



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107574** (13) **C2**  
(51) МПК

**C07K 16/18** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

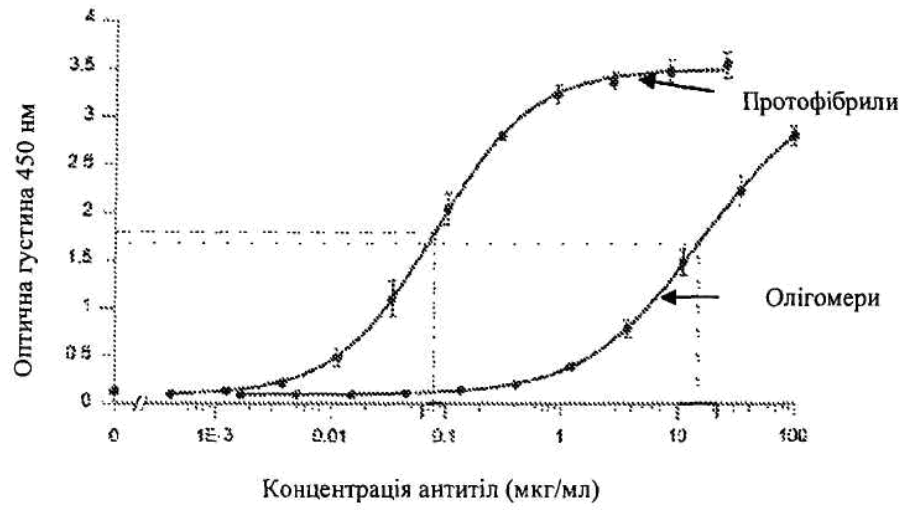
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 14656</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Борен Ніколя (FR),</b> <b>Бланш Франсіс (FR),</b> <b>Камерон Беатріс (FR),</b> <b>Дюшен Марк (FR),</b> <b>Міколь Венсан (FR),</b> <b>Немі Суад (FR),</b> <b>Прадьє Лоран (FR),</b> <b>Ши І (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>11.05.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>САНОФІ,</b> 174 Avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.01.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>0953133</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2007108756 A1, 27.09.2007. WO2006081171 A1, 03.08.2006. WO0246237 A2, 13.06.2002. WO2009065054 A2, 22.05.2009. SCHUPF NICOLE ET AL: "Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 16 SEP 2008, vol. 105, no. 37, 16 septembre 2008 (2008-09-16), pages 14052-14057.
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12.05.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>FR</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.01.2015, Бюл.№ 2</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/FR2010/050915, 11.05.2010</b>	

**(54) ГУМАНІЗОВАНЕ АНТИТІЛО, СПЕЦИФІЧНЕ ДО ПРОТОФІБРИЛЯРНОЇ ФОРМИ БЕТА-АМІЛОЇДНОГО ПЕПТИДУ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується гуманізованого антитіла, специфічного до протофібрилярної форми бета-амілоїдного пептиду, а також застосування вказаного антитіла для лікування хвороби Альцгеймера.

UA 107574 C2



Фіг. 4А

Об'єктом даного винаходу є гуманізовані антитіла, специфічні до протофібрилярної форми  $\beta$ -амілоїдного пептиду. Об'єктом даного винаходу є також застосування цих антитіл в терапії, діагностиці і/або профілактиці, зокрема, в зв'язку з виникненням і розвитком нейродегенеративних порушень і/або захворювань, пов'язаних з відкладенням амілоїдних бляшок, зокрема, з хворобою Альцгеймера.

Хвороба Альцгеймера (AD) є прогресуючим нейродегенеративним захворюванням, яке торкається значної частини підстаркуватого населення. Ця хвороба характеризується в клінічному плані втратою пам'яті і ослабленням когнітивних функцій, в невропатологічному плані присутністю в головному мозку нейрофібрилярних внутрішньоклітинних відкладень і позаклітинних відкладень  $\beta$ -амілоїдного пептиду (A- $\beta$ ), що утворюють амілоїдні бляшки. (Yanker et al. Nature Med. Vol 2 NO:8 (1996)). До цих ознак додається велике число інших аномальних змін, включаючи погіршення імунних і запальних систем, а також погіршення мітохондріальної функції, які можуть привести до підвищення оксидативного стресу, активації механізмів апоптозу і, зрештою, до загибелі клітин.

Амілоїдні бляшки складаються в основному з пептидів A- $\beta$  з 40 або 42 залишками, які утворюються в протеолітичному процесі білка-попередника  $\beta$ -амілоїдного пептиду (APP). Позаклітинні відкладення пептидів A- $\beta$  представляють ранню і незмінну характеристику всіх форм AD, включаючи сімейні форми (FAD). FAD з'являються відносно рано (між 40 і 60 роками) і зумовлені мутаціями в гені APP у 5 % випадків FAD (у >20 сімей) з шістьма простими або подвійними місенс-мутаціями; в гені пресеніліну-1 (PS-1) у 50-70 % випадків FAD (у >200 сімей) з більше ніж 80 різними мутаціями, ідентифікованими до теперішнього часу; і в гені пресеніліну-2 (PS-2) в меншому числі випадків FAD з 2 місенс-мутаціями, описаних у 8 сімей. Було продемонстровано, що мутації в цих трьох генах викликають зміни в протеолізі APP, що веде до надсинтезу A- $\beta$  і ранньої появи патології і симптомів, які схожі на симптоми спорадичних форм AD.

