250					255		
35	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
				260					265					270			
40	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
			275					280					285				
45	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
		290					295					300					
50	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
55	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
					325					330					335		
60	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
				340					345					350			
65	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
			355					360					365				
70	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
		370					375					380					
75	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	

UA 130741 C2

	385		390		395		400									
5	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
					405					410					415	
10	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
				420					425					430		
15	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
				435												
	<210>	2														
	<211>	109														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
20	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
25	<400>	2														
	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro
	1				5					10					15	
30	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Leu	Ser	Ser	Tyr	Tyr
				20					25					30		
35	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
			35					40					45			
40	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Asp	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly
	50						55					60				
45	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met
	65					70					75					80
50	Thr	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly
					85					90					95	
55	Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
				100					105							
	<210>	3														
	<211>	29														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
60	<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

5

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

10

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

15

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 4

20

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

25

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

30

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 5

35

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

40

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

45

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 6

50

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

55

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

60

<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

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

10 <210> 8
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 8

20 Gly Asp Ile
1

25 <210> 9
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 9

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

35 <210> 10
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 10

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

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

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

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

UA 130741 C2

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

5

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

10

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

15

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 11

20	cagtcgctgg aggagtcgagg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
	tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc	180
25	tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
	ccaggcacc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg	360
30	gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac	420
	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac	480
35	accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac	600
	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg	660
40	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	720
	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	780
45	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa	840
	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	900
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
50	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
55	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1200
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
60	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata	1320

5	<210>	12	
	<211>	327	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
10	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	12	
	cagtcgctgg	aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccsct gacactcacc	60
15	tgcacagtct	ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggc	tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc	180
	tgggcgaaag	gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacgggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga	caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
25		ccaggcaccc tcgtcacctg ctcgagc	327
	<210>	13	
	<211>	87	
	<212>	ДНК	
30	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	13	
35	cagtcgctgg	aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccsct gacactcacc	60
	tgcacagtct	ctggactcga cctcagt	87
40	<210>	14	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
45	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	14	
	agctactaca	tgcaa	15
50	<210>	15	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	15	
	tgggtccgcc	aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42

	<210> 16	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400> 16	
	gtcattggta ttaatgataa cacatactac gscagctggg cgaagggc	48
	<210> 17	
15	<211> 93	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
20	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 17	
	cgattcacca tctccagagc ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca	60
25	accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	93
	<210> 18	
	<211> 9	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 18	
	ggggacatc	9
40	<210> 19	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
45	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 19	
50	tggggccsag gcaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210> 20	
	<211> 993	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 20	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60

	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
5	tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
10	aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
15	gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
20	gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
25	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
30	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
35	<210> 21	
	<211> 219	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна	
40	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 21	
45	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser	
	1 5 10 15	
50	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn	
	20 25 30	
55	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
	35 40 45	
60	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	

UA 130741 C2

	65					70					75					80
5	Cys	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
					85					90					95	
10	Ser	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys
				100					105					110		
15	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
			115					120					125			
20	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
		130					135					140				
25	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
	145					150					155					160
30	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
					165					170					175	
35	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
				180					185					190		
40	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
			195					200					205			
45	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
		210					215									
50	<210>	22														
	<211>	113														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
55	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
	<400>	22														
60	Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Ala	Ser	Pro	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly	Ser
	1				5					10					15	
65	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asp	Asn	Asn
				20					25					30		
70	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu
			35					40					45			

UA 130741 C2

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

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

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

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

Arg

20
<210> 23
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

30
<400> 23

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

35 Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

40
<210> 24
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
50 1 5 10

55
<210> 25
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60
<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

5
<210> 26
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 26

15
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

20
<210> 27
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 27

30
Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

35
Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

40
<210> 28
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 28

50
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

55
<210> 29
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 29

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

5 <210> 30
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 30

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

20 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

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

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

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

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

45 <210> 31
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

50 <400> 31
caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
55 ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca 180
tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240
60 tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300

	tttgttttcg gcgaggaggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
5	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
10	agcagcacc c tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgagaa	600
	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
15	<210> 32 <211> 339 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 32 caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
25	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca	180
30	tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag	240
	tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcgaggaggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
35	<210> 33 <211> 66 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 33 caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
45	aattgc	66
50	<210> 34 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 34 caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
60		

	<210> 35	
	<211> 45	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 35	
10	tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
	<210> 36	
	<211> 21	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 36	
	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 37	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 37	
	ggggtctcat gcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
35	gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt	96
	<210> 38	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 38	
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt	39
50	<210> 39	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 39	
60	ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33

<210> 40
 <211> 321
 <212> ДНК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 40
 acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 15 aaggtggata acgcctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 20 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

 <210> 41
 25 <211> 441
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 30 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 41

 35 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
 40
 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 45
 Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

 50 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
 55 85 90 95

 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 100 105 110
 60

UA 130741 C2

	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	
			115					120					125				
5	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	
		130					135					140					
10	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
15	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
					165					170					175		
20	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	
				180					185					190			
25	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	
			195					200					205				
30	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		210					215					220					
35	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
40	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
45	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
50	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
55	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
60	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
65	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
70	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
75	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	

UA 130741 C2

[illegible]

<210> 43
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 43
 10
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 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>
 25 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 44
 Ser Tyr Tyr Met Gln
 30 1 5
 <210> 45
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 40 <400> 45
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10
 45
 <210> 46
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50 <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
 60
 <210> 47

<211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 47
 10 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 15 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30
 <210> 48
 <211> 3
 20 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 25 <400> 48
 Gly Asp Ile
 1
 30
 <210> 49
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 35 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 40 <400> 49
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 45
 <210> 50
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 50
 55
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 60 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

5	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	35	40	45
10	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60
15	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75
20	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95
25	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	100	105	110
30	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125
35	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140
40	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155
45	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175
50	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190
55	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	195	200	205
60	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	210	215	220
65	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	225	230	235
70	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	245	250	255
75	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				
5	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
10	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
15	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				325						330							
	<210>	51															
	<211>	1326															
20	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
	<220>																
25	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	51															
	gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggtc	cctgagactc											60
	tcctgtgcag	tctctggact	cgacctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct											120
30	ccaggggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtatca	atgataaacac	atactacgcg											180
	agctggggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt											240
35	caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtgctag	aggggacatc											300
	tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agcgcctcca	ccaagggccc	atcgggtcttc											360
	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	ctgcctggtc											420
40	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	gaccagcggc											480
	gtgcacacct	tcccggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	cagcgtggtg											540
45	accgtgccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	tcacaagccc											600
	agcaacacca	aggtggacaa	gagagttgag	cccaaattctt	gtgacaaaac	tcacacatgc											660
	ccaccgtgcc	cagcacctga	actcctgggg	ggaccgtcag	tcttcctctt	ccccccaaaa											720
50	cccaaggaca	ccctcatgat	ctcccggacc	cctgaggtca	catgcgtggg	ggtggacgtg											780
	agccacgaag	accctgaggt	caagttcaac	tggtacgtgg	acggcgtgga	ggtgcataat											840
55	gccaaagaaa	agccgcggga	ggagcagtac	gccagcacgt	accgtgtggg	cagcgtcctc											900
	accgtcctgc	accaggactg	gctgaatggc	aaggagtaca	agtgcagggt	ctccaacaaa											960
	gccctcccag	cccccatcga	gaaaaccatc	tccaaagcca	aagggcagcc	ccgagaacca											1020
60	caggtgtaca	ccctgcccc	atcccgggag	gagatgacca	agaaccagggt	cagcctgacc											1080

	tgccctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
5	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
10	aaatga	1326
15	<210> 52 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 52 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
25	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg	180
	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
30	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
35	<210> 53 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 53 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt	90
50	<210> 54 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 54 agctactaca tgcaa	15
60	<210> 55	

	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	55	
10		tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
	<210>	56	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
15	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400>	56	
		gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210>	57	
25	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
30	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	57	
		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
35		agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt gctaga	96
	<210>	58	
	<211>	9	
40	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	58	
		ggggacatc	9
50	<210>	59	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	59	
60		tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33

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

5

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 60

10

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120

15

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

20

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420

25

gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600

30

gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

35

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

40

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

45

<210> 61
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 61

55

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp

1 5 10 15

60

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn

20 25 30

UA 130741 C2

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 5
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 10 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 15 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 20 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
 25 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 30 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 35 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 40 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
 45 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 50 <210> 62
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 55 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 62
 60 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
 5
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 10
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 15
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 20
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 25
 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg
 30
 <210> 63
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 63
 40
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 45
 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 50
 <210> 64
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 55
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 64
 60
 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 65
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 65

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

 15
 <210> 66
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 20 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 66
 25
 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

 30 <210> 67
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 67

 40 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
 45 20 25 30

 50 <210> 68
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55
 <400> 68

 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10
 60

<210> 69
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 69
 10
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10
 15
 <210> 70
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 70
 25
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 30
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 35
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 40
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 40
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 45
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 50
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 55
 <210> 71
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 60
 <400> 71

	caagtgcctga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
5	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
10	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
15	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
20	agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
25	<210> 72	
	<211> 339	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 72	
	caagtgcctga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
35	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
40	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
45	<210> 73	
	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 73	
55	caagtgcctga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgc	66
60	<210> 74	
	<211> 39	

	<212> ДНК		
	<213> Штучна		
	<220>		
5	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 74		
	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc		39
10	<210> 75		
	<211> 45		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна		
15	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 75		
20	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat		45
	<210> 76		
	<211> 21		
25	<212> ДНК		
	<213> Штучна		
	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
30	<400> 76		
	tctacatcca ctctggcatc t		21
35	<210> 77		
	<211> 96		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна		
40	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 77		
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc		60
45	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt		96
	<210> 78		
50	<211> 39		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна		
	<220>		
55	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 78		
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttggt		39
60	<210> 79		

<211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 79
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt 33

10

<210> 80
 <211> 321
 <212> ДНК
 15 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

20 <400> 80
 acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 25 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 30 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 81
 35 <211> 441
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 81

45 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

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

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

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		
5																	
	Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	
				100					105					110			
10																	
	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	
			115					120					125				
15																	
	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	
		130					135						140				
20																	
	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
25																	
	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
					165					170					175		
30																	
	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	
				180					185					190			
35																	
	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	Arg	
			195					200					205				
40																	
	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		210					215					220					
45																	
	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
50																	
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
55																	
	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
60																	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
65																	
	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
70																	
	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

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

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

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

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

25 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

30 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

35 <210> 82
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 82

45 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

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

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

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

5 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
 10 <210> 83
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 15 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 83
 20 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
 20 25 30
 30 <210> 84
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 35 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 84
 40 Ser Tyr Tyr Met Gln
 1 5
 45 <210> 85
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 50 <400> 85
 55 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10
 60 <210> 86
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 86

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

10
 <210> 87
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 87

20
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

30
 <210> 88
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 88

40
 Gly Asp Ile
 1

45
 <210> 89
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 89

55
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

60
 <210> 90
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 90

5	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	1	5	10	15
10	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	20	25	30	
15	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	35	40	45	
20	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
25	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75	80
30	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	85	90	95	
35	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	100	105	110	
40	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125	
45	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140	
50	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155	160
55	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175	
60	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				

UA 130741 C2

	225		230		235		240
5	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	245		250		255	
10	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	260		265		270	
15	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	275		280		285	
20	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	290		295		300	
25	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	305		310		315	
30	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	325		330			
35	<210> 91						
	<211> 1326						
	<212> ДНК						
	<213> Штучна						
	<220>						
	<223> Сконструйована послідовність антитіла						
40	<400> 91						
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc						60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct						120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg						180
	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt						240
45	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc						300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc						360
50	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc						420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc						480
	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg						540
55	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc						600
	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc						660
60	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa						720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg						780

	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
5	gccaaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
10	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
15	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
20	aaatga	1326
25	<210> 92	
	<211> 333	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 92	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg	180
40	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
45	<210> 93	
	<211> 90	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 93	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt	90
60	<210> 94	
	<211> 15	
	<212> ДНК	

	<213>	Штучна	
	<220>		
5	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	94	
		agctactaca tgcaa	15
10	<210>	95	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	95	
20		tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
	<210>	96	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	96	
		gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210>	97	
35	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	97	
		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
45		agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt gctaga	96
	<210>	98	
	<211>	9	
50	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	98	
		ggggacatc	9
60	<210>	99	
	<211>	33	

	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
5	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	99	
		tggggcсаag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
10	<210>	100	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	100	
20		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
		ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
		tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
25		ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
		tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc	300
30		aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
		ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
		gaggtcacat gcggtgtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
35		tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
		agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
40		gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
		aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
		atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
45		gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
		ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
50		cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
		cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
55	<210>	101	
	<211>	219	
	<212>	БІЛОК	
	<213>	Штучна	
60	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	

<400> 101

5	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp	1 5 10 15
10	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn	20 25 30
15	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu	35 40 45
20	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser	50 55 60
25	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	65 70 75 80
30	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser	85 90 95
35	Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100 105 110
40	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	115 120 125
45	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	130 135 140
50	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	145 150 155 160
55	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	165 170 175
60	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>
5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 102

10 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
15

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45
20

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
25

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
30

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95
35

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
40

Arg

40

<210> 103
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна
45

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 103

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

55 Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

60

<210> 104
<211> 13
<212> БІЛОК

<213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 5 <400> 104
 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 10
 <210> 105
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20 <400> 105
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 25
 <210> 106
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 30
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 106
 35
 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 40
 <210> 107
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 45
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 107
 50 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 55 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 60
 <210> 108
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 108

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

10
 <210> 109
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 109

20
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

25
 <210> 110
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

30
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 110

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

40 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

45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

50
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

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

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

	<210>	111	
	<211>	660	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400>	111	
	caagtgtga	ccsagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg	ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
15	ccagggaaag	ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca	gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg	ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
20	tttgttttcg	gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc	cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
25	ctgaataact	tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact	cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcacc	tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
30	gtcaccatc	agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210>	112	
35	<211>	339	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	112	
	caagtgtga	ccsagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
45	aattgccagg	ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag	ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca	gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
50	cctgaagatg	ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
	tttgttttcg	gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
55	<210>	113	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
60	<220>		

	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	113	
5		caagtgcgtga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
		aattgc	66
10	<210>	114	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	114	
		caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
20	<210>	115	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	115	
30		tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
	<210>	116	
	<211>	21	
35	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	116	
		tctacatcca ctctggcatc t	21
45	<210>	117	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
50	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	117	
55		gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
		agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
60	<210>	118	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	

	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	118	
		ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt	39
10	<210>	119	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	119	
20		ttcggcggag gaaccaaggt ggaatatcaaa cgt	33
	<210>	120	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	120	
		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
35		aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
40		cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc	300
		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
45	<210>	121	
	<211>	439	
	<212>	БІЛОК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
50	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	121	
55		Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro	
		1 5 10 15	
60		Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr	
		20 25 30	

UA 130741 C2

	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
			35					40					45				
5	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly	
		50					55					60					
10	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	
	65					70					75					80	
15	Thr	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	
					85					90					95		
20	Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
				100					105					110			
25	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
			115					120					125				
30	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
		130					135					140					
35	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
	145					150					155					160	
40	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
					165					170					175		
45	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
				180					185					190			
50	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
			195					200					205				
55	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
		210					215					220					
60	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
65	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
					245					250					255		
70	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
				260					265					270			
75	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	

UA 130741 C2

		275						280								285
5	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
	290						295					300				
10	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
	305					310					315					320
15	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
					325					330					335	
20	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
				340					345					350		
25	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			355					360					365			
30	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
	370						375					380				
35	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
	385					390					395					400
40	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
					405					410					415	
45	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
				420					425					430		
50	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
			435													
55	<210>	122														
	<211>	109														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
60	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
	<400>	122														
65	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro
	1				5					10					15	
70	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr	Tyr
				20					25					30		

UA 130741 C2

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

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

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

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

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

<210> 123
<211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

30 <400> 123

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

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

40 <210> 124
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 124

50 Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

55 <210> 125
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 125

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

5

<210> 126
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 126

15

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

20

<210> 127
<211> 31
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 127

30

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

35

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

40

<210> 128
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

45

<400> 128

Gly Asp Ile
1

50

<210> 129
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

60

<400> 129

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

5 <210> 130
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 130

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

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

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

30 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

35 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

40 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

45 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

50 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

55 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

60 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				
5	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
10	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
15	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
20	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
25	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
		275						280					285				
30	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
35	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				325						330							
40	<210>	131															
	<211>	1320															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
45	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
50	<400>	131															
	cagtcgctgg	aggagtcg	gggtcgctg	gtcacgcctg	ggacaccctt	gacactcacc											60
	tggtccgtct	ctggcatcga	cctcagtg	tactacatga	actgggtccg	ccaggtcca											120
	gggaaggggc	tggaatgat	cggagtcatt	ggtattaatg	gtgccacata	ctacgcgagc											180
	tgggcgaaag	gccgattcac	catctccaaa	acctcgtcga	ccacggtgga	tctgaaaatg											240
55	accagtctga	caaccgagga	cacggccacc	tatttctgtg	ccagagggga	catctggggc											300
	ccgggcaccc	tcgtcacctg	ctcgagcgcc	tccaccaagg	gcccatcggt	cttccccctg											360
	gcaccctcct	ccaagagcac	ctctgggggc	acagcggccc	tggtgtgcct	ggtcaaggac											420
60	tacttccccg	aaccggtgac	ggtgtcgtgg	aactcaggcg	ccctgaccag	cggcgtgcac											480

	accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
5	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacao gccagcaac	600
	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg	660
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
10	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	780
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	840
15	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc	900
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
20	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
25	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1200
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga	1320
30	<210> 132 <211> 327 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 132 cagtcgctgg aggagtcccg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	60
	tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccagggtcca	120
45	gggaaggggc tggaatgat cgaggtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc	180
	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
50	ccggggcacc tcgtcacctg ctcgagc	327
55	<210> 133 <211> 87 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 133	

	cagtcgctgg aggagtcgag gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
	tggtccgtct ctggcatcga cctcagt	87
5	<210> 134 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 134 ggctactaca tgaac	15
20	<210> 135 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 135 tgggtccgsc aggtccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
30	<210> 136 <211> 48 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 136 gtcattggta ttaatgggtgc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
45	<210> 137 <211> 93 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 137 cgattcacca tctccaaaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca	60
	accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	93
55	<210> 138 <211> 9 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220>	

	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 138	
5	ggggacatc	9
	<210> 139	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 139	
	tggggcccg gcaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210> 140	
20	<211> 993	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
25	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 140	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
30	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
35	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
	aaatcttggt aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
40	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
	gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
45	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
50	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
55	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
60	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993

<210> 141
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 141

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

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

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

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

 30 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

 35 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

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

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

 50 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

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

 60 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

5

<210> 142
<211> 113
<212> БІЛОК
10 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 142

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

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

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

30 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

35

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

40 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

45 Arg

50 <210> 143
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 143

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
60 1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

5

<210> 144
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 144

15

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

20

<210> 145
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 145

30

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

35

<210> 146
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 146

45

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

50

<210> 147
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 147

60

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

5 <210> 148
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 148

15 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

20 <210> 149
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 149

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

35 <210> 150
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 150

45 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

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

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

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

5

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

10

<210> 151
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

15

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 151

20

caagtgtga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgctc tgggggtccca 180

25

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360

30

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa 480

35

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

40

<210> 152

<211> 339

<212> ДНК

45

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

50

<400> 152

caagtgtga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

55

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgctc tgggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300