Токсичність амілоїдних бляшок в нейронах коріниться, мабуть, в фібрилах зі значною молекулярною масою, які утворюються в результаті агрегації розчинних пептидів A- $\beta$  в фібрилярні форми, спочатку розчинні (що називаються також протофібрилярною формою), які потім перетворюються в нерозчинні форми в амілоїдних бляшках. Дійсно, було показано *in vitro*, що розчинний пептид A- $\beta$  поступово агрегував в фібрилярну форму (с-а-d, яку можна виділити такими агентами, як конго червоний або тіофлавін S, які розпізнають третинні структури в листку бета пептидів/білків) з високою молекулярною масою (>200 кДа), але ще розчинну. Оскільки ця форма розчинна, її часто називають протофібрилярною формою, тоді як фібрили, отримані в результаті ще сильнішої агрегації, ведуть до втрати розчинності. Перехідні протофібрилярні форми звичайно розглядають як попередники амілоїдних волокон, які можуть бути відповідальні за клітинні дисфункції і втрату нейронів при хворобі Альцгеймера і при інших захворюваннях, пов'язаних з агрегацією білків.

Було показано, що сенильні амілоїдні бляшки (тобто агреговані, їх називають також зрілими бляшками) корелюють з когнітивним статусом у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, на відміну від дифузного відкладення пептиду A- $\beta$ , які також широко присутні у пацієнтів, яких не торкнулася ця хвороба (Duyskaerts et al., Neurobiol. Aging 1997; 18: 33-42 і Jellinger et al. 1998; 54:77-95). Таким чином, вплив, зокрема, на ці сенильні амілоїдні бляшки дозволить більш специфічно і ефективно лікувати патологію Альцгеймера.

Було випробувано багато підходів для запобігання утворенню пептидів A- $\beta$ , як, наприклад, інгібуючих процес протеолізу APP.

Були перевірені такі стратегії імунотерапії, як введення антитіл анти-A $\beta$  (для зменшення відкладення амілоїдів) або імунізація антигенами пептидів A- $\beta$  (щоб стимулювати гуморальну відповідь) в цілях зменшити розмір і щільність бляшок.

Був, наприклад, описаний (США 7179463) спосіб лікування хвороби Альцгеймера, що включає введення антитіл, спрямованих до протофібрил, що має мутацію Arctic всередині області, яка кодує пептид A- $\beta$ . Реально не було описано якого-небудь прикладу антитіл. Крім того, не було приведено якого-небудь порівняння спорідненості антитіл до пептидів залежно від молекулярної маси цих пептидів. У інших патентах (США 6761888 і США 6750324) розкриті антитіла, що розпізнають різні епітопи по довжині амінокислотної послідовності пептиду A- $\beta$ <sub>42</sub>. Була подана міжнародна заявка (WO2007/108756), що стосується антитіл, специфічних до протофібрил, але описані антитіла розпізнають одночасно пептиди A- $\beta$  з високою молекулярною масою і олігомери із середньою масою. Крім того, нічого не говориться про спорідненість антитіл до зрілих бляшок в порівнянні з їх спорідненістю до дифузних бляшок.

Незважаючи на сучасний розвиток знань про хворобу Альцгеймера, завжди є потреба в композиціях і способах лікування і/або профілактики цієї патології, при максимально обмежених

побічних ефектах. Антитіла, які описані в даному винаході, гуманізовані і специфічні до протофібрилярної форми пептидів А-β, мають на меті вирішити цю задачу. Дозволяючи розпізнавати сенільні амілоїдні бляшки, а не дифузні бляшки, антитіла, що є об'єктом даного винаходу, розпізнають патологічні бляшки набагато ефективніше, ніж антитіла, які розпізнають

5 всі форми А-β і які будуть утримуватися здебільшого на дифузному відкладенні або на розчинних формах мономерного або низькомолекулярного пептиду А-β.

Крім того, завдяки розпізнаванню тільки протофібрилярних форм пептидів А-β, а не протофібрилярних форм інших білків, не пов'язаних з хворобою Альцгеймера, запобігається непотрібне зв'язування, здатне зменшити концентрацію антитіл, ефективних відносно цього

10 захворювання.

Гуманізовані мишачі антитіла по всьому даному опису будуть означатися як антитіла 13С3.

Послідовності, які можуть кодувати або складати гуманізовані антитіла, що є об'єктом даного винаходу, представлені в таблиці 2.

Даний винахід стосується гуманізованих антитіл, що специфічно зв'язуються з

15 протофібрилярною формою пептиду А-β, тобто з високомолекулярним пептидом.

У більш переважному варіанті антитіла зв'язуються з пептидом А-β, що має молекулярну масу вищу 200, 300, 400 або 500 кДа.

Згідно з одним варіантом здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, зв'язуються з пептидами А-β, агрегованими в сенільні бляшки, а не з дифузним відкладенням пептидів А-β.

20 У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, специфічно зв'язуються з протофібрилярними формами пептиду А-β, але не з іншими білками амілоїдної структури (як, наприклад, IAPP - Islet Amyloid Polypeptide, острівцевий амілоїдний поліпептид).

Даний винахід стосується також гуманізованих антитіл, що мають знижені ефекторні функції, що дозволяє обмежити такі негативні ефекти, як появу мікрокровотеч і вазогенних набряків.

25 У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, більше не мають ефекторних функцій.

У ще більш переважному варіанті здійснення антитіла являють собою імуноглобулін G4, домен Fc якого був підданий мутаціям, що знижують синтез напівмолекул.

30 У ще більш переважному варіанті здійснення антитіла являють собою імуноглобулін G4, домен Fc якого був підданий мутаціям, що знижують ефекторну активність.

Об'єктом даного винаходу є гуманізовані антитіла, що містять щонайменше одну CDR, що кодується нуклеотидною послідовністю, що містить послідовність, ідентичну одній з послідовностей SEQ ID NO:9, 11, 13, 15, 17 і 19, або послідовностями, які відрізняються відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.

35 Об'єктом даного винаходу є також гуманізовані антитіла, що містять щонайменше одну CDR, що має послідовність, ідентичну одній з послідовностей SEQ ID NO:10, 12, 14, 16, 18 і 20.

У іншому варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, містять щонайменше одну CDR, послідовність якої відрізняється на одну-дві амінокислоти від однієї з послідовностей SEQ ID NO:10, 12, 14, 16, 18, 20 і 32, якщо тільки антитіла зберігають свою специфічність зв'язку.

40 У одному переважному варіанті здійснення антитіла містять CDR, що кодується нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:9, 11, 13, 15, 17 і 19, або послідовностями, які відрізняються відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.

У іншому переважному варіанті здійснення антитіла містять CDR з послідовністю SEQ ID NO:10, 12, 14, 16, 18 і 20.

45 Антитіла, що є об'єктом винаходу, можуть також містити CDR, що кодується нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:9, 11, 13, 31, 17 і 19, або послідовностями, які відрізняються відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.

У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, містять CDR з послідовністю SEQ ID NO:10, 12, 14, 32, 18 і 20.

50 Об'єктом винаходу є гуманізовані антитіла, що містять CDR, які кодується нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:9, 11, 29, 31, 17 і 19 або послідовностями, які відрізняються відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.

Об'єктом винаходу є також гуманізовані антитіла, що містять CDR з послідовністю SEQ ID NO:10, 12, 30, 32, 18 і 20.

55 У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, мають варіабельну частину їх важкого ланцюга (VH), яка кодується послідовністю, що має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність послідовності SEQ ID NO:5 або послідовності SEQ ID NO:27.

60 У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, мають варіабельну частину свого важкого ланцюга (VH), що містить послідовність, що має

щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність послідовності SEQ ID NO:6 або послідовності SEQ ID NO:28.

У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, мають варіабельну частину їх легкого ланцюга (VL), яка кодується послідовністю, що має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність послідовності SEQ ID NO:7 або послідовності SEQ ID NO:23.

У одному переважному варіанті здійснення антитіла, що є об'єктом винаходу, мають варіабельну частину їх легкого ланцюга (VL), що кодується послідовністю, яка має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність послідовності SEQ ID NO:8 або послідовності SEQ ID NO:24.

У ще більш переважному варіанті здійснення антитіла мають важкий ланцюг, що містить варіабельну частину (VH), яка кодується однією з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:27.

У ще більш переважному варіанті здійснення антитіла мають важкий ланцюг, що містить варіабельну частину (VH) з поліпептидною послідовністю SEQ ID NO:6 або SEQ ID NO:28.

У іншому варіанті здійснення антитіла мають легкий ланцюг, що містить варіабельну частину (VL), яка кодується однією з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:23.

У іншому варіанті здійснення антитіла мають легкий ланцюг, що містить варіабельну частину (VL) з поліпептидною послідовністю SEQ ID NO:8 або SEQ ID NO:24.

У одному переважному варіанті здійснення антитіла містять послідовності, що кодуються нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:5 і 7.

У одному переважному варіанті здійснення антитіла містять поліпептидні послідовності SEQ ID NO:6 і 8.

У іншому варіанті здійснення антитіла містять послідовності, що кодуються нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:5 і 23.

У іншому варіанті здійснення антитіла містять поліпептидні послідовності SEQ ID NO:6 і 24.

У іншому варіанті здійснення антитіла містять послідовності, що кодуються нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:27 і 23.

У іншому варіанті здійснення антитіла містять поліпептидні послідовності SEQ ID NO:28 і 24.

Об'єктом даного винаходу є також антитіла, що містять важкий ланцюг, що кодується послідовністю, яка має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність з однією з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:1 і SEQ ID NO:25.

Об'єктом даного винаходу є також антитіла, що містять важкий ланцюг, який має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність поліпептидної послідовності SEQ ID NO:2 або поліпептидної послідовності SEQ ID NO:26.

У одному переважному варіанті здійснення антитіла містять легкий ланцюг, що кодується послідовністю, яка має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність з однією з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:3 і SEQ ID NO:21.

У іншому варіанті здійснення антитіла містять легкий ланцюг, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність з однією з поліпептидних послідовностей SEQ ID NO:4 і SEQ ID NO:22.

Одним об'єктом винаходу є антитіла, що містять послідовності, які кодуються нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:1 і 3.

Іншим об'єктом винаходу є антитіла, послідовність яких містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:2 і 4.

Об'єктом винаходу є антитіла, що містять послідовності, які кодуються нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:1 і 21.

Іншим об'єктом винаходу є антитіла, послідовність яких містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:2 і 22.

Об'єктом винаходу є антитіла, що містять послідовності, які кодуються нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:25 і 21.

Іншим об'єктом винаходу є антитіла, послідовність яких містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:26 і 22.