60

tttgttttcg gcggagggac cgaggtgggtg gtcaaacgt 339

5	<210>	153	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
10	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	153	
		caagtgc tga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
15		aattgc	66
	<210>	154	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
20	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	154	
25		caggccagtc agagtgttta tcataaacacc tacctggcc	39
	<210>	155	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
30	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	155	
35		tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aaacaactga tctat	45
	<210>	156	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
40	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	156	
45		gatgcatcca ctctggcgtc t	21
	<210>	157	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
50	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	157	
55			
	<210>	157	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
60	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	157	

	ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
	ggcgtgcagt gtaacgatgc tgccgcttac tactgt	96
5	<210> 158 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 158 ctgggacagt atgattgtac taatgggtgat tgttttgtt	39
20	<210> 159 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 159 ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
30	<210> 160 <211> 321 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 160 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
	aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
45	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
	cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
50	ttcaacaggg gagagtgtta g	321
55	<210> 161 <211> 441 <212> БІЛОК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 161	

UA 130741 C2

	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10					15		
5	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	
10			35					40					45				
	Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	
15		50					55					60					
	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	
	65					70					75					80	
20																	
	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
					85					90					95		
25	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	
30			115					120					125				
	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	
35		130					135					140					
	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
40																	
	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
					165					170					175		
45	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	
50			195					200					205				
	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		210					215					220					
55																	
	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
60																	
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	

UA 130741 C2

				245						250					255		
5	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
10	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
15	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
20	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
25	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
30	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
35	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
40	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
45	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
		385				390					395					400	
50	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
55	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420					425					430			
60	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															

UA 130741 C2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30
 10 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 15 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
 20 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 25 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 30 <210> 163
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 163
 40 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
 45 <210> 164
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 164
 Gly Tyr Tyr Met Asn
 1 5
 60 <210> 165

<211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 165

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

15 <210> 166
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 166

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

30 <210> 167
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 167

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

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

50 <210> 168
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

55 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 168

60 Gly Asp Ile
 1

60 <210> 169
 <211> 11

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 169

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

 <210> 170
 <211> 330
 15 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 20 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 170

 25 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

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

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

 40 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
 45

 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

 50 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

 55 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 60 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		
5	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185					190			
10	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
15	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
20	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
25	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
30	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
35	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
40	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
45	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
50	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
					325					330							
55	<210> 171 <211> 1326 <212> ДНК <213> Штучна																
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 171																
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt cgcgcaggct 120 ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240																

	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
5	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
10	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgcccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
15	agcaacacca aggtggacaa gagagttagag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
20	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
25	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
30	tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc	1200
35	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
40	<210> 172 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 172	
50	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
55	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
60	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333

	<210> 173	
	<211> 90	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400> 173	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90
15	<210> 174	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 174	
	ggctactaca tgaac	15
30	<210> 175	
	<211> 42	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 175	
	tgggtccgtc aggtccagc gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
40	<210> 176	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
45	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 176	
	gtcattggta ttaatgggtc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
55	<210> 177	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 177	
	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtg atcttcaaat gaacagcctg	60

	agagctgagg acaactgctgt gtatttctgt gctaga	96
5	<210> 178 <211> 9 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 178 ggggacatc	9
15		
	<210> 179 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 179 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
30	<210> 180 <211> 993 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 180 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
40	ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcttca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
45	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
	aaatcttggt acaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
50	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
	gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
55	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
60	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag	720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
5 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca cctgggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993
10
<210> 181
<211> 219
<212> БІЛОК
15 <213> Штучна
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
20 <400> 181
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15
25 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30
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
35 50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
40 65 70 75 80
Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95
45 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
50 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
55 130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
60

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

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

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

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

<210> 182
<211> 113
<212> БІЛОК
20 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

25 <400> 182

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

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

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

40 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

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

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

55 Arg

<210> 183
60 <211> 22
<212> БІЛОК

<213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 5
 <400> 183
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 10
 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 15
 <210> 184
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 184
 25
 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
 1 5 10
 30
 <210> 185
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 185
 40
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 45
 <210> 186
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 50
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 186
 55
 Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 60
 <210> 187
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 187

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

10 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

15 <210> 188
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 188

25 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10

30 <210> 189
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 189

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

45 <210> 190
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 190

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

60 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

UA 130741 C2

35

40

45

5	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr	50	55	60	
10	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys	65	70	75	80
15	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro	85	90	95	
20	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	100	105		
25	<210> 191 <211> 660 <212> ДНК <213> Штучна				
30	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла				
35	<400> 191 caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60			
40	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120			
45	ccagggaaaag ttctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca	180			
50	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240			
55	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300			
60	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360			
65	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420			
70	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480			
75	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540			
80	agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600			
85	gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660			
90	<210> 192 <211> 339 <212> ДНК <213> Штучна				
95	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла				
100	<400> 192 caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60			

	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
5	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
10	tttgttttcg gcgaggaac caaggtggaa atcaaactg	339
15	<210> 193 <211> 66 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 193 caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
25	aattgc	66
30	<210> 194 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 194 caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc	39
40	<210> 195 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 195 tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
50	<210> 196 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 196 gatgcatcca ctctggcatc t	21

	<210>	197	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400>	197	
		ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtggg tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
		agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
15	<210>	198	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	198	
25		ctgggcagtt atgattgtac taatggatgat tgttttgtt	39
	<210>	199	
	<211>	33	
30	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400>	199	
		ttcggcggag gaассаaggt ggaaatcaaa cgt	33
40	<210>	200	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
45	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	200	
50		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
		aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
55		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
		cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc	300
		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
60			

<210> 201
 <211> 441
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

5

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 201

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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					
5	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
10	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
15	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
20	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
25	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
30	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
35	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
40	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
45	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
50	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
55	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
60	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
65	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420					425					430			
70	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			435					440									

<210> 202
 <211> 111
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 202
 10
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30
 20 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
 25 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 30 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 35 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 40
 <210> 203
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 45 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 203
 50 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
 55
 <210> 204
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 60 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 204
 5 Gly Tyr Tyr Met Asn
 1 5

 10 <210> 205
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 15 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 205

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

 25 <210> 206
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 30 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 206

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

 40 <210> 207
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 45 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 207

 50 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
 55 <210> 208
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 60 <220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 208

5 Gly Asp Ile
1

10 <210> 209
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 209

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

25 <210> 210
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 210

35 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

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

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

50 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

55 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

60 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

UA 130741 C2

5	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130						135					140				
10	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
	145					150					155					160
15	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165						170					175	
20	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
				180					185					190		
25	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			195					200					205			
30	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210						215					220				
35	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
	225					230					235					240
40	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245						250					255	
45	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
				260					265					270		
50	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
			275					280					285			
55	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290						295					300				
60	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						
55	<210>	211														
	<211>	1326														
	<212>	ДНК														
	<213>	Штучна														
60	<220>															

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 211

5 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
 10 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
 15 cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
 20 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 25 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggcca catgcgtggg ggtggacgtg 780
 30 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaca agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcttc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 35 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc 1080
 40 tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc 1200
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
 45 gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
 aaatga 1326

50

<210> 212

<211> 333

<212> ДНК

<213> Штучна

55

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 212

60 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
5	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
10	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 213	
	<211> 90	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 213	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90
25	<210> 214	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 214	
35	ggctactaca tgaac	15
	<210> 215	
	<211> 42	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 215	
	tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
50	<210> 216	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 216	
60	gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48

	<210> 217	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 217	
10	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg	60
	agagctgagg acaactgctgt gtattttctgt gctaga	96
15	<210> 218	
	<211> 9	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 218	
25	ggggacatc	9
	<210> 219	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 219	
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
40	<210> 220	
	<211> 993	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
45	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 220	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
50	ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
55	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgagag agttgagccc	300
	aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
60	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct	420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacgcc 540
 5 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
 10 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 15 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993
 20
 <210> 221
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 25 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 30 <400> 221
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 35 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 20 25 30
 40 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 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
 50 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
 85 90 95
 55 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 60 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

5 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
 10 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 15 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 20 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 25 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 222
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35 <400> 222
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 40 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 20 25 30
 45 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 50 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
 55 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
 85 90 95
 60 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

	100	105	110
5	Arg		
10	<210> 223 <211> 22 <212> БІЛОК <213> Штучна		
15	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 223		
20	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp 1 5 10 15		
25	Arg Val Thr Ile Asn Cys 20		
30	<210> 224 <211> 13 <212> БІЛОК <213> Штучна		
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 224		
40	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala 1 5 10		
45	<210> 225 <211> 15 <212> БІЛОК <213> Штучна		
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 225		
55	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr 1 5 10 15		
60	<210> 226 <211> 7 <212> БІЛОК <213> Штучна		
65	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла		

<400> 226

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

5

<210> 227
<211> 32
<212> БІЛОК
10 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 227

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

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

25 <210> 228
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 228

35 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

40 <210> 229
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
45 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 229

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

<210> 230
<211> 106
55 <212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

60 <400> 230

UA 130741 C2

	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
	1				5					10					15	
5	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
				20					25					30		
10	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
			35					40					45			
15	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
	50						55					60				
20	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	
25	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
				100					105							
30	<210>	231														
	<211>	660														
	<212>	ДНК														
	<213>	Штучна														
35	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
	<400>	231														
40	caagtgc	tga	cccag	tctcc	atcct	ccctg	tctgc	atctg	taggag	acag	agtcac	catc				60
	aattgcc	cagg	ccagtc	agag	tgttt	atcat	aacac	ctacc	tggcct	ggta	tcagc	agaaa				120
	ccaggg	aaaag	ttccta	agca	actgat	ctat	gatgc	atcca	ctctg	gcac	tgggg	tccca				180
45	tctcg	tttca	gtggc	agtgg	atctg	ggaca	gatttc	actc	tcacc	atcag	cagcct	gcag				240
	cctga	agatg	ttgca	actta	ttact	gtctg	ggcag	ttatg	attgt	actaa	tgggt	gattgt				300
	tttgt	tttgc	gcgga	ggaa	caagg	tggaa	atcaa	acgta	cggtg	gctgc	accat	ctgtc				360
50	ttcat	cttcc	cgcca	cttga	tgagc	agttg	aaatc	tggaa	ctgc	ctctgt	tgtgt	gcctg				420
	ctga	ataact	tctat	cccag	agagg	ccaaa	gtac	agtgg	aggtg	gataa	cgcc	ctccaa				480
55	tcggg	taact	cccag	gagag	tgtc	acagag	cagg	acagca	agg	acagcac	ctac	agcctc				540
	agc	agcacc	tgac	gctgag	caa	agcagac	tac	gagaaa	acaa	agtcta	cgct	gcgaa				600
60	gtcac	ccatc	aggg	cctgag	ctc	gcccgtc	acaa	agagct	tca	acagggg	agagt	gttag				660

<210> 232
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 232
 10 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 15 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300
 20 tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339
 <210> 233
 <211> 66
 25 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 30 <400> 233
 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgc 66
 35
 <210> 234
 <211> 39
 <212> ДНК
 40 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 45 <400> 234
 caggccagtc agagtgttta tcataaacacc tacctggcc 39
 <210> 235
 50 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 55 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 235
 tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45
 60
 <210> 236

	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	236	
10		gatgcatcca ctctggcatc t	21
	<210>	237	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
15	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400>	237	
		gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
		agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
25	<210>	238	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	238	
35		ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt	39
	<210>	239	
	<211>	33	
40	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	239	
		ttcggcggag gaaccaaggt ggaatatcaaa cgt	33
50	<210>	240	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	240	
		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
60		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

5 cacaaagtct acgctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

10

<210> 241

<211> 440

<212> БІЛОК

<213> Штучна

15

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 241

20

Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr

1 5 10 15

25

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His

20 25 30

30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

35

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

40

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys

65 70 75 80

45

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

85 90 95

50

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

100 105 110

55

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

115 120 125

60

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

130 135 140

65

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

145 150 155 160

70

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

UA 130741 C2

				165					170					175			
5	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	
				180					185					190			
10	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	
			195					200					205				
15	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
		210					215					220					
20	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	
	225					230					235					240	
25	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	
					245					250					255		
30	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	
				260					265					270			
35	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	
			275					280					285				
40	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	
		290					295					300					
45	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	
	305					310					315					320	
50	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	
					325					330					335		
55	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	
				340					345					350			
60	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	
			355					360					365				
65	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	
		370					375					380					
70	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	
	385					390					395					400	
75	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
 5
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 10
 <210> 242
 <211> 110
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 15
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 242
 20
 Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 25 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
 20 25 30
 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
 35
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
 65 70 75 80
 40
 Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 85 90 95
 45 Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 50
 <210> 243
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 55 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 243
 60
 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

5

<210> 244
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

10

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 244

15

Asn	His	Tyr	Met	Gln
1				5

20

<210> 245
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

25

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 245

30

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

35

<210> 246
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

40

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 246

45

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

50

<210> 247
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

55

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 247

60

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

5 <210> 248
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 248

15 Gly Asp Ile
1

20 <210> 249
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 249

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

35 <210> 250
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 250

45 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

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

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

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		
5	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				100					105					110			
10	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
			115					120					125				
15	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
		130					135					140					
20	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
	145					150					155					160	
25	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165						170					175		
30	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185					190			
35	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
40	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
45	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
50	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
55	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
60	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
65	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
70	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

5 <210> 251
<211> 1323
<212> ДНК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 251

15 caggagcagc tgaaggagtc cggggggtcgc ctgggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60
acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccagggt 120
ccaggggaagg ggctggagtg gatcgagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

20 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240
atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300
ggcccaggca cctgggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360

25 ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag 420
gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480

30 cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc 540
gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600
aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccc 660

35 ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 720
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtggg ggacgtgagc 780

40 cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 840
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc 900
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 960

45 ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1020
gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc 1080

50 ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1140
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac 1200
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1260

55 atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1320
tga 1323

60 <210> 252

	<211>	330	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	252	
10	caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc		60
	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct		120
	ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg		180
15	agctggggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa		240
	atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg		300
20	ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgcgc		330
	<210>	253	
	<211>	90	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	253	
	caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc		60
	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt		90
35	<210>	254	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	254	
45	aaccactaca tgcaa		15
	<210>	255	
	<211>	42	
50	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	255	
	tgggtccgcc aggcctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga		42
60	<210>	256	
	<211>	48	

	<212>	ДНК		
	<213>	Штучна		
	<220>			
5	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
	<400>	256		
		gtcgttggtgta ttaatgggtcg cacatactac gcgagctggg cgaagggc		48
10	<210>	257		
	<211>	93		
	<212>	ДНК		
	<213>	Штучна		
15	<220>			
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
	<400>	257		
20		cgattcacca tctccagaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac caggctgaca		60
		accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga		93
25	<210>	258		
	<211>	9		
	<212>	ДНК		
	<213>	Штучна		
30	<220>			
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
	<400>	258		
35		ggggacatc		9
	<210>	259		
	<211>	33		
	<212>	ДНК		
40	<213>	Штучна		
	<220>			
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
45	<400>	259		
		tggggccsag gcaccctggt caccgtctcg agc		33
	<210>	260		
50	<211>	993		
	<212>	ДНК		
	<213>	Штучна		
	<220>			
55	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
	<400>	260		
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg		60
60		ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg		120

	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
5	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
	aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
10	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
	gaggtcacat gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
15	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
20	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg	840
25	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
30	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
	<210> 261	
	<211> 219	
	<212> БІЛОК	
35	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 261	
	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser	
	1 5 10 15	
45	Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn	
	20 25 30	
50	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	
	35 40 45	
55	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys	
	50 55 60	
60	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln	
	65 70 75 80	

UA 130741 C2

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

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

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

15 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

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

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

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

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

<210> 262
<211> 113
<212> БІЛОК
40 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

45 <400> 262

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

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

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

60 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

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

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

15 Arg

20 <210> 263
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 263

30 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

35 <210> 264
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 264

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

50 <210> 265
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 265

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

5 <210> 266
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 10 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 266

 15 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

 20 <210> 267
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 267

 30 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

 35 <210> 268
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 268

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

 50 <210> 269
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 55 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 269

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

<210> 270
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 270

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

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

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

 25 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
 30

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

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

 40 <210> 271
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 45 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 271
 50 caagtgtga cccagactgc atccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
 aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca 180
 55 tcgcgattca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tgggtgattgt 300
 tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
 60 ttcattctcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
5	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgccctcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
10	<210> 272 <211> 339 <212> ДНК <213> Штучна	
15	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 272 caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
25	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca	180
	tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tgggtgattgt	300
30	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
35	<210> 273 <211> 66 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 273 caagtgtga cccagactgc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
45	aattgc	66
50	<210> 274 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 274 caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc	39
60	<210> 275 <211> 45 <212> ДНК	

	<213>	Штучна	
	<220>		
5	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	275	
		tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
10	<210>	276	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	276	
20		tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210>	277	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	277	
		ggggtctcat cgcgattcaa aggcaagtga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
		gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
35	<210>	278	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	278	
45		ctaggcagtt atgactgtag tactgggtgat tgttttggt	39
	<210>	279	
	<211>	33	
50	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	279	
		ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
60	<210>	280	
	<211>	321	

<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 280

acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

10 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

15 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

20

<210> 281

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

25

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 281

30

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

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

50

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

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

60 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					
5	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
10	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
					165					170					175		
15	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	
				180					185					190			
20	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	
			195					200					205				
25	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
	210						215					220					
30	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
35	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
40	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
45	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
50	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
	290						295					300					
55	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
60	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
65	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
70	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				

UA 130741 C2

	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
	370					375					380						
5	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
10	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
15	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420				425						430			
20	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			435			440											
	<210>	282															
	<211>	111															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
25	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
30	<400>	282															
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10				15			
35	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Asn	His	
				20				25					30				
40	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35			40				45							
45	Gly	Val	Val	Gly	Ile	Asn	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	
		50			55			60									
50	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	
	65				70			75								80	
55	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
				85				90							95		
60	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
 5
 <400> 283
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 10
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 20 25 30
 15
 <210> 284
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 284
 25
 Asn His Tyr Met Gln
 1 5
 30
 <210> 285
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 285
 40
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10
 45
 <210> 286
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 50
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 286
 55
 Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 60
 <210> 287
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 287

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

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

15 <210> 288
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 288

25 Gly Asp Ile
 1

30 <210> 289
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 289

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

45 <210> 290
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50 <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

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

60 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

UA 130741 C2

5	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50						55					60				
10	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
	65					70					75					80
15	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90					95	
20	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
				100					105					110		
25	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115					120					125			
30	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130						135					140				
35	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
	145					150					155					160
40	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165						170					175	
45	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
				180					185					190		
50	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			195					200					205			
55	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210						215					220				
60	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
	225					230					235					240
65	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245						250					255	
70	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
				260					265					270		
75	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	
5		
	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
	305 310 315 320	
10		
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	325 330	
15	<210> 291	
	<211> 1326	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 291	
25	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg	180
30	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
35	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
40	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
45	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
50	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
55	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
60	tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140

	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
5	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
10	<210> 292 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
15	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 292	
20	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg	180
25	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
30	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 293 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 293	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90
45	<210> 294 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 294	
55	aaccactaca tgcaa	15
	<210> 295 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
60		