Іншим об'єктом винаходу є гуманізовані антитіла до пептиду A $\beta$ , що мають спорідненість до протофібрилярної форми пептиду A $\beta$  щонайменше в 100 раз вищу їх спорідненості до інших форм цього пептиду.

Іншим об'єктом винаходу є антитіла, які характеризуються тим, що вони спричиняють зменшення амілоїдних бляшок.

Іншим об'єктом винаходу є застосування гуманізованих антитіл до пептиду Аβ в лікуванні захворювань, пов'язаних з нейродегенеративними порушеннями, зокрема, в лікуванні хвороби Альцгеймера.

Іншим об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, що містить гуманізовані антитіла до пептиду Аβ і ексципієнти.

Іншим об'єктом винаходу є спосіб лікування хвороби Альцгеймера, що включає введення пацієнту гуманізованих антитіл анти-пептид Аβ.

Іншим об'єктом винаходу є клітина або клітини, що продукують гуманізовані антитіла до пептиду Аβ, а також спосіб отримання цих антитіл, що включає культивування вказаних клітин. Такі клітини переважно отримують з однієї клітинної лінії.

Одним об'єктом винаходу є лікарський засіб, що містить гуманізовані антитіла до пептиду Аβ.

Одним об'єктом винаходу є поліпептид, що кодує поліпептид, який має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 22, 24, 26 або 28.

Іншим об'єктом винаходу є поліпептид, що містить послідовність, що має щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 21, 23, 25, або 27.

Іншим об'єктом винаходу є рекомбінантний вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка має одну з послідовностей SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 21, 23, 25 або 27, а також клітина-хазяїн, що містить вказаний вектор.

Визначення

Специфічне зв'язування розуміють як різницю щонайменше приблизно в 10, 20, 30, 40, 50 або 100 разів між силою зв'язку з одним рецептором в порівнянні з іншим, тут: між зв'язуванням з протофібрилярною формою пептиду А-β і зв'язуванням з іншими формами пептиду.

Під "епітопом" розуміють ділянку антигену, з яким зв'язуються антитіла. Якщо антиген є полімером, таким як білок або полісахарид, епітоп може бути утворений суміжними або несуміжними залишками. Тут епітоп є конформаційним, тобто, пов'язаним з тривимірною структурою протофібрилярного пептиду А-β.

Під "протофібрилярною формою" розуміють олігомерну форму пептидів А-β, розчинну *in vitro*, яку можна виділити як єдине ціле, з молекулярною масою вищою 200 кДа, 300 кДа, 400 кДа або 500 кДа, і яка може фіксувати такі агенти, як тіофлавін S або конго червоний.

Під "сенільною бляшкою" розуміють бляшку, що складається з амілоїдного ядра (фіксуючого тіофлавін S або конго червоний), оточеного дистрофічними нейритами і продуктами реакцій гліальних клітин. Сенільні бляшки знаходять, зокрема, у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, на відміну від дифузних амілоїдних відкладень (не фіксуючих тіофлавін S або конго червоний), яких набагато більше, але які не пов'язані з хворобою.

Антитіла, що називаються також імуноглобуліном, складаються з двох однакових важких ланцюгів ("CH") і двох однакових легких ланцюгів ("CL"), які зв'язані дисульфідним містком. Кожний ланцюг містить константну область і варіабельну область. Кожна варіабельна область містить три сегменти, що називаються "комплементарно-визначуваними областями" ("CDR") або "суперваріабельними областями", які в основному відповідають за зв'язування з епітопом антигену.

Термін "VH" стосується варіабельних областей важкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, що містить важкі ланцюги одного з фрагментів Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' або F(ab)'.

Термін "VL" стосується варіабельних областей легкого ланцюга імуноглобуліну антитіла, включаючи легкі ланцюги фрагмента Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' або F(ab)'.

Під "антитілом" розуміють також будь-який функціональний фрагмент антитіла: Fab (Fragment antigen binding - антиген-зв'язувальний фрагмент), Fv, scFv (single chain Fv - одноланцюжковий Fv), Fc (фрагмент, що кристалізується). Переважно, ці функціональні фрагменти є фрагментами типу Fv, scFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fab', scFv-Fc, діатилами, поліспецифічними антитілами (зокрема, біспецифічними), синтетичними поліпептидами, що містять послідовності однієї або декількох CDR, які мають звичайно таку ж специфічність фіксації, що і гуманізовані антитіла, з яких вони отримані. Згідно з даним винаходом, фрагменти антитіла по винаходу можуть бути отримані з гуманізованих антитіл такими способами, як розщеплення ферментами, такими як пепсин або папаїн, і/або розрив дисульфідних містків в результаті хімічного відновлення.

Нанотіла також підпадають під це визначення.

"Областями CDR" будуть позначатися гіперваріабельні області важких і легких ланцюгів імуноглобулінів, як визначено Kabat і інш. (Kabat et al., Sequences of proteins of immunological interest, 5 Ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH, 1991, і більш пізні видання).

Існує три CDR важкого ланцюга і 3 CDR легкого ланцюга. Термін CDR використовується тут для позначення, залежно від конкретного випадку, однієї або декількох з цих областей, або навіть всіх цих областей, які містять більшість амінокислотних залишків, які відповідають за споріднене зв'язування антитіла з антигеном або епітопом, які він розпізнає. Області варіабельних доменів, що найбільш зберігаються, називаються областями або послідовностями FR, від "framework", або "каркасними".

Даний винахід стосується гуманізованих антитіл.