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	295	
		tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
10	<210>	296	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
15	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	296	
		gtcgttggt tcaatggctg cacatactac gctgagctggg cgaagggc	48
20	<210>	297	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	297	
30		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaa at gaacagcctg	60
		agagctgagg acaactgctgt gtatttctgt gctaga	96
35	<210>	298	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	298	
45		ggggacatc	9
	<210>	299	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
50	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	299	
		tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
60	<210>	300	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5

<400> 300

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

10

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

15

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420

20

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

25

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

30

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

35

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

40

<210> 301

<211> 219

<212> БІЛОК

45

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

50

<400> 301

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

55

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

60

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
 5
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 10
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 15 Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 20 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 25 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
 30 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 35 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 40 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 45 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 302
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 302
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 60 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn

UA 130741 C2

	20	25	30
5	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu 35 40 45		
10	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser 50 55 60		
15	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln 65 70 75 80		
20	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser 85 90 95		
25	Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105 110		
30	Arg		
35	<210> 303 <211> 22 <212> БІЛОК <213> Штучна		
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла		
45	<400> 303		
50	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp 1 5 10 15		
55	Arg Val Thr Ile Asn Cys 20		
60	<210> 304 <211> 13 <212> БІЛОК <213> Штучна		
65	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла		
70	<400> 304		
75	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala 1 5 10		
80	<210> 305 <211> 15		

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 305

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

 <210> 306
 <211> 7
 15 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 20 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 306

 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 25

 <210> 307
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 35 <400> 307

 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 40
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

 45 <210> 308
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 308

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

 60 <210> 309
 <211> 11
 <212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 309

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

10

<210> 310
<211> 106
<212> БІЛОК
15 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

20 <400> 310

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50 <210> 311
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

55 <220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 311

60 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

	ccagggaaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
5	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcgagaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
10	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
15	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
20	<210> 312	
	<211> 339	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
25	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 312	
30	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
35	ccagggaaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt	300
40	tttgttttcg gcgagaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 313	
45	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 313	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
55	aattgc	66
	<210> 314	
	<211> 39	
60	<212> ДНК	
	<213> Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	314	
5	caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc		39
	<210>	315	
	<211>	45	
10	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400>	315	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat		45
	<210>	316	
20	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	316	
30	tctacatcca ctctggcatc t		21
	<210>	317	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
35	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400>	317	
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc		60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt		96
45	<210>	318	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
50	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	318	
55	ctgggcagtt atgattgtag tactgggtgat tgttttggt		39
	<210>	319	
	<211>	33	
60	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 319
 ttccggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

10 <210> 320
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

15 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 320
 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

20 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

25 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

30

<210> 321
 <211> 439
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 321

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

45 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
 20 25 30

50 Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45

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

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

UA 130741 C2

					85					90					95		
5	Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
				100					105					110			
10	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
			115					120					125				
15	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
		130					135					140					
20	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
	145					150					155					160	
25	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
					165					170					175		
30	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
				180					185					190			
35	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
			195					200					205				
40	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
		210					215					220					
45	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
50	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
					245					250					255		
55	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
				260				265						270			
60	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
			275					280					285				
65	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
		290					295					300					
70	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
75	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
					325					330					335		

UA 130741 C2

	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
5				340					345					350		
	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			355					360					365			
10	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		370					375					380				
15	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
	385					390					395					400
20	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
				405						410					415	
25	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													
30	<210>		322													
	<211>		109													
	<212>		БИЛОК													
	<213>		Штучна													
35	<220>															
	<223>		Сконструйована послідовність антитіла													
	<400>		322													
40	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro
	1				5					10					15	
45	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Tyr	Tyr
				20					25					30		
50	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
			35					40					45			
55	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
60	Ala	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Thr	Arg	Gly

		85		90		95
5	Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	100		105		
	<210> 323					
	<211> 29					
10	<212> БІЛОК					
	<213> Штучна					
	<220>					
	<223> Сконструйована послідовність антитіла					
15	<400> 323					
	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro	1	5	10	15	
20						
	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser	20		25		
25						
	<210> 324					
	<211> 5					
	<212> БІЛОК					
	<213> Штучна					
30						
	<220>					
	<223> Сконструйована послідовність антитіла					
	<400> 324					
35						
	Ser Tyr Tyr Met Gln	1	5			
40						
	<210> 325					
	<211> 14					
	<212> БІЛОК					
	<213> Штучна					
45						
	<220>					
	<223> Сконструйована послідовність антитіла					
	<400> 325					
50	Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly	1	5	10		
55						
	<210> 326					
	<211> 16					
	<212> БІЛОК					
	<213> Штучна					
	<220>					
60	<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

5

<210> 327
<211> 31
<212> БІЛОК
10 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 327

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

20

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

25 <210> 328
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 328

35 Gly Asp Ile
1

40 <210> 329
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
45 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 329

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

55 <210> 330
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
60 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 330

UA 130741 C2

	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys		
	1				5					10					15			
5		Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
					20					25					30			
10	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser		
			35					40					45					
15	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser		
	50						55					60						
20	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr		
	65					70				75						80		
25	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys		
					85					90					95			
30	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys		
				100					105					110				
35	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro		
			115					120					125					
40	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys		
		130					135					140						
45	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp		
	145					150					155					160		
50	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu		
					165					170					175			
55	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu		
				180					185					190				
60	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn		
			195					200					205					
65	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly		
		210					215					220						
70	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu		
	225					230					235					240		

UA 130741 C2

	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
5	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
10	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
15	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
20	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							
25	<210>	331															
	<211>	1320															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
30	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	331															
35	cagtcgctgg	aggagtccgg	gggtcgcttg	gtcacgcctg	ggacaccctt	gacactcacc											60
	tgcacagtct	ctggaatcgg	cctcagtagc	tactacatgc	agtgggtccg	ccagttctcca											120
	gggagggggc	tggaatggat	cggagtcatt	ggtagtgatg	gtaagacata	ctacgcgacc											180
40	tgggcgaaag	gccgattcac	catctccaag	acctcgtcga	ccacggtgga	tctgagaatg											240
	gccagtctga	caaccgagga	cacggccacc	tattttctgta	ccagagggga	catctggggc											300
	ccggggaccc	tcgtcaccgt	ctcagcgcgc	tccaccaagg	gcccacgcgt	cttccccctg											360
45	gcaccctcct	ccaagagcac	ctctgggggc	acagcggccc	tgggctgcct	ggtcaaggac											420
	tacttccccg	aaccggtgac	ggtgtcgtgg	aactcaggcg	ccctgaccag	cggcgtgcac											480
50	accttccccg	ctgtcctaca	gtcctcagga	ctctactccc	tcagcagcgt	ggtgaccgtg											540
	ccctccagca	gcttgggcac	ccagacctac	atctgcaacg	tgaatcacia	gccagcaac											600
	accaaggtgg	acaagagagt	tgagcccaaa	tcttgtgaca	aaactcacac	atgccaccg											660
55	tgcccagcac	ctgaactcct	ggggggaccg	tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaaccaag											720
	gacaccctca	tgatctcccc	gaccctgag	gtcacatgcg	tggtggtgga	cgtgagccac											780
60	gaagaccctg	aggtcaagtt	caactggtac	gtggacggcg	tggaggtgca	taatgccaag											840

	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	900
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
5	ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg	1080
10	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1200
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
15	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata	1320
	<210> 332	
	<211> 327	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
25	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 332	
	cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	60
30	tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca	120
	gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc	180
	tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacgggtgga tctgagaatg	240
35	gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc	300
	ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc	327
40	<210> 333	
	<211> 87	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
45	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 333	
50	cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	60
	tgcacagtct ctggaatcgg cctcagt	87
55	<210> 334	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
60	<223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 334 agctactaca tgcag	15
5	<210> 335 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 335 tgggtccgsc agtctccagg gagggggctg gaatggatcg ga	42
20	<210> 336 <211> 48 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 336 gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gscacstggg cgaagggc	48
30	<210> 337 <211> 93 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 337 cgattcacca tctccaagac ctcgctcgacc acggtggatc tgagaatggc cagtctgaca accgaggaca cggccaccta tttctgtacc aga	60 93
45	<210> 338 <211> 9 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 338 ggggacatc	9
55	<210> 339 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 339	
	tggggcccg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
5	<210> 340	
	<211> 993	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
10	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 340	
15	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
	tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
20	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
25	aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
	gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
30	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
	agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
35	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
	aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
40	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg	840
	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
45	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
50	<210> 341	
	<211> 219	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 341	
60	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
 5
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 10
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
 50 55 60
 15
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80
 20
 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 25
 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 30
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 35
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 40
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 45
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 50
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 55
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 60
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 55
 <210> 342
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 60
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 342

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

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

15 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

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

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

30 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

35

<210> 343

<211> 22

<212> БІЛОК

<213> Штучна

40

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 343

45

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

50 Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

55 <210> 344

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

60 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 344

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

5

<210> 345
<211> 15
<212> БІЛОК
10 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 345

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

20

<210> 346
<211> 7
<212> БІЛОК
25 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

30 <400> 346

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

35 <210> 347
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 347

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

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

55 <210> 348
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

60 <400> 348

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

5
 <210> 349
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

10
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 349

15
 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10

20
 <210> 350
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

25
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 350

30
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

35
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

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

45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

50
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

55
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

60
 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	
5	<400>	351	
	caagtgtctga	cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg	ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
10	ccagggcagc	ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tgggggtctca	180
	tcgcgattca	gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg	ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
15	tttgttttcg	gcgaggaggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc	cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
20	ctgaataact	tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact	cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcacc	tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
25	gtcacccatc	agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
30	<210>	352	
	<211>	339	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
35	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	352	
	caagtgtctga	cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
40	aattgccagg	ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggcagc	ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tgggggtctca	180
	tcgcgattca	gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
45	tgtgacgatg	ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttgttttcg	gcgaggaggac cgaggtgggtg gtcaaacgt	339
50	<210>	353	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	353	
60	caagtgtctga	cccagactcc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60

	aattgc	66
5	<210> 354 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 354 caggccagtc agaatgttta taataасаас tacctagcc	39
15	<210> 355 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 355 tggatcagc агааассagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
30	<210> 356 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 356 tctacgtcca ctctggcatc t	21
40	<210> 357 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 357 ggggtctcat cgcgattcag aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
50	gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
55	<210> 358 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 358	
	ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt	39
5	<210> 359	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
10	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 359	
15	ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
	<210> 360	
	<211> 321	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 360	
	acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
30	aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
	cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
35	ttcaacaggg gagagtgtta g	321
	<210> 361	
40	<211> 441	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна	
	<220>	
45	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 361	
50	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	
55	20 25 30	
	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
60	Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys	

UA 130741 C2

	50					55					60					
5	Gly 65	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser 70	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys 75	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu 80
10	Gln	Met	Asn	Ser	Leu 85	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr 90	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys 95	Thr
15	Arg	Gly	Asp	Ile 100	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 105	Leu	Val	Thr	Val	Ser 110	Ser	Ala
20	Ser	Thr	Lys 115	Gly	Pro	Ser	Val	Phe 120	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser 125	Ser	Lys	Ser
25	Thr	Ser 130	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala 135	Leu	Gly	Cys	Leu	Val 140	Lys	Asp	Tyr	Phe
30	Pro 145	Glu	Pro	Val	Thr	Val 150	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly 155	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly 160
35	Val	His	Thr	Phe	Pro 165	Ala	Val	Leu	Gln	Ser 170	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser 175	Leu
40	Ser	Ser	Val	Val 180	Thr	Val	Pro	Ser	Ser 185	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln 190	Thr	Tyr
45	Ile	Cys	Asn 195	Val	Asn	His	Lys	Pro 200	Ser	Asn	Thr	Lys	Val 205	Asp	Lys	Arg
50	Val	Glu 210	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp 215	Lys	Thr	His	Thr	Cys 220	Pro	Pro	Cys	Pro
55	Ala 225	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly 230	Gly	Pro	Ser	Val	Phe 235	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 240
60	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 245	Met	Ile	Ser	Arg	Thr 250	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 255	Val
65	Val	Val	Asp	Val 260	Ser	His	Glu	Asp	Pro 265	Glu	Val	Lys	Phe	Asn 270	Trp	Tyr
70	Val	Asp	Gly 275	Val	Glu	Val	His	Asn 280	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 285	Arg	Glu	Glu
75	Gln	Tyr 290	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg 295	Val	Val	Ser	Val	Leu 300	Thr	Val	Leu	His

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

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

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

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

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

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

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

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

45 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

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

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

60 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

UA 130741 C2

	50		55		60												
5	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	
	65					70					75					80	
10	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Thr	
					85					90					95		
15	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															
20	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	363															
25	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10					15		
30	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Gly	Leu	Ser			
				20					25					30			
35	<210>	364															
	<211>	5															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
40	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	364															
45	Ser	Tyr	Tyr	Met	Gln												
	1				5												
50	<210>	365															
	<211>	14															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
55	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	365															
60	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
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 366
 10
 Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 15
 <210> 367
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 367
 25
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 30
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
 20 25 30
 35
 <210> 368
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 40
 <400> 368
 Gly Asp Ile
 1
 45
 <210> 369
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55
 <400> 369
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 60
 <210> 370

<211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 370

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

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

20 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

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

30 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

35 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

40 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

45 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

50 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

55 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

60 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

UA 130741 C2

	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	210						215					220					
5	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
10	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
15	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
20	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
25	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	290						295					300					
30	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
35	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				325						330							
	<210>	371															
	<211>	1326															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
	<220>																
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	371															
	gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggtc	cctgagactc											60
45	tcctgtgcag	tctctggaat	cggcctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct											120
	ccaggggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtagtg	atggtaagac	atactacgcg											180
	acctggggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt											240
50	caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtaccag	aggggacatc											300
	tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agcgcctcca	ccaagggccc	atcgggtcttc											360
55	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	ctgcctggtc											420
	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	gaccagcggc											480
	gtgcacacct	tcccggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	cagcgtggtg											540
60	accgtgcccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	tcacaagccc											600

	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
5	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgctgtgt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
10	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtgtt cagcgtcttc	900
	accgtctctg accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
15	caggtgtaca ccttgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgcctgttca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
20	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
25	aaatga	1326
30	<210> 372	
	<211> 333	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
35	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 372	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
40	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc atttgtagtg atggtaagac atactacgcg	180
	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
50	<210> 373	
	<211> 90	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 373	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
60	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt	90

	<210>	374	
	<211>	15	
5	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
10	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	374	
		agctactaca tgcaa	15
15	<210>	375	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	375	
25		tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
	<210>	376	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
30	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400>	376	
		gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gscacstggg cgaagggc	48
40	<210>	377	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
45	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	377	
		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
50		agagctgagg aactgtctgt gtatttctgt accaga	96
	<210>	378	
	<211>	9	
55	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
60	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	378	

ggggacatc

9

5 <210> 379
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 379
tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc

33

15 <210> 380
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

20 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

25 <400> 380
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120

30 tggaactcag gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

35 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctggggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420

40 gaggtcacat gcgtgggtgtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

45 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720

50 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

55 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

60 <210> 381
<211> 219

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 381

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

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

20 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

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

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

35 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

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

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

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

55 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

60 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

5 <210> 382
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

10 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 382

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

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

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

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

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

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

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

50 Arg

55 <210> 383
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

60 <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

60 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20

5 <210> 384
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 10 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 384

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

 20 <210> 385
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 385

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

 35 <210> 386
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 386

 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

 45 <210> 387
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 387

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

 60 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
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 388

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

 15
 <210> 389
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 389
 25
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

 30
 <210> 390
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 390

 40 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
 45 20 25 30

 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 50 35 40 45

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

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

 60 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

5

<210> 391

<211> 660

<212> ДНК

10 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

15

<400> 391

caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

20

ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300

25

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

30

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

35

gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 392

40 <211> 339

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

45 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 392

caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

50

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

55

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

60

<210> 393

	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	393	
10		саagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
		aattgc	66
15	<210>	394	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
20	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	394	
		caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc	39
25	<210>	395	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	395	
35		tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
40	<210>	396	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
45	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	396	
		tctacatcca ctctggcatc t	21
50	<210>	397	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	397	
60		gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
		agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96

5	<210>	398	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
10	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	398	
		ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt	39
15	<210>	399	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	399	
		ttcggcggag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt	33
25	<210>	400	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	400	
		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
40		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
45		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
50	<210>	401	
	<211>	439	
	<212>	БІЛОК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	401	
		Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser	
60		1 5 10 15	

	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Val	Thr	Asn	Tyr	Tyr	
				20					25					30			
5	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
		35						40					45				
10	Val	Ile	Gly	Val	Asn	Gly	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly	
		50					55					60					
15	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	
	65					70					75					80	
20	Thr	Ser	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	
					85					90					95		
25	Asp	Ile	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
				100					105					110			
30	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
			115					120					125				
35	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
		130					135					140					
40	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
	145					150					155					160	
45	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
					165					170					175		
50	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
				180					185					190			
55	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
		195						200					205				
60	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
		210					215					220					
65	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
70	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			
5	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
			275					280					285				
10	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
		290					295					300					
15	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
20	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
					325					330					335		
25	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
			355					360					365				
30	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
	370						375					380					
35	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
	385					390					395					400	
40	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
					405					410					415		
45	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
				420					425					430			
50	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
			435														
	<210>	402															
	<211>	109															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
	<220>																
55	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	402															
60	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

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

10 Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 403
<211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

35 <400> 403

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

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

45 <210> 404
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
50 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 404

55 Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

60 <210> 405
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 405

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

10
 <210> 406
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 406

20
 Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

25
 <210> 407
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

30
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 407

35
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 1 5 10 15

40
 Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

45
 <210> 408
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 408

Gly Asp Ile
 1

55
 <210> 409
 <211> 11
 <212> БІЛОК

60
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 409

5

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

10

<210> 410
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 410

20

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

25

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

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

35

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

40

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

45

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

50

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

55

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

60

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

UA 130741 C2

	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185							190	
5																	
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
10																	
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
15																	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
20																	
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
25																	
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
30																	
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
35																	
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
40																	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
45																	
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				325						330							
50																	
	<210>	411															
	<211>	1320															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
55																	
	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
60																	
	<400>	411															
	cagtcgctgg	aggagtccgg	gggtcgacctg	gtcacgcctg	gaggatccct	gacactcacc											60
	tgcacagtct	ctggaatcga	cgtcactaac	tactatatgc	aatgggtccg	ccagggtcca											120
	gggaaggggc	tggaatggat	cggagtcatt	ggtgtgaatg	gtaagagata	ctacgcgagc											180
	tggg'gcгааг	gccgattcac	catctccaaa	acctcgtcga	ccacggtgga	tctgaaaaatg											240
	accagtctga	caaccgagga	cacggccacc	tatttctgtg	ccagaggcga	catctggggc											

	ccgggggaccc tcgtcacctg ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg	360
	gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgggcc tgggctgcct ggtcaaggac	420
5	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac	480
	accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
10	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac	600
	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg	660
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
15	gacaccctca tgatctcccg gacccttag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	780
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	840
20	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	900
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
	ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
25	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
30	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc	1200
	aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata	1320
35	<210> 412 <211> 327 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 412	
45	cagtcgctgg aggagtcccg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc	60
	tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc	180
50	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc	300
55	ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagc	327
60	<210> 413 <211> 87 <212> ДНК <213> Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	413	
		cagtcgctgg aggagtcgagg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc	60
		tgcacagtct ctggaatcga cgtcact	87
10	<210>	414	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	414	
20		aactactata tgcaa	15
	<210>	415	
	<211>	42	
25	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	415	
		tgggtccgccc aggcctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
35	<210>	416	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	416	
		gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gscagctggg cgaagggc	48
45	<210>	417	
	<211>	93	
	<212>	ДНК	
50	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	417	
		cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca	60
		accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	93
60	<210>	418	