Під "гуманізованими антитілами" розуміють антитіла, які містять головним чином послідовності людського імуноглобуліну. Цей термін стосується також імуноглобуліну, що не є людським, який був модифікований введенням людських послідовностей або залишків, що є в людських послідовностях.

Взагалі кажучи, гуманізовані антитіла містять один або звичайно два варіабельні домени, в яких всі або частина областей CDR відповідають частинам, отриманим з вихідної, не людської, послідовності, і в яких всі або частина областей FR отримані з послідовності людського імуноглобуліну. Таким чином, гуманізовані антитіла можуть містити щонайменше одну ділянку константної області імуноглобуліну (Fc), зокрема, вибраного базового людського імуноглобуліну.

Таким чином, необхідно отримати антитіла, які будуть мінімально імуногенними у людини. Так, можливо, щоб одна або дві амінокислоти однієї або декількох CDR були модифіковані амінокислотою, менш імуногенною для хазяїна-людини, без істотного зниження специфічності зв'язування антитіл до високомолекулярного пептиду A- $\beta$ . Однаково, залишки каркасних областей можуть не бути людськими, і дозволяється, щоб вони не були модифіковані, оскільки вони не вносять внесок в імуногенний потенціал антитіл.

Існує декілька відомих фахівцям в даній галузі способів гуманізації, щоб модифікувати вихідні надлюдські антитіла в антитіла, менш імуногенні для людини. Повна ідентичність послідовності з антитіла людини не є суворо необхідною. Дійсно, повна ідентичність послідовності необов'язково є індикатором, що прогнозує знижену імуногенність, і модифікація обмеженого числа залишків може вести до гуманізованих антитіл, що мають дуже ослаблений імуногенний потенціал у людини (Molecular Immunology (2007) 44, 1986-1998).

Різними методами є, наприклад, інклюдія CDR (щеплення) (EPO 0239400; WO 91/09967 і патенти США 5530101 і 5585089), зміна поверхні (EPO 0592106; EPO 0519596; Padlan, 1991, Molec. Imm. 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, Prot. Eng. 7(6):805-814; і Roguska et al., 1994, PNAS 91:969-973), а також зміщення ланцюгів (патент США 5565332).

Даний винахід стосується, зокрема, гуманізованих антитіл, у яких варіабельні частини модифіковані згідно з технологією, розкритою в міжнародній патентній заявці WO 2009/032661.

У цьому методі використовують, зокрема, моделювання молекулярної динаміки, виходячи з тривимірних моделей антитіл, де вказані моделі розроблені шляхом гомології.

Даний винахід стосується також всіх форм антитіл зі зниженими ефекторними функціями, таких як імуноглобуліни, які мають мутації в домені Fc, що знижують його спорідненість до рецепторів імунної системи, або як нанотіла.

Під "ефекторними функціями" розуміють будь-яку фіксацію домену Fc антитіла до рецепторів або білків, що викликає імунні відповіді. Ослаблення цих ефекторних функцій дозволяє зменшити такі ускладнення, як виникнення мікрокровотеч (Racke et al. J Neurosci 2005, 25:629).

Спорідненість може бути виміряна будь-яким методом, відомих фахівцям в даній галузі. Переважно вимірювати її методом Biostat Speed, розробленим, виходячи з алгоритмів, описаних Ratkovsky DA і Reedy TJ (Biometries, 1986, 42, 575-82).

Щоб можна було експресувати важкі ланцюги і/або легкі ланцюги антитіл, що є об'єктом винаходу, полінуклеотиди, що кодують вказані ланцюги, вводять в експресійні вектори. Ці експресійні вектори можуть бути плазмідами, YAC, космідами, ретровірусами, епісомами, похідними від EBV і будь-яким іншим вектором, який фахівець в даній галузі зможе вважати прийнятним для вказаних ланцюгів.

Ці вектори можуть бути використані для трансформації клітин, отриманих переважно з однієї клітинної лінії. Ще більш переважно, така клітинна лінія отримана від ссавця.

Переважно, ця лінія являє собою лінію CHO або лінію, похідну від цієї лінії, або лінію HEK293 або лінію, похідну від цієї лінії.

Трансформація клітин може бути здійснена будь-яким способом, відомих фахівцям в даній галузі, щоб ввести полінуклеотиди в клітину-хазяїна. Одним таким способом може бути трансформація за допомогою декстрану, осадження фосфатом кальцію, трансфекція за

допомогою полібрену, злиття протопластів, електропорація, інкапсуляція полінуклеотидів в ліпосомах, біолістична ін'єкція і пряма мікроін'єкція ДНК в ядро.

Антитіла, що є об'єктом винаходу, можуть міститися в фармацевтичних композиціях для місцевого введення, пероральним, парентеральним, інтраназальним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньоочним і т. д. способами. Переважно, фармацевтичні композиції містять фармацевтично прийнятні носії для препаратів, придатних для ін'єкції. Це можуть бути, зокрема, сольові розчини (мононатрійфосфат, динатрійфосфат, хлорид натрію, калію, кальцію або магнію і т. д., або суміші таких солей), стерильні, ізотонічні, або сухі композиції, зокрема, ліофілізовані, які при додаванні, залежно від конкретного випадку, стерилізованої води або фізіологічного розчину, дозволяють створити придатні для ін'єкцій розчини.