	<211> 9	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 418	
10	ggcgacatc	9
	<210> 419	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 419	
	tggggcccg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210> 420	
25	<211> 993	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
30	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 420	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
35	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
40	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
	aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cactgaact cctgggggga	360
45	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
	gaggtcacat gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcggtggagt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
50	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
55	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
60	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

5

<210> 421
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 10 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 421

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

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

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

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

35 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

40 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

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

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

55 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

60 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

		180		185		190	
5	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	195		200		205	
10	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	210		215			
15	<210> 422 <211> 113 <212> БІЛОК <213> Штучна						
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла						
25	Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser	1	5	10		15	
30	Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn	20		25		30	
35	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu	35		40		45	
40	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys	50		55		60	
45	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln	65	70	75		80	
50	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser	85		90		95	
55	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	100		105		110	
60	Arg						
65	<210> 423 <211> 22 <212> БІЛОК <213> Штучна						
70	<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

5

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

10

<210> 424
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 424

20

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

25

<210> 425
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 425

35

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

40

<210> 426
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 426

50

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

55

<210> 427
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60

<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
 5
 Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 10 <210> 428
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 15 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 428
 20 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10
 25 <210> 429
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 30 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 429
 35 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10
 40 <210> 430
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 45 <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
 50
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 55
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 60 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

5	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys 65 70 75 80	
10	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro 85 90 95	
15	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 100 105	
20	<210> 431 <211> 660 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 431 caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt tttgttttcg gcgaggggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660
45	<210> 432 <211> 339 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 432 caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	60 120 180
60		

	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt	300
5	tttgttttcg gcgaggaggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
	<210> 433	
	<211> 66	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 433	
	caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgc	66
20		
	<210> 434	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 434	
	cgggscagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc	39
	<210> 435	
35	<211> 45	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
40	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 435	
	tggatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
45		
	<210> 436	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 436	
55	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 437	
	<211> 96	
60	<212> ДНК	
	<213> Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	437	
		gggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
		gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
10	<210>	438	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	438	
20		ctaggcagtt atgattgtag taatgggtgat tgttttgtt	39
	<210>	439	
	<211>	33	
25	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	439	
		ttcggcgag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
35	<210>	440	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	440	
45		acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
		aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
50		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
		cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
55	<210>	441	
	<211>	441	
	<212>	БІЛОК	
60	<213>	Штучна	

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 441

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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

UA 130741 C2

	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
5	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
10	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
15	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
20	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
25	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
30	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
35	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
40	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
45	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
		385				390					395					400	
50	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420					425					430			
55	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			435					440									
60	<210>	442															
	<211>	111															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 442

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

<210> 443

<211> 30

<212> БІЛОК

<213> Штучна

40

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 443

45

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

50

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

55

<210> 444

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

60

<400> 444

Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

5 <210> 445
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 445

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

20 <210> 446
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 446

30 Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

35 <210> 447
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 447

45 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

50 <210> 448
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 448

60 Gly Asp Ile

1

5 <210> 449
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 449

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

20 <210> 450
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 25 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 450

30 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

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

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

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

50 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

55 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

60 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

5	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp 145 150 155 160	
10	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu 165 170 175	
15	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu 180 185 190	
20	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn 195 200 205	
25	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly 210 215 220	
30	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu 225 230 235 240	
35	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr 245 250 255	
40	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn 260 265 270	
45	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe 275 280 285	
50	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn 290 295 300	
55	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr 305 310 315 320	
60	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

	tctctgtgcag tctcttggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg	180
5	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
10	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg tctgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
15	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg	540
	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
20	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgagggtca catgcgtgggt ggtggacgtg	780
25	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtgggt cagcgtcctc	900
30	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc	1080
35	tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
40	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
45	<210> 452 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 452 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tctctgtgcag tctcttggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg	180
60	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240

	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
5	tggggccaaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 453	
	<211> 90	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 453	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact	90
20	<210> 454	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
25	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 454	
30	aactactaca tgcaa	15
	<210> 455	
	<211> 42	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 455	
	tgggtccgtc aggtccagc gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
45	<210> 456	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 456	
55	gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gscagctggg cgaagggc	48
	<210> 457	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
60	<213> Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	457	
5	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaат gaacagcctg		60
	agagctgagg aсactgctgt gtattttctgt gccaga		96
10	<210>	458	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	458	
20	ggggacatc		9
	<210>	459	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	459	
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc		33
	<210>	460	
35	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	460	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg		60
45	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg		120
	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca		180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc		240
50	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc		300
	aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga		360
55	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct		420
	gaggtcacat gcggtgtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg		480
	tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc		540
60	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag		600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

5 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840

10 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

15 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 461

<211> 219

<212> БІЛОК

20 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

25 <400> 461

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

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

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

40 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

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

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

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

60 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
 5
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 10 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 15 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 20 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 462
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 25 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 30 <400> 462
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 35 Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
 20 25 30
 40 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 45 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 50 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
 55 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 60 Arg

5 <210> 463
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 10 <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
 15

 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 20
 <210> 464
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 25
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 464
 30
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

 35 <210> 465
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 465

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

 50 <210> 466
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 466

 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 60

<210> 467
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 467

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

 15 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

 20 <210> 468
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 468

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

 35 <210> 469
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 469

 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 45 1 5 10

 50 <210> 470
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 470

 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 60

UA 130741 C2

	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	
				20					25					30			
5	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	
			35					40					45				
10	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	
		50					55					60					
15	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	
	65					70					75					80	
20	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	
					85					90					95		
25	<210>	471															
	<211>	660															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
30	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
35	<400>	471															
	caagtgc	tga	cccag	tctcc	atcct	ccctg	tctgc	atctg	taggag	acag	agtc	accatc				60	
	aattgcc	ggg	ccagtc	agag	tg	tttact	at	aaca	actacc	tagc	ctgg	ta	tcag	cagaaa		120	
	ccaggg	aaag	ttccta	agca	actgat	ctat	tctaca	tcca	ctctgg	catc	tgggg	gtcc	ca			180	
40	tctcgt	tttca	gtggc	agtgg	atctgg	gaca	gatttc	actc	tcacc	atcag	cagc	ctgc	ag			240	
	cctga	aatg	ttg	caact	ta	ttact	gtctg	ggcag	ttatg	attgt	agtaa	tggtg	attgt			300	
	tttgt	ttttcg	g	cg	gagga	ac	caaggt	ggaa	atcaa	acgta	cggtg	gctgc	accat	ctgtc		360	
45	ttcat	cttcc	cgccat	ctga	tgagc	agttg	aaatct	ggaa	ctgc	ctctgt	tgtgt	gcctg				420	
	ctga	ataact	tctat	cccag	agagg	ccaaa	gtacag	tgg	aggtg	gataa	cgcc	ctcc	aa			480	
50	tcggg	taact	cccagg	agag	tgtc	acagag	cagg	acagca	agg	acagc	ac	ctac	agc	ctc		540	
	agc	agc	accc	tgac	gctg	ag	caaag	cagac	tac	gagaa	ac	aaaagt	cta	cg	ctgc	gaa	600
55	gtc	acccatc	aggg	cctg	ag	ctc	gccc	gctc	aaa	agag	ct	tca	acag	ggg	ag	agtgt	tag
																	660
60	<210>	472															
	<211>	339															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	472	
5	caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc		60
	aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa		120
	ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca		180
10	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag		240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt		300
15	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt		339
	<210>	473	
	<211>	66	
20	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400>	473	
	caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc		60
	aattgc		66
30			
	<210>	474	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
35	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400>	474	
	cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc		39
	<210>	475	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	475	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat		45
55			
	<210>	476	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
60	<220>		

	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 476	
5	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 477	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 477	
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
20	<210> 478	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
25	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 478	
30	ctgggcagtt atgattgtag taatggatgat tgttttgtt	39
	<210> 479	
	<211> 33	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 479	
	ttcggcgag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt	33
45	<210> 480	
	<211> 321	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 480	
55	acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
	aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
60	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

5

<210> 481

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

10

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 481

15

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

20

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

25

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

30

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

35

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

40

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

45

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

50

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

55

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

60

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

65

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

70

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				
5																	
	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		210					215					220					
10																	
	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
15																	
	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
20																	
	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
25																	
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
30																	
	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
35																	
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
40																	
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
45																	
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
50																	
	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
55																	
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
60																	
	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
65																	
	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

5

<210> 482
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 482

15

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

20

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

25

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

30

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

35

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

40

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

45

<210> 483
<211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

50

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 483

55

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

60

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
20 25

5 <210> 484
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 484
 10 Ser Asn Ala Met Trp
 1 5
 15 <210> 485
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 485
 25 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10
 30 <210> 486
 <211> 17
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 486
 40 Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
 1 5 10 15
 Gly
 45
 50 <210> 487
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 487
 Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 60 Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg

	20	25	30
5	<210> 488 <211> 4 <212> БІЛОК <213> Штучна <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 488 Asp Leu Asp Leu 1		
20	<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		
30	<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		
45	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr 20 25 30		
50	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser 35 40 45		
55	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser 50 55 60		
60	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr 65 70 75 80		

UA 130741 C2

	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85						90					95		
5	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				100					105					110			
10	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
			115					120					125				
15	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
		130					135					140					
20	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
	145					150					155					160	
25	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165						170					175		
30	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185					190			
35	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
40	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
45	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
50	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
55	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
60	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
65	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
70	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
75	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							

5	<210>	491	
	<211>	1326	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
10	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	491	
	cagtcggtgg	aggagtcg	60
15	tgacagcct	ctggattcga	120
	gggaaggggc	tggagtggat	180
20	agctgggtga	atggccgatt	240
	ctgaatagtc	tgacagtcgc	300
	tggggcccg	gcacctcgt	360
	cccctggcac	cctcctccaa	420
25	aaggactact	tccccgaacc	480
	gtgcacacct	tcccggtgt	540
30	accgtgccct	ccagcagctt	600
	agcaacacca	aggtggacaa	660
35	ccaccgtgcc	cagcacctga	720
	cccaaggaca	ccctcatgat	780
40	agccacgaag	accctgaggt	840
	gccaaagaca	agccgcggga	900
	accgtcctgc	accaggactg	960
	gccctcccag	cccccatcga	1020
45	caggtgtaca	ccctgcccc	1080
	tgctgtgtca	aaggcttcta	1140
50	ccggagaaca	actacaagac	1200
	tacagcaagc	tcaccgtgga	1260
55	gtgatgcatg	aggctctgca	1320
	aatga		1326
60	<210>	492	
	<211>	333	

	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
5	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	492	
	cagtcggtgg	aggagtcctg	60
10	tgacacgcct	ctggattcga	120
	cttcagtagc	aatgcaatgt	
	gggaggtccg	ccagggtcca	180
	gggaaggggc	tggagtggat	
	cgcatgcatt	tacaatggtg	240
15	atggcagcac	atactacgcg	
	agctgggtga	atggccgatt	300
	ctccatctcc	aaaacctcgt	
	cgaccacggt	gactctgcaa	333
	ctgaatagtc	tgacagtcgc	
	ggacacggcc	acgtattatt	
	gtgcgagaga	tcttgacttg	
	tggggcccgg	gcaccctcgt	
	caccgtctcg	agc	
20	<210>	493	
	<211>	87	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	493	
30	cagtcggtgg	aggagtcctg	60
	aggaggtccg	gtccagcctg	
	agggatccct	gacactcacc	87
	tgacacgcct	ctggattcga	
	cttcagt		
35	<210>	494	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	494	
45	agcaatgcaa	tgtgg	15
	<210>	495	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
50	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	495	
	tgggtccgcc	aggctccagg	42
	gaaggggctg	gagtggatcg	
	ga		
60	<210>	496	
	<211>	51	
	<212>	ДНК	

	<213>	Штучна	
	<220>		
5	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	496	
		tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggatgaatgg c	51
10	<210>	497	
	<211>	93	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	497	
20		cgattctcca tctccaaaac ctcgctcgacc acggtgactc tgcaactgaa tagtctgaca	60
		gtcgcgagaca cggccacgta ttattgtgag aga	93
25	<210>	498	
	<211>	12	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	498	
		gatcttgact tg	12
35	<210>	499	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	499	
45		tggggcccg gacccctcgt caccgtctcg agc	33
50	<210>	500	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	500	
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
60		ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
		tggaactcag ggcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 5 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 10 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggaga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600
 15 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
 20 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 25 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993
 30
 <210> 501
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 501
 40
 Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
 1 5 10 15
 45 Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
 20 25 30
 50 Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
 35 40 45
 55 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
 60 Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp

UA 130741 C2

					85						90					95
5	Ser	Val	Asp	Gly	Val	Ala	Phe	Ala	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys
				100					105					110		
10	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
			115					120					125			
15	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
		130					135					140				
20	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
	145					150					155					160
25	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
					165					170					175	
30	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
			180					185					190			
35	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
		195						200					205			
40	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
		210					215									
45	<210>	502														
	<211>	113														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
50	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
	<400>	502														
55	Ala	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Val	Pro	Val	Gly
	1				5					10					15	
60	Asp	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Glu	Ser	Leu	Tyr	Asn	Asn
				20					25					30		
65	Asn	Ala	Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Arg
			35					40					45			
70	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

5 Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

10 Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

15

<210> 503
<211> 23
<212> БІЛОК
20 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

25 <400> 503

Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

30 Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

35 <210> 504
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 504

45 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10

50 <210> 505
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 505

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

5 <210> 506
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10 <400> 506
 Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
 1 5
 15 <210> 507
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 507
 25 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 1 5 10 15
 30 Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 35 <210> 508
 <211> 12
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 508
 Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
 45 1 5 10
 50 <210> 509
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 509
 Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10
 60

<210> 510
 <211> 106
 <212> БІЛЮК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 510
 10 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 15 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 20 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 25 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
 30 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 35 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 40 <210> 511
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 45 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 511
 gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60
 50 atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120
 aaaccagggc agcctcccaa ggcctgatc tatgatgcac ccaaactggc atctgggggtc 180
 ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcggtg 240
 55 cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatgggt 300
 gttgctttcg ccggagggac cgaggtgggt gtcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc 360
 60 ttcattcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa	480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
5	agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
10	<210> 512 <211> 339 <212> ДНК <213> Штучна	
15	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 512	
	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
20	atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag	120
	aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgac tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc	180
25	ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg	240
	cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt	300
	gttgctttcg ccggagggac cgagggtggtg gtcaaacgt	339
30		
	<210> 513 <211> 69 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 513	
	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
	atcaattgc	69
45		
	<210> 514 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 514	
55	caggscagt agagtcttta taataacaac gccttgcc	39
	<210> 515 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
60		

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	515 tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcgctga tctat	45
10	<210>	516	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	516 gatgcatcca aactggcatc t	21
20	<210>	517	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	517 ggggtcccat cgcggttcag tggcggtggg tctgggacac agttcactct caccatcagt	60
		ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
35	<210>	518	
	<211>	36	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	518 ggaggstaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct	36
50	<210>	519	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	519 ttcgccggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
60	<210>	520	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5

<400> 520

acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

10

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

15

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

20

<210> 521

<211> 441

<212> БІЛОК

<213> Штучна

25

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 521

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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

UA 130741 C2

	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe
	130						135					140				
5	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly
	145					150					155					160
10	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu
					165					170					175	
15	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
				180					185					190		
20	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	Arg
			195					200					205			
25	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
		210					215					220				
30	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
	225					230					235					240
35	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
					245					250					255	
40	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
				260					265					270		
45	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
			275					280					285			
50	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
		290					295					300				
55	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
	305					310					315					320
60	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
					325					330					335	
65	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
				340					345					350		
70	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
			355					360					365			
75	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn

UA 130741 C2

	370		375		380												
5	Tyr 385	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	400
						390					395						
10	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
15	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420					425						430		
20	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			435					440									
	<210>	522															
	<211>	111															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
25	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	522															
30	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10					15		
35	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Tyr	
				20					25					30			
40	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
45	Gly	Val	Ile	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Trp	Ala	Lys	
		50					55					60					
50	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	
	65					70				75						80	
55	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Thr	
					85					90					95		
60	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

5 <400> 523

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

10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
 20 25 30

15 <210> 524
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 524

25 Ser Tyr Tyr Met Gln
 1 5

30 <210> 525
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 35 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 525

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

<210> 526
 <211> 16
 45 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

50 <400> 526

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

55 <210> 527
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 60 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 527

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

10 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

25 Gly Asp Ile
 1

<210> 529
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

35 <400> 529

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

40

<210> 530
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

45

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

50 <400> 530

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

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

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

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

5

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

10

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

15

<210> 531
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Штучна

20

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 531
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

25

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

30

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360

35

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

40

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

45

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

50

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

55

gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

60

tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
5	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
10	<210> 532 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
15	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 532 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
20	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc atttgtagtg atggtaagac atactacgcg	180
25	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
30	<210> 533 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 533 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
40	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt	90
45	<210> 534 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 534 agctactaca tgcaaa	15
55	<210> 535 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
60		

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	535	
5	tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga		42
	<210>	536	
	<211>	48	
10	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400>	536	
	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacstggg cgaaggc		48
	<210>	537	
20	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	537	
	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg		60
30	agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt accaga		96
	<210>	538	
35	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	538	
40	ggggacatc		9
	<210>	539	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
45			
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	539	
50	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc		33
	<210>	540	
	<211>	993	
60	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 540
gctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120
10 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
15 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 420
20 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600
25 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
30 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
35 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

40

<210> 541

<211> 219

<212> БІЛОК

<213> Штучна

45

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 541

50

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

55

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

60

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

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

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

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

20 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

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

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

35 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

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

45 <210> 542
<211> 113
<212> БІЛОК
<213> Штучна

50 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 542

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

60 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
 5

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 10

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 15

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 20

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg
 25

<210> 543
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 30

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35

<400> 543
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 40

Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 45

<210> 544
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 544
 55

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 60

<210> 545
 <211> 15
 <212> БІЛОК

<213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 5 <400> 545
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 10
 <210> 546
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20 <400> 546
 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 25
 <210> 547
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 547
 35 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 40 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 548
 45 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 50 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 548
 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10
 55
 <210> 549
 <211> 11
 60 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 549

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

10
 <210> 550
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 550

20
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

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

35
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

40
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

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

50
 <210> 551
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 551
 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

60 aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

	ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
5	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt	300
	tttgttttcg gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
10	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
15	agcagacccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
20	<210> 552 <211> 339 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 552	
30	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
35	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt	300
40	tttgttttcg gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 553 <211> 66 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 553	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgc	66
55	<210> 554 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220>	

	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	554	
5		caggccagtc agaatgttta caataасаас tacctagcc	39
	<210>	555	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
10	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400>	555	
		tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
	<210>	556	
20	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
25	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	556	
		tctacatcca ctctggcatc t	21
30			
	<210>	557	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
35	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	557	
40		gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
		agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
	<210>	558	
45	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
50	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	558	
55		ctgggscagt atgattgtag tcgtggatgat tgttttgtt	39
	<210>	559	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
60	<213>	Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	559	
5	ttcggcggag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt		33
	<210>	560	
	<211>	321	
10	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400>	560	
	acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga		60
	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg		120
20	aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc		180
	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa		240
25	cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc		300
	ttcaacaggg gagagtgtta g		321
30	<210>	561	
	<211>	37	
	<212>	БІЛОК	
	<213>	Homo sapiens	
35	<220>		
	<223>	Амідований С-кінець	
	<400>	561	
40	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		
45	20 25 30		
	Gly Ser Lys Ala Phe		
50	35		
	<210>	562	
	<211>	37	
	<212>	БІЛОК	
55	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<223>	Амідований С-кінець	
60	<400>	562	

UA 130741 C2

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

5 Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

10 Gly Ser Lys Ala Phe
35

15 <210> 563
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 563

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

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

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

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

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

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

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

50 <210> 564
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 564

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

UA 130741 C2

	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
				20					25					30			
5	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
			35					40					45				
10	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
		50					55					60					
15	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
	65					70					75					80	
20	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85						90					95		
25	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				100					105					110			
30	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
			115					120					125				
35	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
		130					135					140					
40	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
	145					150					155					160	
45	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
					165					170					175		
50	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185					190			
55	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
60	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
65	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
70	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
					245					250					255		
75	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	

UA 130741 C2

[illegible]

UA 130741 C2

	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	130						135					140					
5	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
	145					150				155						160	
10	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
					165					170					175		
15	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180				185						190			
20	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
25	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	210						215					220					
30	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
35	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
40	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
45	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
50	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
	290						295					300					
55	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
60	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly								
					325												
	<210>	566															
	<211>	440															
	<212>	БІЛЮК															
	<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		
5	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr	
				20					25					30			
10	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
15	Gly	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	
	50						55					60					
20	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Thr	Thr	Val	Tyr	Leu	
	65				70					75						80	
25	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
				85					90						95		
30	Arg	Gly	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	
				100				105					110				
35	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	
			115				120					125					
40	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	
	130					135					140						
45	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	
	145					150				155						160	
50	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
				165					170					175			
55	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	
			180					185					190				
60	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	Arg	
		195					200					205					
65	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
	210					215					220						
70	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225				230					235						240	

UA 130741 C2

	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
5	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
10	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			275					280					285				
15	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
20	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
25	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
30	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
35	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
40	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
45	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
50	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
55	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420					425					430			
60	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															

	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
5	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
	agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
10	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
15	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
20	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
25	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
30	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
35	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
40	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
45	tga	1323

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 50 1. Спосіб невідкладного лікування мігрені, за яким пацієнту, який цього потребує, вводять ефективну кількість антитіла до CGRP, де введення вказаного антитіла до CGRP починають в той час, коли пацієнт відчуває головний біль або мігрень, причому 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.
- 55 2. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, за яким зазначена інфузія є внутрішньовенною або підшкірною.
3. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, за яким 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.
- 60 4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, за яким кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить від 100 до 300 мг або становить 100 мг, або становить 300 мг.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, за яким кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить 100 мг.
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково включає внутрішньовенне введення 100 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, найбільш переважно кожні 12 тижнів.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково включає внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 10-14 тижнів, переважно кожні 11-13 тижнів, найбільш переважно кожні 12 тижнів.
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, за яким вказаний пацієнт страждає на головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, за яким вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входить до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат-80 і воду або складається з них.
10. Спосіб за п. 9, за яким 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.
11. Спосіб за п. 9, за яким 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.

Назва послідовності	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIDL	GYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDL	GYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDL	GYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QEQLKESGGRLVTPGTSLTLCTVSGIDL	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVINGRTYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDL	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VVINGRTYYASWAKG
Ab9	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGIGLS	SYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab11	QSLEESGGRLVTPGGSLTLCTVSGIDVT	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGVNGKRYASWAKG
Ab13	QSVESGGGLVQPEGSLTLCTASGPDFS	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASWVNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYATWAKG

Фіг. 1A

Назва послідовності	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab2	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab3	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab5	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab6	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab7	RFTISRTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab8	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab9	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCTR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab10	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab11	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab12	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLLVTVSS
Ab13	RFSISKTSSTTVTLQLNSLTVAADTATYFCAR	DLDL	WGPGTLVTVSS
Ab14	RFTISRDNSTTVYLMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGTLLVTVSS

Фіг. 1B

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

Фиг. 1C

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

Фиг. 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

Фиг. 1E

Назва послідовності	Константна ділянка	
Ab1	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 1)
Ab2	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 41)
Ab3	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 81)
Ab4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 121)
Ab5	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 161)
Ab6	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 201)
Ab7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 241)
Ab8	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 281)
Ab9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 321)
Ab10	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 361)
Ab11	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 401)
Ab12	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 441)
Ab13	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 481)
Ab14	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK	(SEQ ID NO: 521)

Фиг. 1F

Назва послідовності	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QVLTQTASPVSAAGSTVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQTSPSPVSAAGSTVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	DASTLAS
Ab5	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab6	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab7	QVLTQTASPVSAAGSTVTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQTSPSPVSAAGSTVTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQTASPVSAAGSTVTINC	RASQSVYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	RASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab13	AIVMTQTSPSSKSPVGDRTVTINC	QASESLYNNALA	WFQKPGQPPKQLIY	DASKLAS
Ab14	QVLTQSPSSLSASVGDRTINC	QASQSVYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS

Фиг. 2A

Назва послідовності	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDLECAADAATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab2	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab3	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab4	GVPSRFSGSGGTQFTLTISGVQCNDAAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab5	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab6	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab7	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab8	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab9	GVSSRFSGSGGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab10	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab11	GVSSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab12	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab13	GVPSRFSGSGGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	GGYRSDSVGVA	FAGGTEVVVKR
Ab14	GVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR

Фиг. 2B

Назва послідовності	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

Фіг. 2С

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)

Фіг. 2D

Назва послідовності	FR1
Ab1	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab2	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab3	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab4	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACTGTTCCTGCTCTGGCATCGACCTCAGT
Ab5	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab6	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab7	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCCAGCCTGGGACATCCCTGACACTCACTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab8	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab9	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCCAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACTGCACAGTCTCTGGAATCGGCTCAGT
Ab10	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCTCAGT
Ab11	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCCAGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCAGT
Ab12	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCAGT
Ab13	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGAGGATCCCTGACACTCACTGCACAGCCTCTGGATTCGACTCAGT
Ab14	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCTCAGT

Фіг. 3A

Назва послідов- ності	CDR1	FR2
Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab2	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab4	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab5	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab6	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab7	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab8	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab9	AGCTACTACATGCAG	TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab11	AACCTACTATATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab12	AACCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab13	AGCAATGCAATGTGG	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA

Фіг. 3В

Назва послідов- ності	CDR2
Ab1	GTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab2	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab3	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab4	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab5	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab6	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab7	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab8	GTCATTGGTATCAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab9	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab10	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab11	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab12	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab13	TGCATTACAATGGTAGTGAGCAGCATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGC
Ab14	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC

Фіг. 3С

Назва послідов- ності	FR3
Ab1	CGATTCAACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGTGCCAGA
Ab2	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab3	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab4	CGATTCAACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGTGCCAGA
Ab5	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab6	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab7	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab8	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab9	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab10	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab11	CGATTCAACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTCTGTGTGCCAGA
Ab12	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA
Ab13	CGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGTATCTGAACTGAATAGTCTGACAGTCTGCGGACACGGCCACCTATTCTGTGTGCCAGA
Ab14	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTCTGTGTCTAGA

Фіг. 3D

Назва послідов- ності	CDR3	FR4	Константна ділянка
Ab1	GGGGACATC	TGGGGCCCCAGGCACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab2	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab3	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab4	GGGGACATC	TGGGGCCCCGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab5	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab6	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab7	GGGGACATC	TGGGGCCCCAGGCACCTGGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab8	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab9	GGGGACATC	TGGGGCCCCGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab10	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab11	GGGGACATC	TGGGGCCCCGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab12	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab13	GATCTTGACTTG	TGGGGCCCCGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC
Ab14	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC

Фіг. 3Е

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab2	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

Фіг. 30

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 11)
Ab2	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 51)
Ab3	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 91)
Ab4	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 131)
Ab5	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 171)
Ab6	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211)
Ab7	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 251)
Ab8	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 291)
Ab9	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 331)
Ab10	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 371)
Ab11	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 411)
Ab12	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 451)
Ab13	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 491)
Ab14	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 531)

Фіг. 3P

Назва послідовності	FR1
Ab1	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCAGTCACCATCAATTGC
Ab2	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab3	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab4	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCAGTCACCATCAATTGC
Ab5	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab6	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab7	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCAGTCACCATCAATTGC
Ab8	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab9	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCAGTCACCATCAATTGC
Ab10	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab11	CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCAGTCACCATCAATTGC
Ab12	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab13	GCCATCGTGTGACCCAGACTCCATCTTCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACAGTCACCATCAATTGC
Ab14	CAAGTGCTGACCCAGCTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

Фіг. 4A

Назва послідов-
ності

CDR1	
Ab1	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab2	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab3	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab4	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab5	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab6	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab7	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab8	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab9	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab10	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab11	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab12	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab13	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC
Ab14	CAGGCCAGTCAGAGTGTATGATAACAACCTACCTAGCC

FR2

TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT

Фір. 4B

Назва послідов-
ності

CDR2	
Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab2	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab4	GATGCATCCACTCTGGCATCT
Ab5	GATGCATCCACTCTGGCATCT
Ab6	GATGCATCCACTCTGGCATCT
Ab7	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab9	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab10	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab12	TCTACATCCACTCTGGCATCT
Ab13	GATGCATCCAACTGGCATCT
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT

FR3

GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
GGGGTCTCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA

Фір. 4C

Назва послідов-
ності

FR3	
Ab1	TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT
Ab2	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab3	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab4	TCAGCGGCGTGCAGTGTAAAGATGCTGCCGCTTACTACTGT
Ab5	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab6	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab7	TCAGCGACCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
Ab8	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab9	TCAGCGACCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
Ab10	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab11	TCAGCGACCTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
Ab12	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
Ab13	TCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
Ab14	TCAGCGACCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT

CDR3

CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
GGAGGCTACAGAAAGTATAGTGTGGTGATTGTTGCT
CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT

Фір. 4D

Назва послідов-
ності

FR4	
Ab1	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab2	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab3	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab4	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab5	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab6	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab7	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab8	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab9	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab10	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab11	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab12	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab13	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT
Ab14	TTCGGCGGAGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT

Константна ділянка

ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG

Фір. 4E

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab2	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab3	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab4	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab5	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab6	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab7	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab8	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab9	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab10	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab11	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab12	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab13	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
Ab14	AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC

Фіг. 4F

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab2	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab3	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab4	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab5	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab6	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab7	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab8	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab9	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab10	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab11	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab12	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab13	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG
Ab14	TCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG

Фіг. 4G

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab2	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab3	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab4	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab5	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab6	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab7	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab8	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab9	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab10	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab11	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab12	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab13	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab14	CAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC

Фіг. 4H

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

Фіг. 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

Фіг. 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

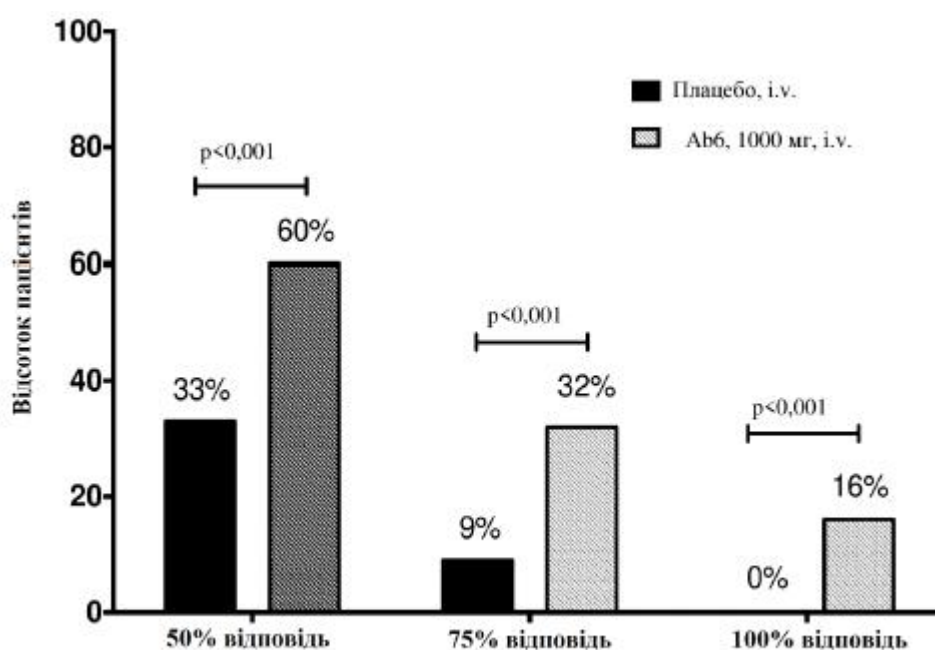
Фіг. 10

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 мігреною на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо

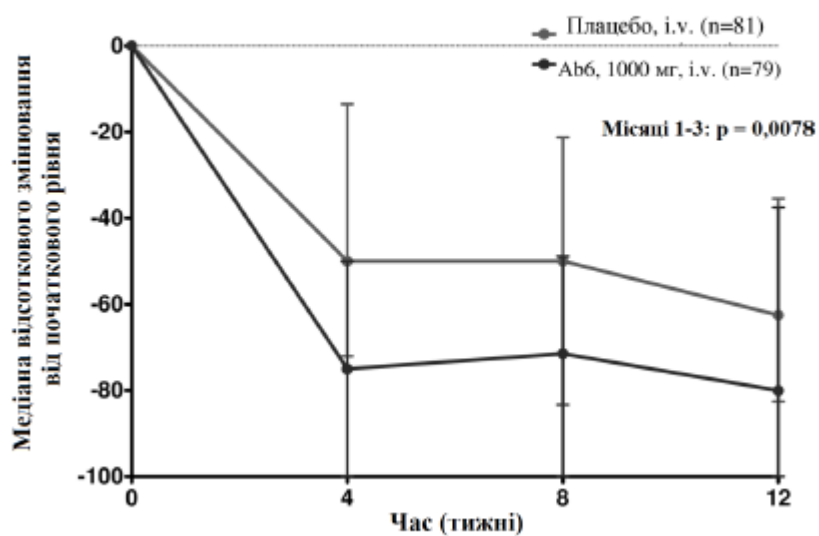


Fig. 14

Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості нападів мігрені на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо

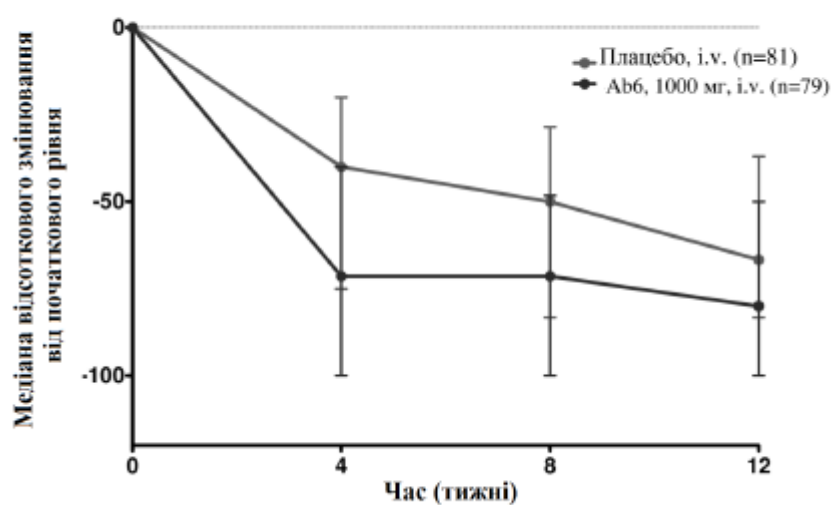


Fig. 15

Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості годин з мігрєнню на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо

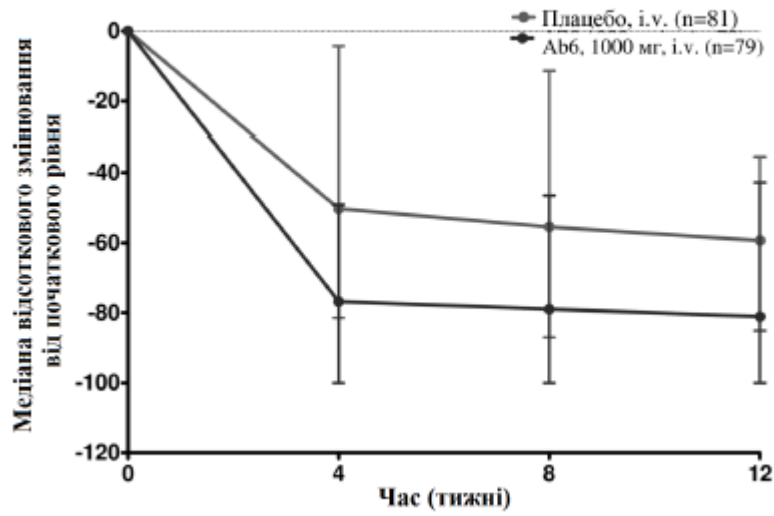


Fig. 16

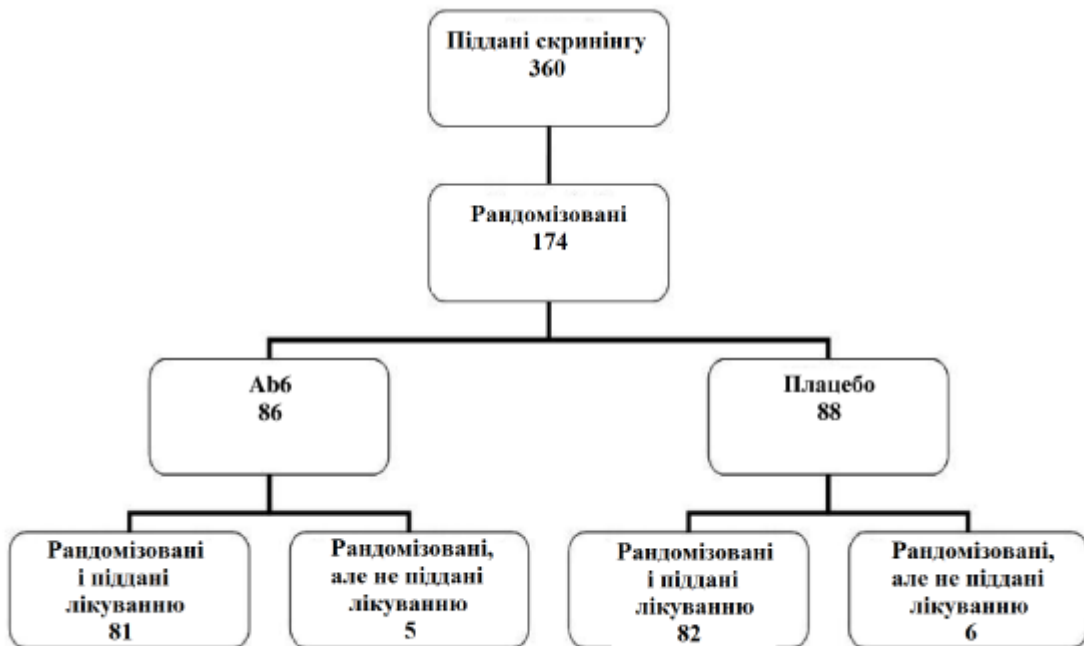


Fig. 17

Середня ($\pm$ SD) абсолютна зміна бала за тестом впливу головного болю (НІТ-6) від початкового рівня: АВ6 у порівнянні з плацебо