Як приклад, фармацевтична композиція містить (1) фосфатний буфер Dulbecco (pH ~7,4), що необов'язково містить від 1 мг/мл до 25 мг/мл людського сироваткового альбуміну, (2) 0,9 % мас/об, хлориду натрію (NaCl), і (3) 5 % (мас/об.) декстрази. Вона може також містити антиоксидант, такий як триптамін, і стабілізатор, як Tween 20.

Патологіями, що розглядаються, можуть бути будь-які захворювання, пов'язані з відкладенням амілоїдних бляшок. Зокрема, цільовою патологією є хвороба Альцгеймера.

Дози залежать від бажаного ефекту, тривалості лікування і способу введення; звичайно вони складають від 5 мг до 1000 мг антитіл на добу для дорослого. Звичайно лікар визначає прийнятне дозування залежно від стадії захворювання, віку пацієнта, його маси або будь-яких інших факторів, які потрібно враховувати залежно від пацієнта.

Даний винахід ілюструється наступними прикладами, однак, не обмежений ними.

Короткий опис фігур

Фіг. 1A: Карта плазмиди pXL4973, що дозволяє експресію легкого ланцюга LC1 антитіл анти-Аβ 13C3-VH1VL1.

Фіг. 1B: Карта плазмиди pXL4979, що дозволяє експресію важкого ланцюга HC1 антитіл анти-Аβ 13 C3 -VH1VL1.

Фіг. 2A і 2B: Розділення протофібрил і низькомолекулярних олігомерів гель-хроматографією на Superdex 75 (відповідно при t=0 і t=16 год).

Фіг. 3: Визначення молекулярної маси протофібрил.

Фіг. 4A, 4B і 4C: Визначення спорідненості гуманізованих антитіл (відповідно антитіл LP09027 (4A), LP09026 (4B) і LP09028 (4C)) до протофібрил (середнє по 3 експериментах ± середньоквадратична погрешність).

Фіг. 5: Специфічність гуманізованих антитіл LP09027 відносно фібрил Аβ.

Фіг. 6A і 6B: Специфічність гуманізованих антитіл (LP09027) до зрілих сенільних бляшок, відповідно для фронтального кортексу (6A) і гіпокампу (6B) миші. Стрілки вказують на сенільні бляшки.

Приклади

Приклад 1: Отримання гуманізованих антитіл

Були гуманізовані мишачі антитіла 13C3.

Даний приклад описує послідовність і отримання гуманізованих антитіл до пептиду Аβ, VH1VL1 (LP09027) шляхом продукування в перехідній експресії в лінії ссавця HEK293, що називається FreeStyle 293-F.

кДНК, що кодують гуманізовані варіабельні ланцюги VL1 і VH1, піддавали злиттю з кДНК, що кодують константні області людських Скарра і IgG4, відповідно. Послідовність константної області IgG являє собою послідовність варіанту, що має заміщення S241P і L248E, згідно з номенклатурою Kabat, щоб істотно знизити продукування полумолекул (Angla et al., 1993, Moї. Immunol., 30: 105-108) і ефекторні функції (WO 97/09351).

Нуклеїнові послідовності, що кодують CHI (SEQ ID NO:1) і CL1 (SEQ IN NO:3), клонували незалежно в експресійному векторі, щоб утворити відповідно плазмиди pXL4973 (Фіг. 1A) і pXL4979 (Фіг. 1B).

Одну серію антитіл отримували шляхом продукування в перехідній експресії в лінії FreeStyle 293-F (Invitrogen) після ко-трансфекції плазмід pXL4973 і pXL4979 згідно з протоколом, описаним Invitrogen (номер в каталозі K9000-01). Цю серію (LP09027) потім очищали методом афінної хроматографії на колонці гелю MabSelect (Amersham) згідно з рекомендаціями постачальника, потім змішували з буфером PBS (Dulbecco, індекс 14190-094) і стерилізували фільтруванням (0,2 мкм). З 1 л культури шляхом денатуруючого електрофорезу в поліакриламідному гелі і просторово-ексклюзійній хроматографії отримували 33 мг антитіл чистотою 97 %. Маса, отримана денатуруючим електрофорезом в поліакриламідному гелі і по PX/MC, узгоджується з первинною послідовністю амінокислот і присутністю N-глікану в домені



Fc, тобто маса 23969 Да для LC1 і 49650 Да для HC1, враховуючи N-глікан в формі G0F. Маса, отримана електрофорезом в поліакриламідному гелі без денатуруючих умов і по ексклюзійній хроматографії, узгоджується з гетеротетрамерною структурою антитіл масою 150 кДа (Фіг. 4А).

Цим же способом отримували серії гуманізованих антитіл LP09026 і LP09028, виходячи з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:21 для LP09026 (Фіг. 4В) і SEQ ID NO:1 і SEQ ID NO:21 для LP09028 (Фіг. 4С).