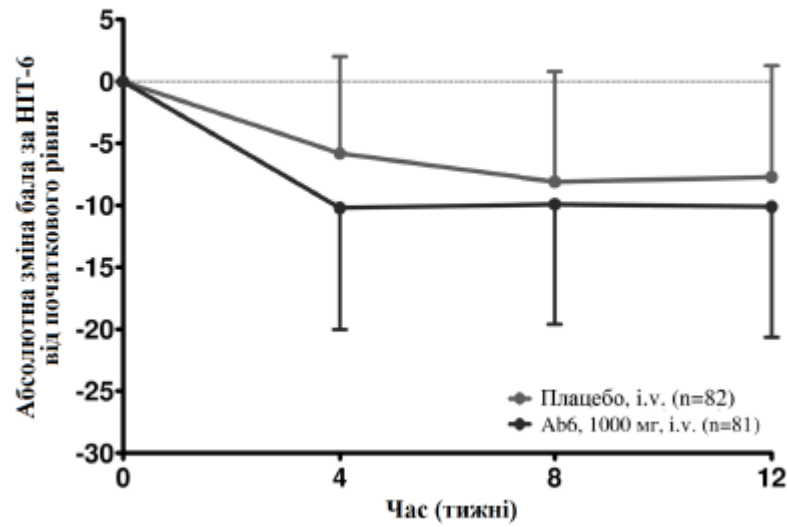


Fig. 18

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 в порівнянні з плацебо

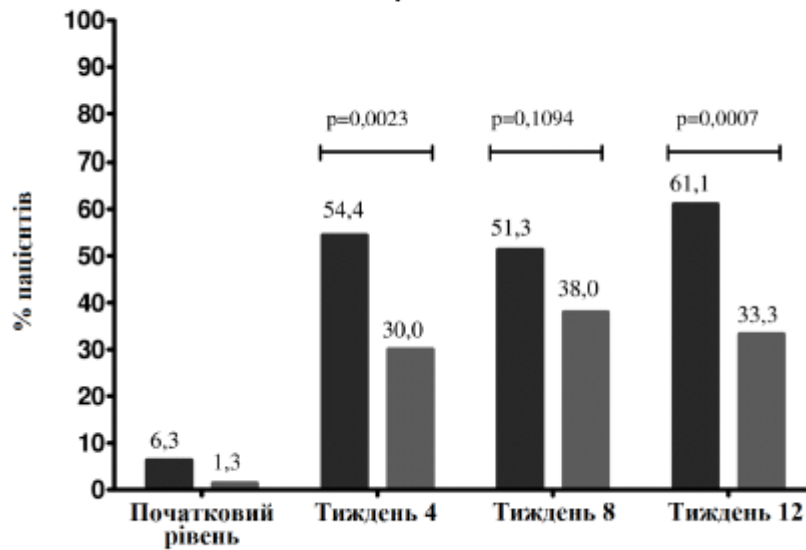
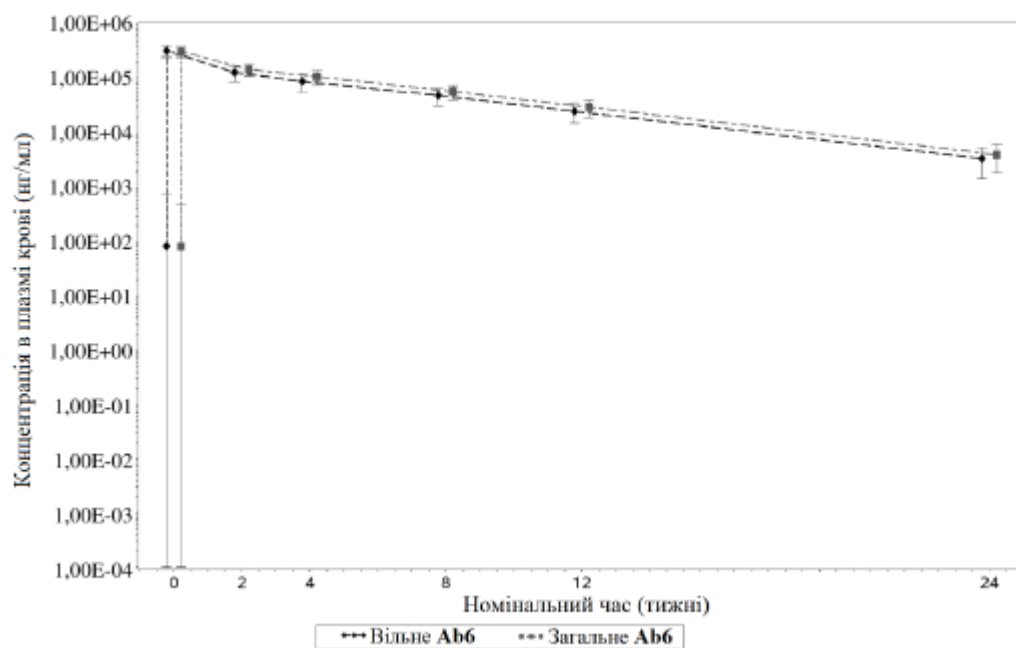


Fig. 19

**Ab6, 1000 мг, I.V.
середнє +/- SD**



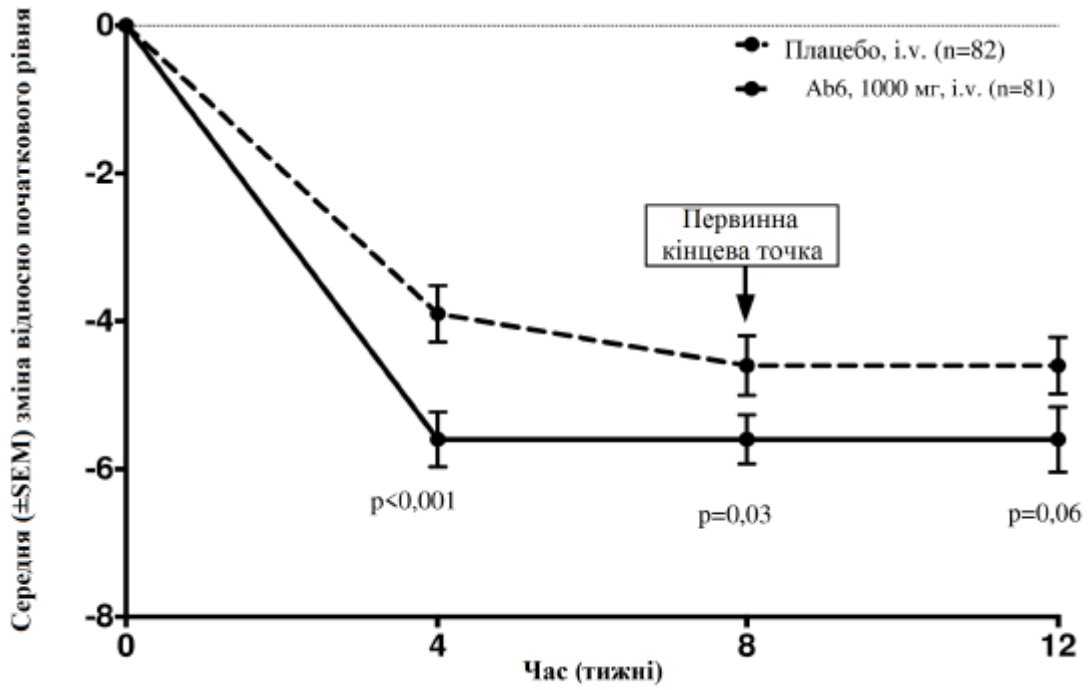
Фіг. 20

Вміст вільного Ab6 в плазмі крові*

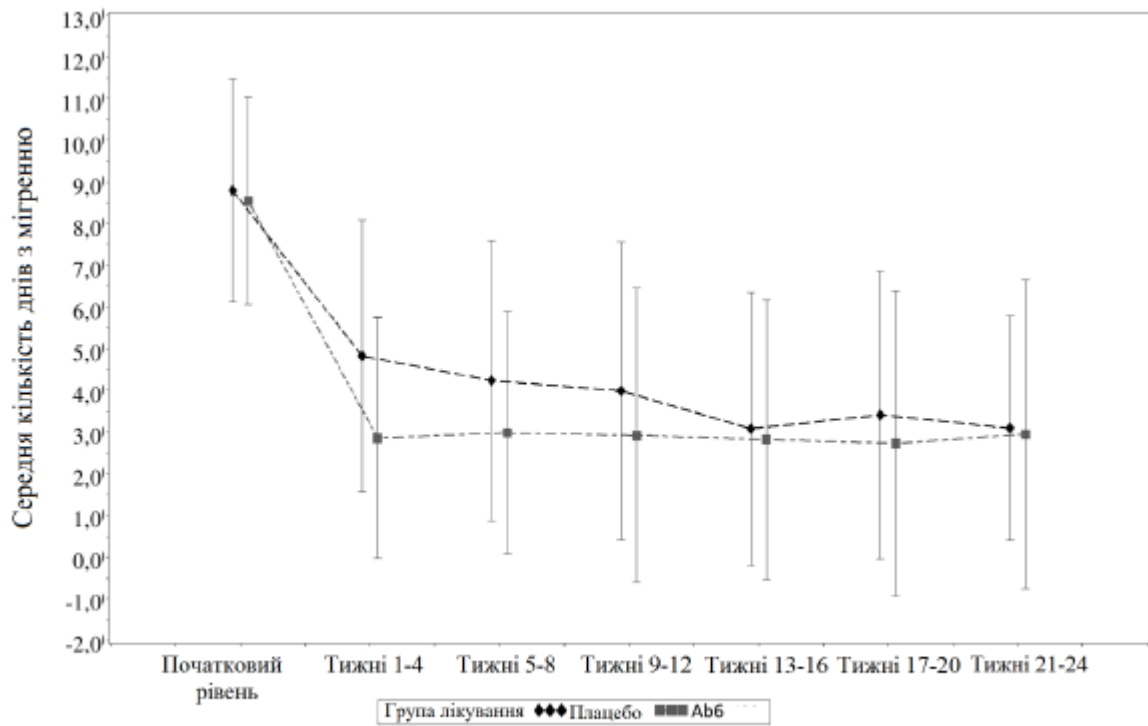
	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-∞} (мг*год/мл)	Період напіввиведення (дні)	V_z (л)	CL (мл/год)
N	81	78	78	78	78
Середнє	336	219	31	5,2	5,0
SD	80	64	8	2,1	1,5

* - Після однократної дози 1000 мг Ab6 IV

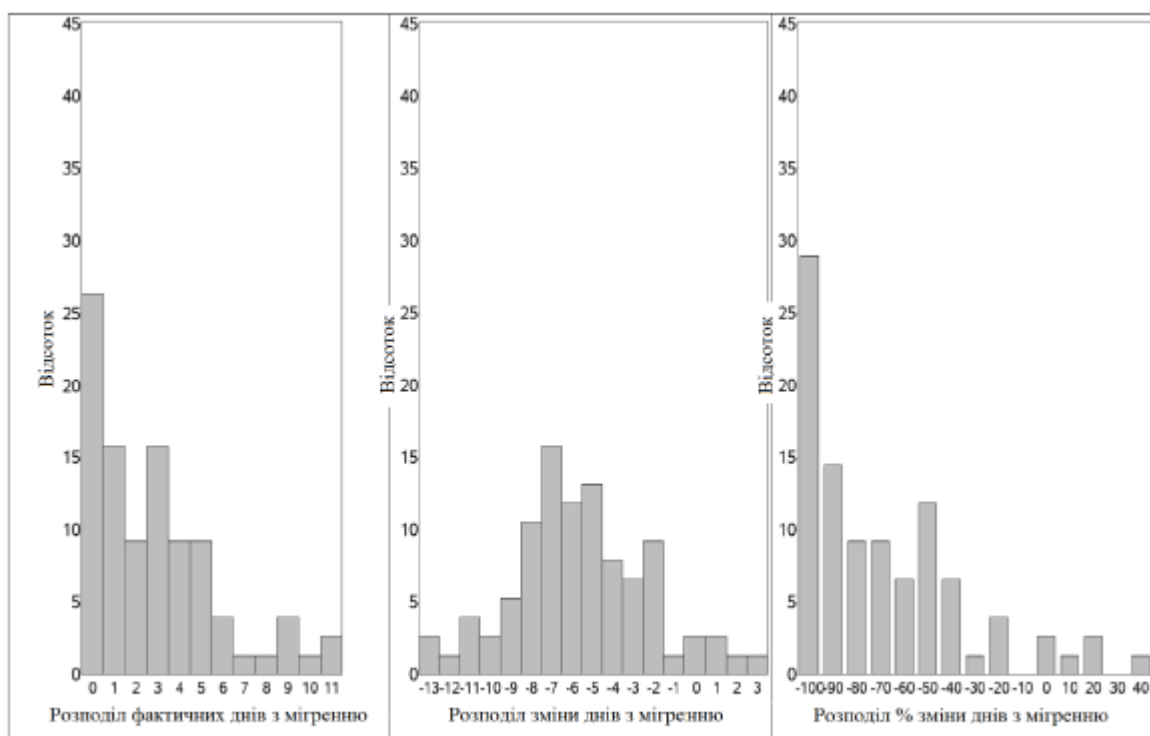
Фіг. 21



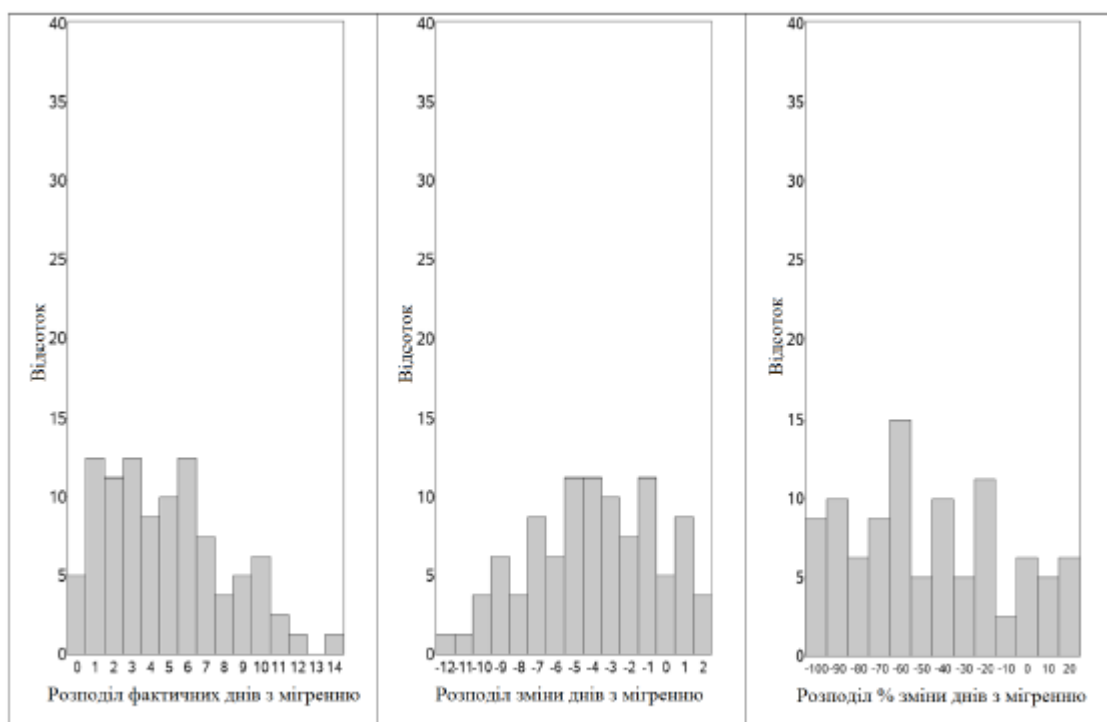
Фиг. 22



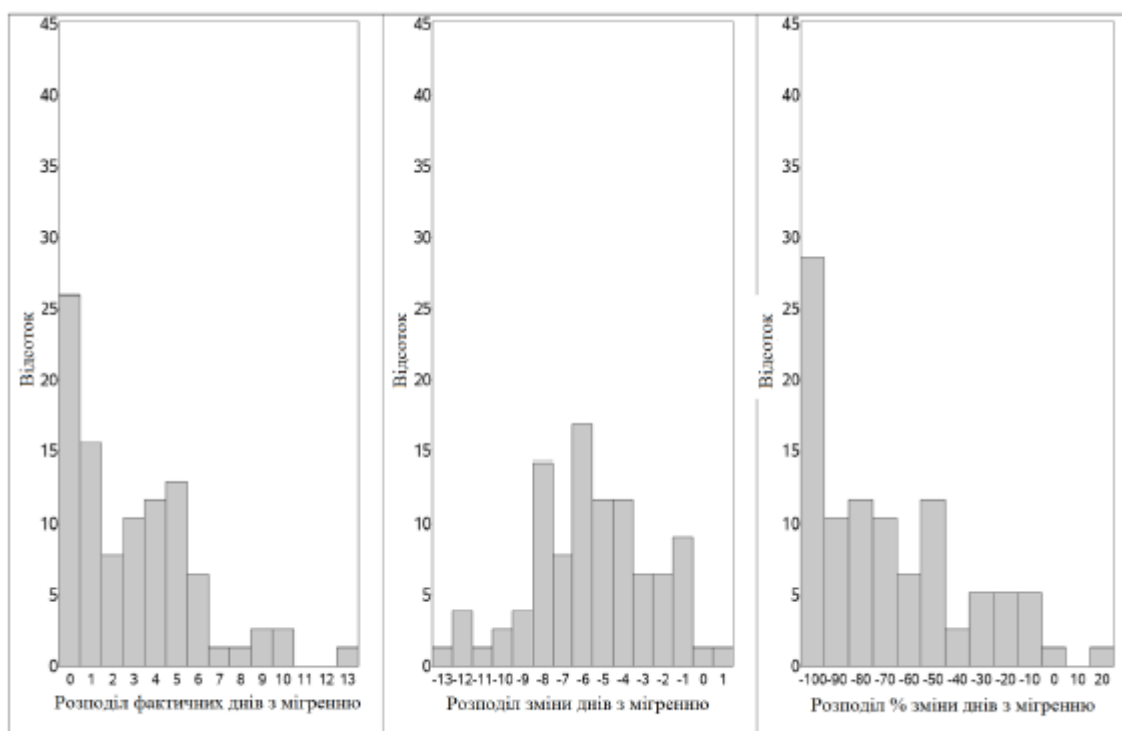
Фиг. 23



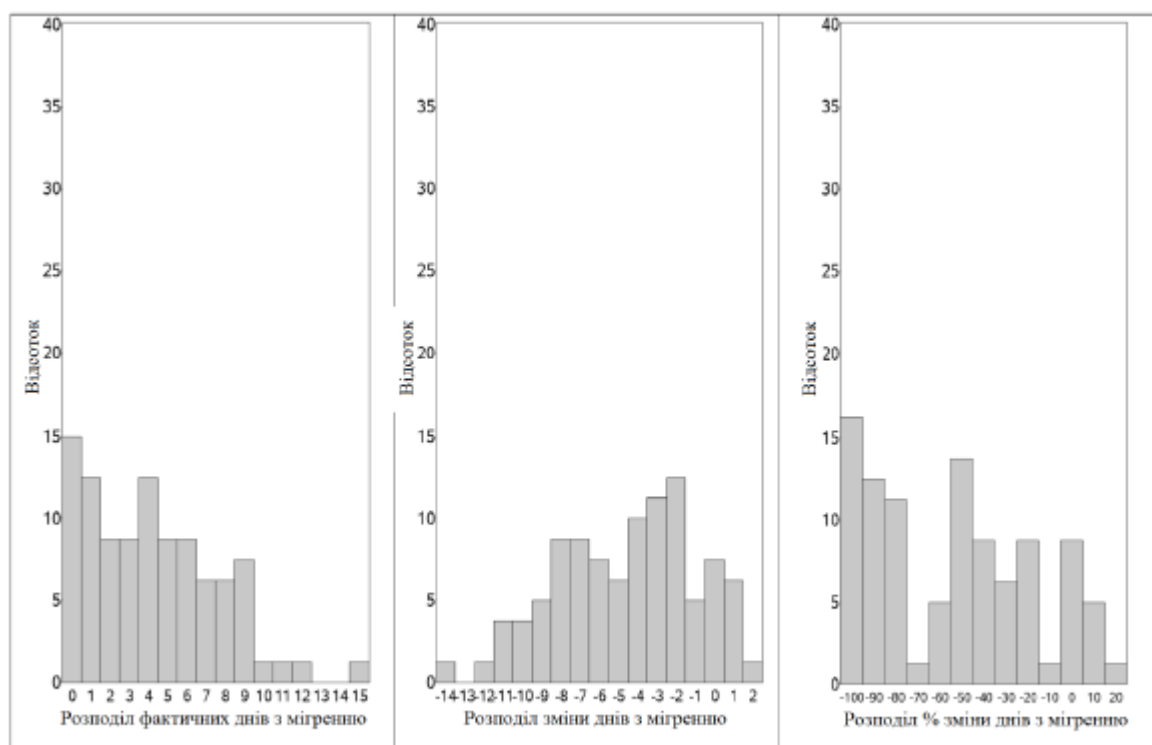
Фіг. 24



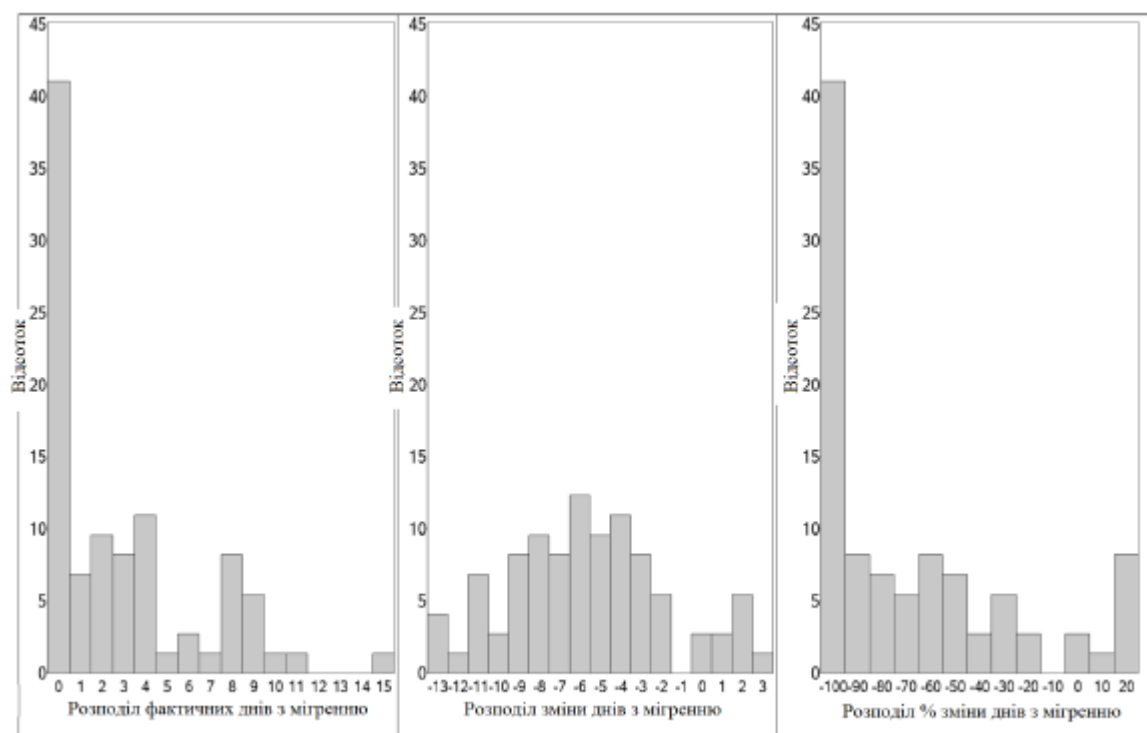
Фіг. 25



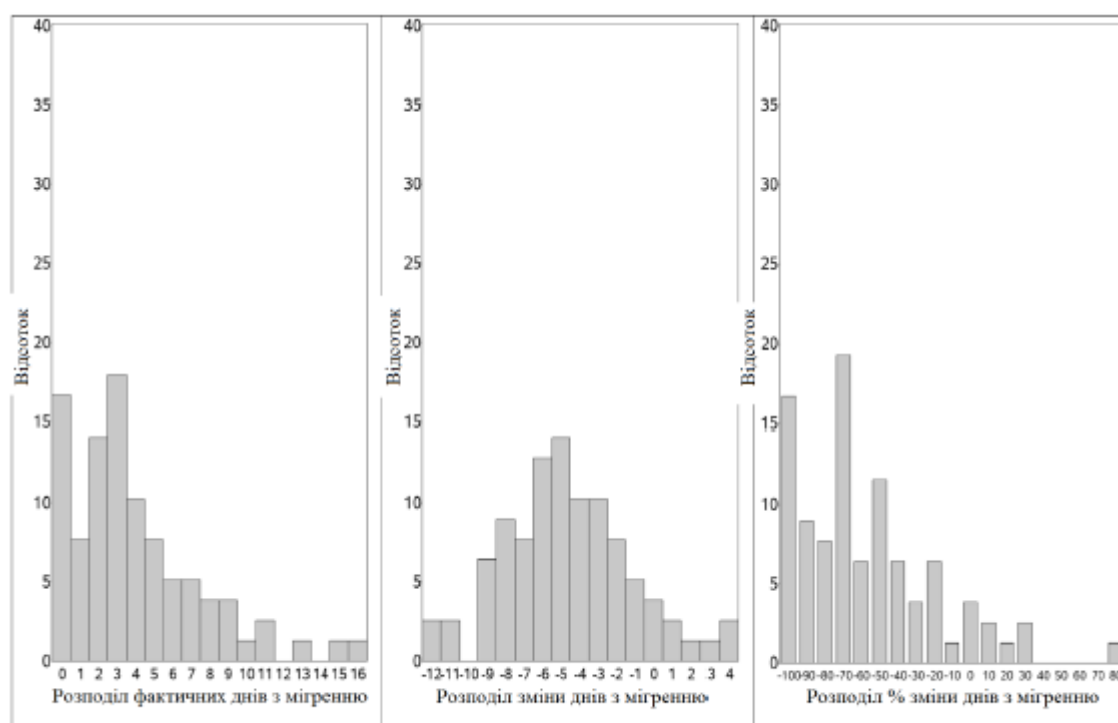
Фіг. 26



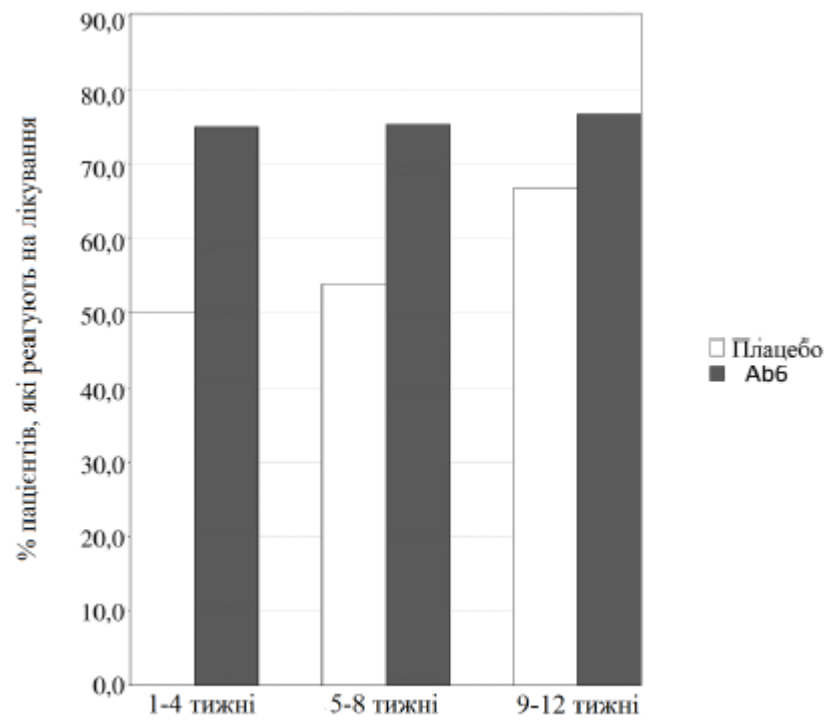
Фіг. 27



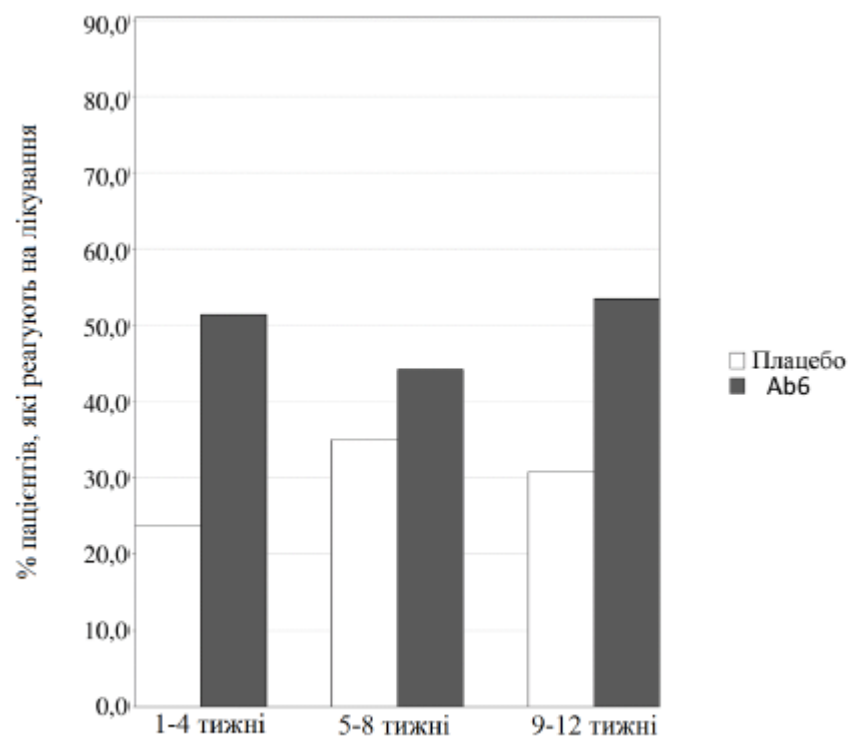
Фіг. 28



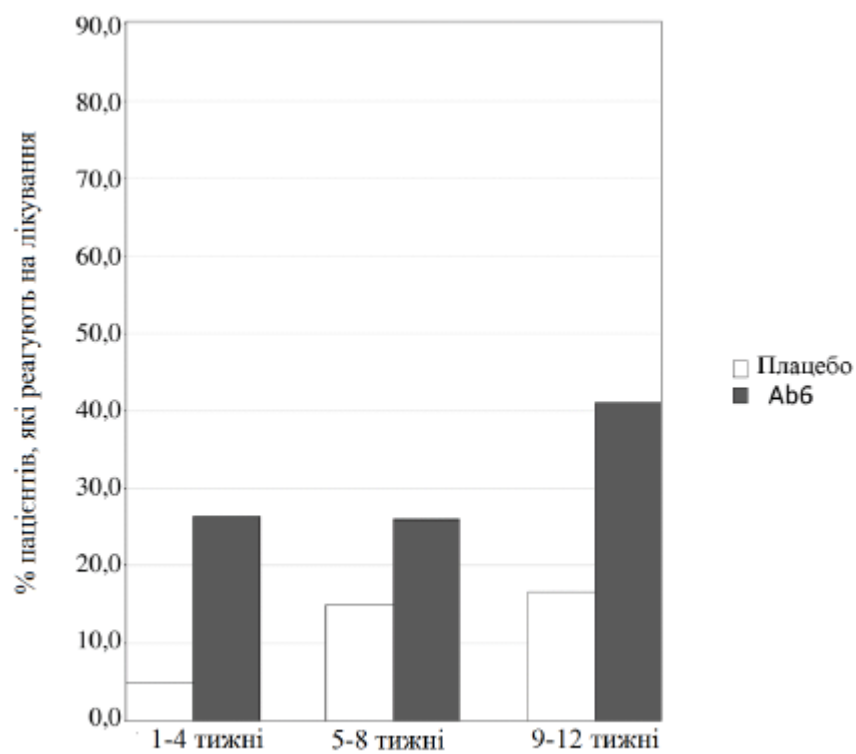
Фіг. 29



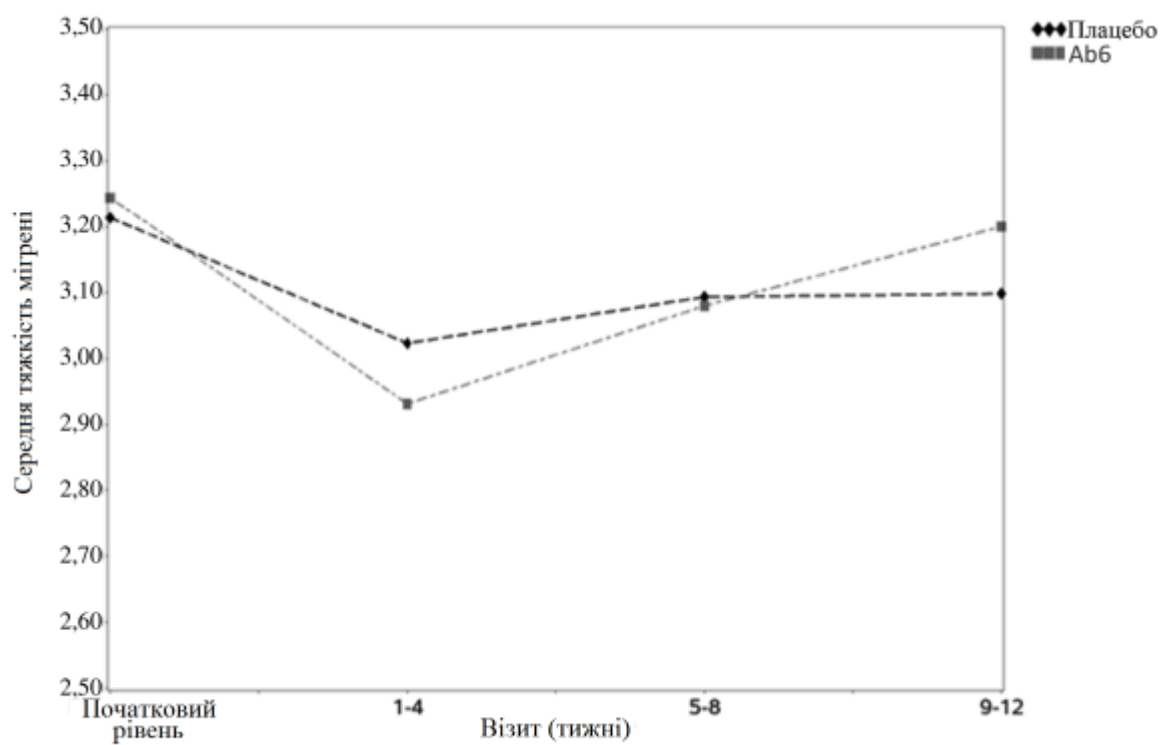
Фіг. 30



Фіг. 31



Фіг. 32

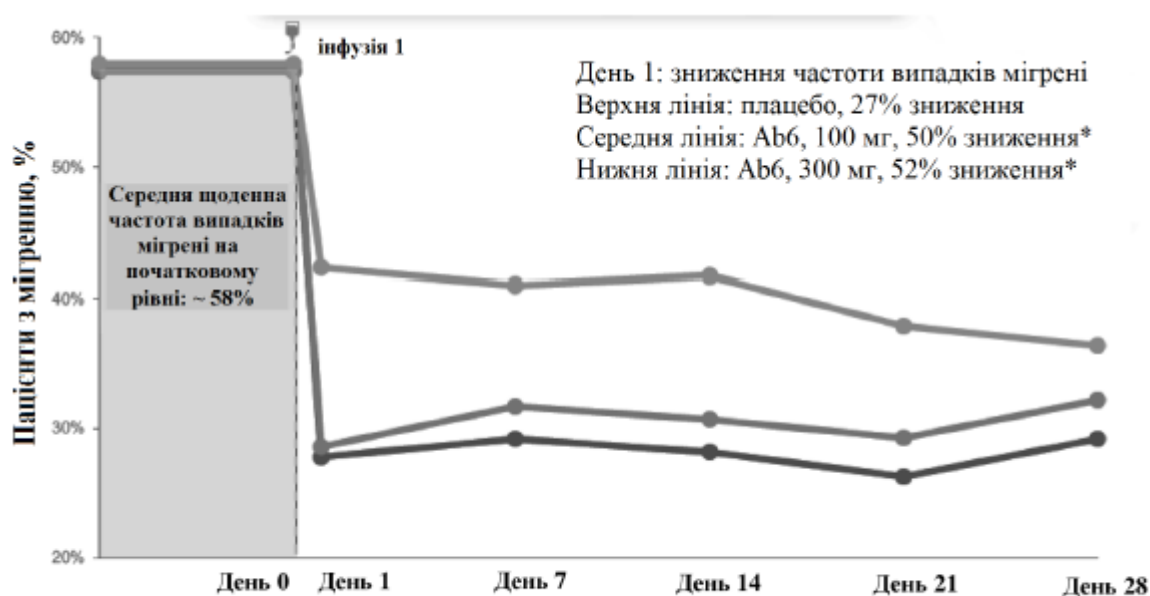


Фіг. 33

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)