Приклад 2: Отримання протофібрил з пептиду Аβ (1-42)

Протофібрили отримували з синтетичних пептидів Аβ (1-42) згідно з способом, описаним Johansson et al. (FEBS, 2006, 2618-2630). Ліофілізований пептид (Anaspec, індекс 24224) розчиняли в 10 мМ NaOH до концентрації 100 мкМ, потім перемішували протягом 1 хв і інкубували на склі протягом 10 хв. Розчин пептиду розводили потім буфером (100 мМ фосфат натрію, 200 мМ NaCl pH=7,4) до концентрації 50 мкМ, потім перемішували одну хвилину. Препарат інку бували протягом ночі при 37 °С, щоб досягнути утворення протофібрил, потім центрифугували при 17900 g протягом 15 хв при 16 °С для видалення нерозчинних агрегатів. Щоб відділити протофібрили олігомерних форм Аβ з низькою молекулярною масою, супернатант вводили в гель-хроматографічну колонку Superdex 75, урівноважену в буфері (50 мМ ацетату амонію pH=8,5). Фракції, відповідні протофібрилам і низькомолекулярним олігомерам, збирали і зберігали при 4 °С. На фіг. 2 показаний типовий профіль розділення протофібрил. Молекулярну масу протофібрил визначали по гель-хроматографії на Superdex200, використовуючи як індикатор молекулярної маси калібрувальний набір Biorad (індекс 150-1901). Фіг. 3 показує, що молекулярна маса протофібрил вища 200 кДа.

Приклад 3: Специфічність і спорідненість гуманізованих антитіл до протофібрил

50 мкл протофібрил і низькомолекулярних олігомерів при концентрації 1 мкг/мл в PBS (Gibco, індекс 70011) вміщували в ямку планшета ELISA (Nunc, індекс 442404) і інкубували при 4 °С протягом ночі. Після видалення надлишку антигенів в кожну ямку вміщували 200 мкл буферу PBS+5 % сухого молока (мас/об'єм), щоб ліквідувати неспецифічну адсорбцію, і інкубували 2 год. при температурі навколишнього середовища. Потім ямку промивали 4 рази 300 мкл буфера PBS Tween 0,02 %. В кожну ямку додавали 50 мкл розчину первинних антитіл (трикратне розведення в 3 рази в PBS Tween, виходячи з концентрації 100 мкг/мл для олігомерів і 25 мкг/мл для протофібрил) і інкубували 1 год. при температурі навколишнього середовища. Ямки промивали 4 рази 300 мкл буфера PBS Tween. Вторинні людські антитіла анти-Fc, комбіновані з пероксидазою (Goat Anti Human IgG (Fc) peroxidase conjugated, Pierce, індекс 31413), розведені до 1/10000 в буфері PBS Tween, додавали в кожну ямку і інкубували 1 год. при температурі навколишнього середовища. Після 4 промивань 300 мкл PBS Tween, в кожну ямку додавали 100 мкл TMB (Interchim, індекс UP664782) і інкубували протягом приблизно 10 хв, потім реакцію зупиняли 1М розчином HCl (Interchim, індекс UPS29590) і планшети зчитували при OD, виміряній на довжині хвилі 450 нм. Значення EC<sub>50</sub> визначали на BioStat Speed. Отримані результати приведені в таблиці 1, а також на фіг. 4 і показують дуже високу специфічність антитіл до протофібрил в порівнянні з низькомолекулярними олігомерами (в 184 рази вище).

Таблиця 1

EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	LMW	PF	LMW/PF
LP09026	41,4±40,1	0,0587±0,004	705,3
LP09027	14,7±2,7	0,0798±0,007	184,2
LP09028	21,8±5,3	0,0892±0,007	244,4

Ліофілізований пептид Аβ1-42 (Anaspec, індекс 24224) розчиняють згідно з рекомендаціями постачальника: 40 мкл 1 %-ного NH<sub>4</sub>OH додавали до 500 мкг Аβ1-42. Після завершення розчинення додавали 460 мкл PBS, щоб отримати концентрацію 1 мг/мл. Готували аліквоти 10 мкл і зберігали при -80 °С. В ямку планшета ELISA вміщували 50 мкл розчину пептиду Аβ1-42 концентрацією 1 мкг/мл в карбонатному буфері (NaHCO<sub>3</sub> 0,025 М (Acros Organics, індекс 217120010), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,025 М (Acros Organics, індекс 207810010), pH 9,7 і інкубували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Як і вище, ямки промивали буфером PBS Tween, інкубували в присутності буфера PBS+5 % сухого молока (мас/об'єм) і промивали буфером PBS Tween. Гуманізовані антитіла в концентрації 0,02 мкг/мл інкубували протягом 1 год. при температурі навколишнього середовища з декількома концентраціями (починаючи з 1 мкг/мл) пептидів Аβ1-28 (Bachem, індекс H7865), Аβ1-16 (Anaspec, індекс 24225), Аβ25-35 (Anaspec, індекс 24227), низькомолекулярних олігомерів або протофібрил, отриманих, як

описано вище. Потім в кожну ямку вміщували суміш антитіла/антигену і мікротитрувальний планшет інкубували 1 год. при температурі навколишнього середовища. Вільні, непов'язані антитіла визначали по тому ж протоколу ELISA, як описано вище. Ці конкурентні експерименти показують, що тільки протофібрили з набагато сильнішою спорідненістю, ніж у низькомолекулярних олігомерів, здатні нейтралізувати гуманізовані антитіла, перешкоджаючи взаємодії з пептидом A $\beta$ 1-42, і ніякий пептид не здатний нейтралізувати антитіла.