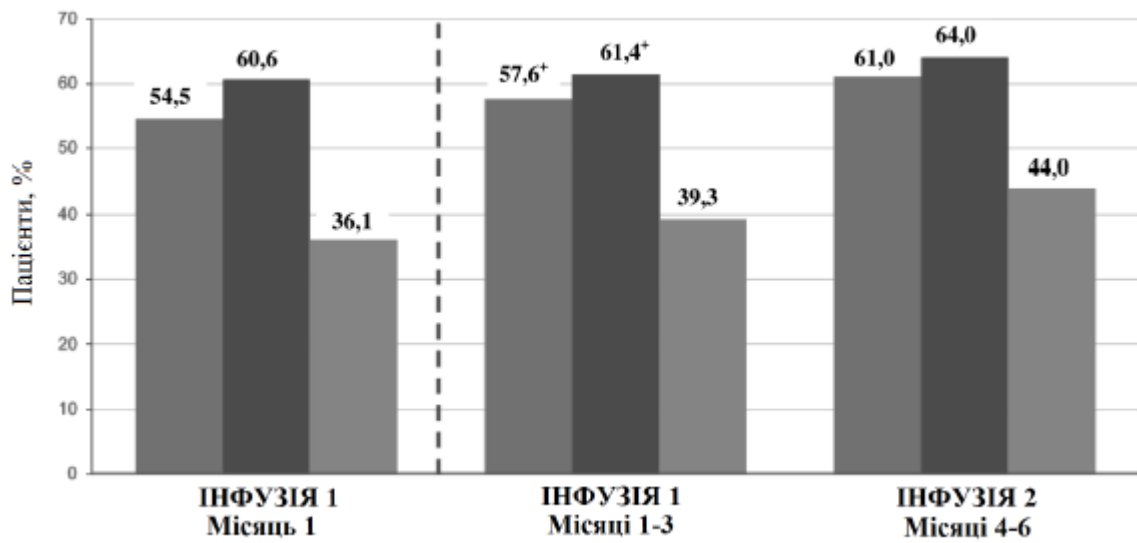
¹p<0,001; ²p=0,03; ³p=0,06; ⁴Тяжкість вимірювали за шкалою з 4 пунктів, при цьому 1 – помірна та 2 – тяжка

Фіг. 34



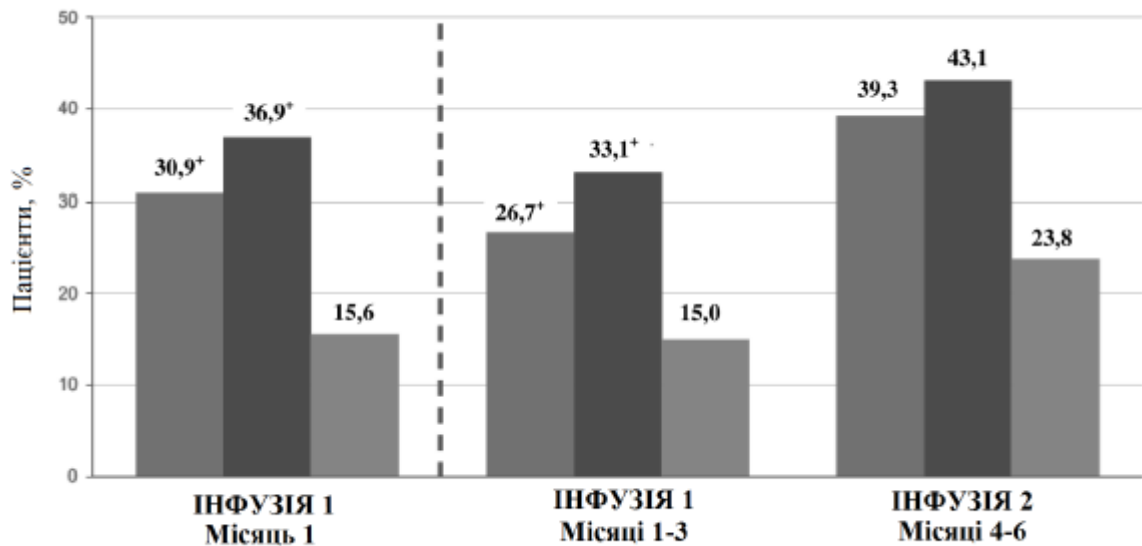
Фіг. 35

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 50\%$

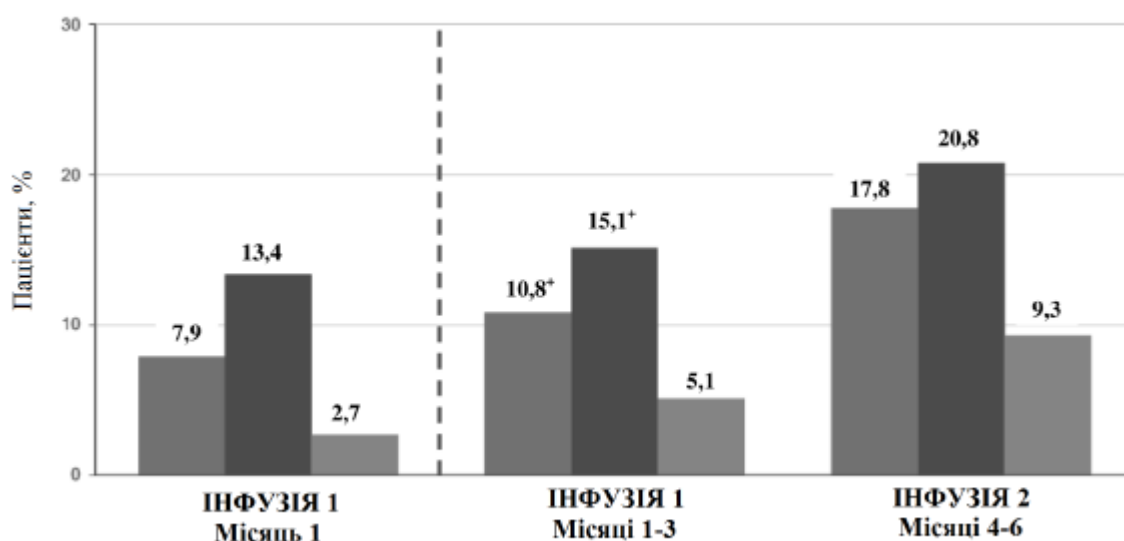


Фіг. 36

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 75\%$



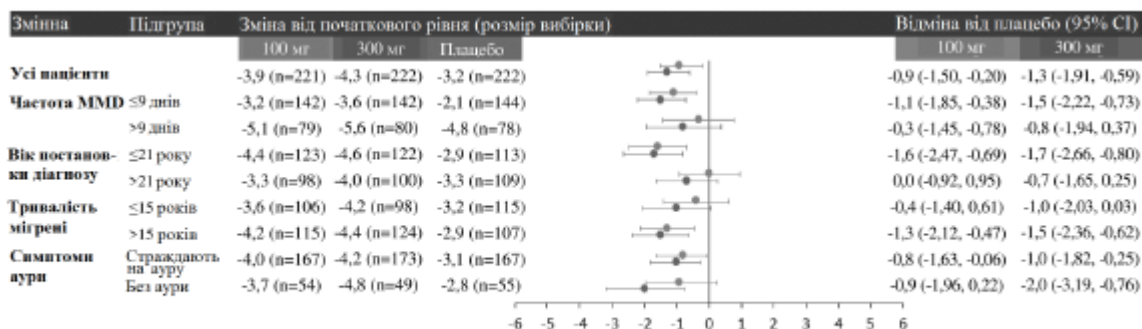
Фіг. 37

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 100\%$ 

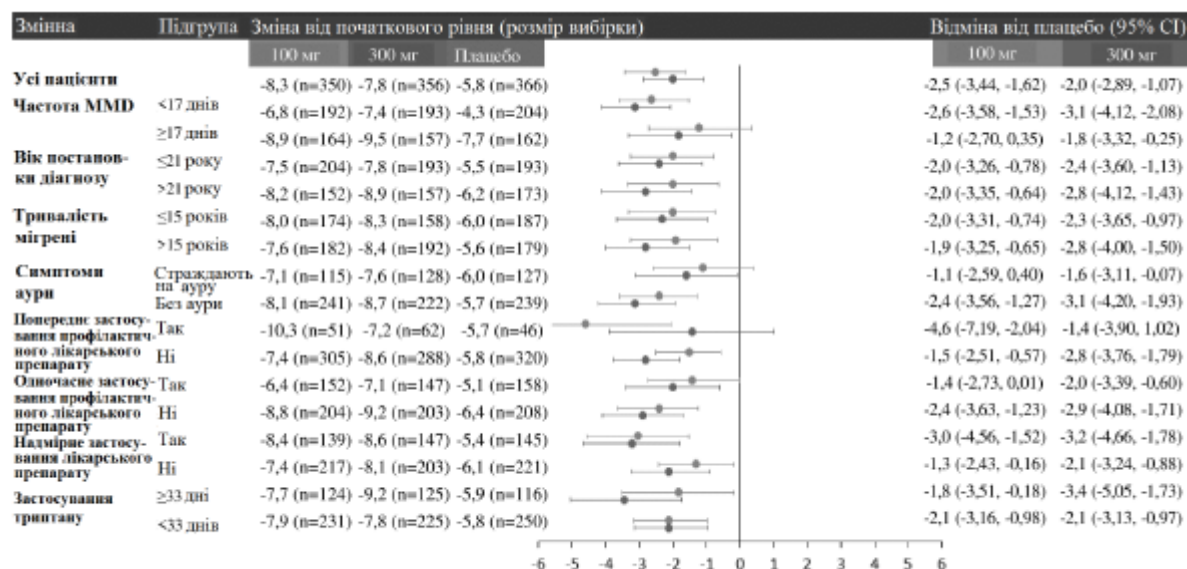
Фіг. 38

	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)

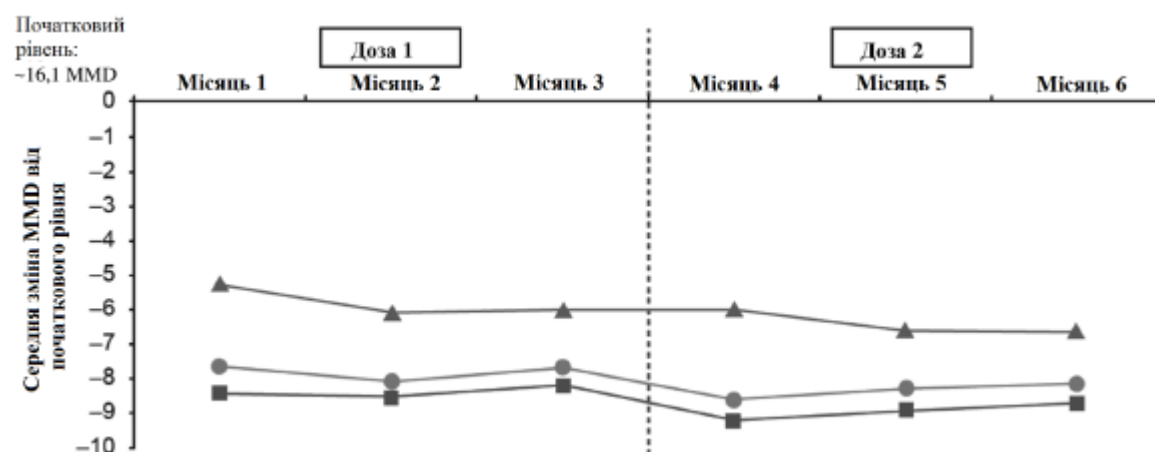
Фіг. 39



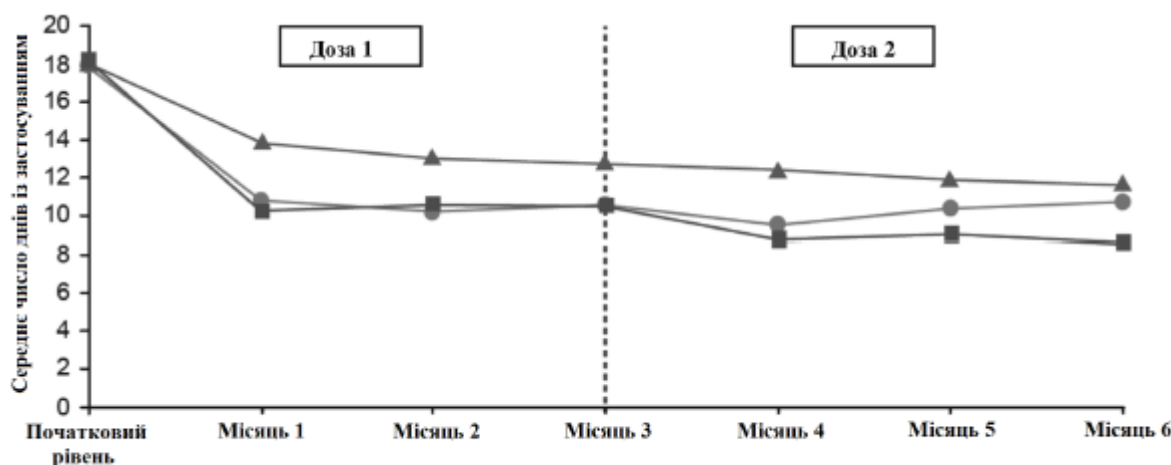
Фіг. 40



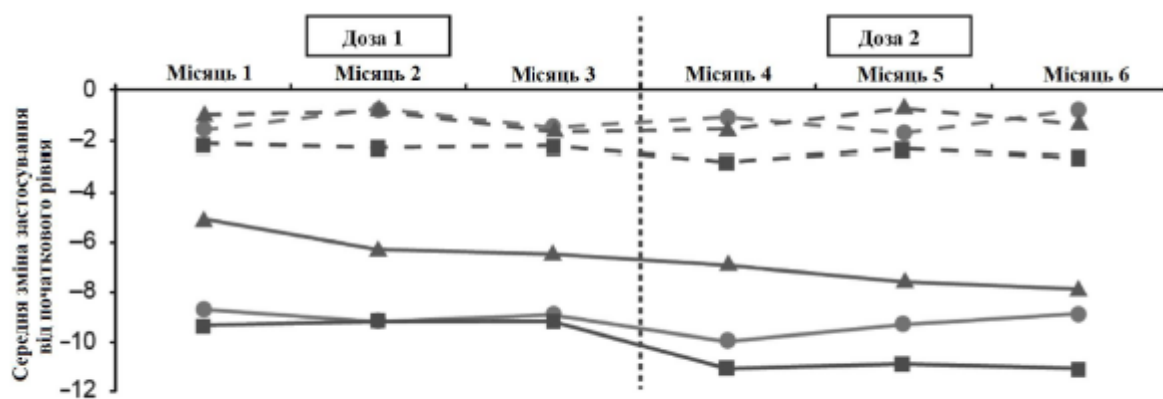
Фіг. 41



Фіг. 42



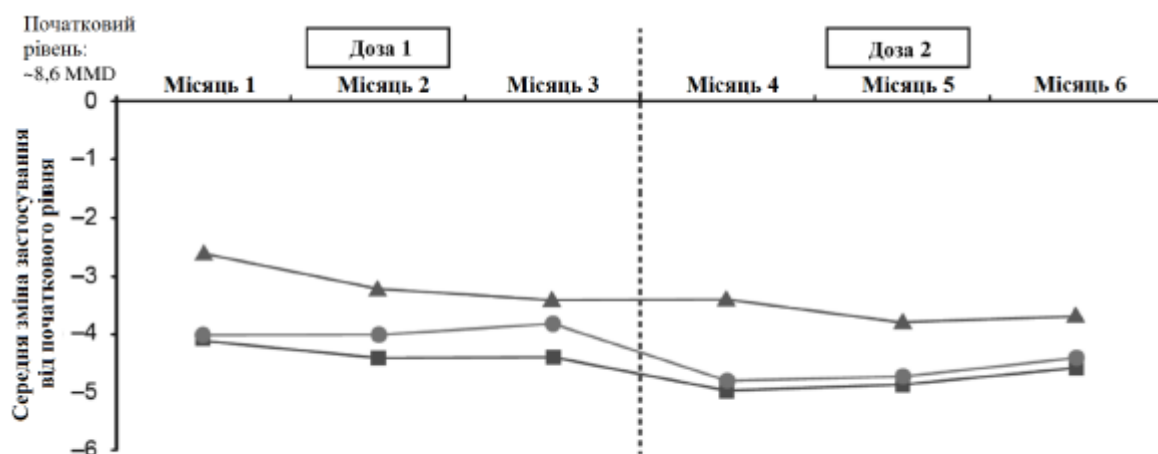
Фіг. 43



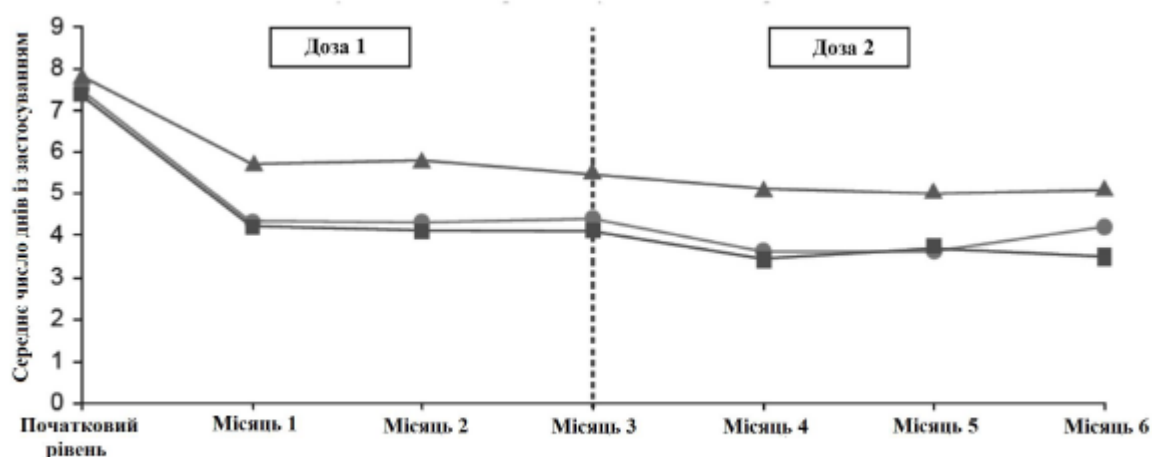
Фіг. 44

	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)

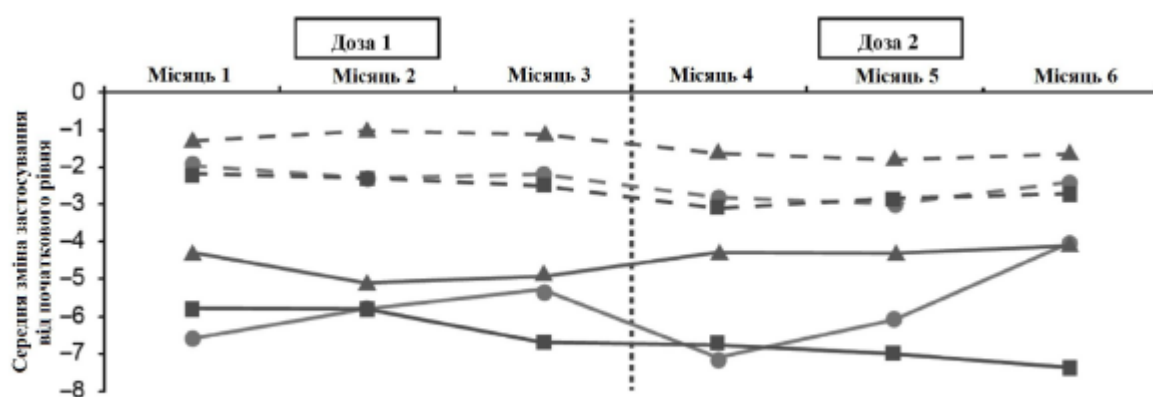
Фіг. 45



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