Приклад 4: Специфічність гуманізованих антитіл LP09027 до фібрил A $\beta$ 1-42

Пептид A $\beta$ 1-42 (Anaspec, 20276) розчиняли в 200 мкл NaOH 10 mM до концентрації 5 мг/мл. Пептид IAPP (Anaspec, 60804) розчиняють в 200 мкл 50 %-ного ДМСО до концентрації 5 мг/мл. 100 мкл кожного препарату розчиняли в 400 мкл PBS 1,25X. Кінцева концентрація пептидів становила 1 мг/мл в 500 мкл. Зразки інкубували 72 год. при 37 °C. Після інкубації зразки центрифугували при 17900g протягом 30 хвилин при 4 °C. Супернатант видаляли, і осад промивали 3 рази PBS 1X. Після останнього промивання осад фібрил вводили в 150 мкл PBS. Щоб проконтролювати присутність фібрил амілоїдного типу, проводили тест на флуоресценцію тіофлавіну T (Anaspec, 88306). 20 мкл тіофлавіну T (кінцева концентрація 20 мкМ), 10 мкл зразка і 70 мкл PBS 1X (кінцевий об'єм 100 мкл) змішують в ямці чорного планшета (Corning, 3792). Тіофлавін T збуджувався на 450 нм і, в присутності структури амілоїдного типу, флуоресціював на 482 нм. В кожну ямку мікротитрувального планшета вміщували 50 мкл фібрил A $\beta$ 1-42 концентрацією 1 мкг/мл і IAPP концентрацією 0,5 мкг/мл. Застосовували протокол ELISA, використовуючи послідовне розбавлення гуманізованих антитіл, починаючи з 10 мкг/мл. Фіг. 5 показує, що гуманізовані антитіла LP09027 специфічно розпізнають фібрили A $\beta$ 1-42, але не фібрили IAPP.

Приклад 5: Специфічність гуманізованих антитіл LP09027 до зрілих сенільних бляшок, але не до дифузних бляшок

Гуманізовані антитіла (LP09027), зв'язані з дигоксигеніном (N-гідроксисукцинімідний ефір дигоксигенін-3-O-метилкарбоніл- $\epsilon$ -амінокапронової кислоти: Roche 11333054001; 11418165001) використовували в імуногістохімії (Robot Ventana) на зрізах головного мозку мишей APP PS1 (модель Альцгеймера, описана Schmitz C. et al., Am. J. Pathol, 2004, 164, 1495-1502)), а також на зрізах головного мозку людини (церебральний кортекс), взятих у пацієнтів, які страждають на хворобу Альцгеймера. Зразки попередньо фіксували в формаліні і вводили в парафін.

Результати, отримані на мишах (фіг. 6A і 6B) чітко показують, що гуманізовані антитіла розпізнають виключно зрілі і щільні сенільні бляшки, але не дифузне відкладення пептиду A $\beta$ .

Ці дані корелюють з властивостями антитіл, які є специфічними до протофібрилярної форми A $\beta$  і, отже, не розпізнають розчинні, мономерні або олігомерні, форми цього пептиду.

Таблиця 2

	Нуклеотидні послідовності	Білкові послідовності
Антитіла 1 VH <sub>1</sub> VL <sub>1</sub>		
VH <sub>1</sub> +CH <sub>1</sub>	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:2
VL <sub>1</sub> +CL <sub>1</sub>	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:4
VH <sub>1</sub>	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:6
VL <sub>1</sub>	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:8
CDR VH <sub>1</sub>	SEQ ID NO:9, 11, 13	SEQ ID NO:10, 12, 14
CDRVL <sub>1</sub>	SEQ ID NO:15, 17, 19	SEQ ID NO:16, 18, 20
Антитіла 2 VH <sub>1</sub> VL <sub>2</sub>		
VH <sub>1</sub> +CH <sub>1</sub>	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:2
VL <sub>2</sub> +CL <sub>2</sub>	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:22
VH <sub>1</sub>	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:6
VL <sub>2</sub>	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:24
CDR VH <sub>1</sub>	SEQ ID NO:9, 11, 13	SEQ ID NO:10, 12, 14
CDR VL <sub>2</sub>	SEQ ID NO:31,17, 19	SEQ ID NO:32, 18, 20
Антитіла 3 VH <sub>2</sub> VL <sub>2</sub>		
VH <sub>2</sub> +CH <sub>2</sub>	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26
VL <sub>2</sub> +CL <sub>2</sub>	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:22
VH <sub>2</sub>	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:28
VL <sub>2</sub>	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:24
CDR VH <sub>2</sub>	SEQ ID NO:9, 11, 29	SEQ ID NO:10, 12, 30
CDR VL <sub>2</sub>	SEQ ID NO:31,17, 19	SEQ ID NO:32, 18, 20

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> Гуманізовані антитіла, специфічні до протофібрилярної форми бета-амілоїдного пептиду

<130> FR2009-054

<160> 32

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 1326

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Гуманізована послідовність

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1326)

<400> 1

gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc	48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val	
1 5 10 15	
tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat	96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att	144
Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt	192
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe	
50 55 60	
cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat	240
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt	288
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga ggg gac gat ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc	336
Ala Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr	
100 105 110	
gtc tcc agc gct tct acc aag ggc cct tcc gtg ttc cct ctg gcc cct	384
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
115 120 125	
tgc tcc cgg tcc acc tcc gag tcc acc gcc gct ctg ggc tgc ctg gtg	432
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
130 135 140	
aag gac tac ttc cct gag cct gtg acc gtg tcc tgg aac tct ggc gcc	480

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	
145 150 155 160	
ctg acc tcc ggc gtg cac acc ttc cct gcc gtg ctg cag tcc tcc ggc	528
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	
165 170 175	
ctg tac tcc ctg tcc tcc gtg gtg acc gtg cct tcc tcc tcc ctg ggc	576
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
180 185 190	
acc aag acc tac acc tgt aac gtg gac cac aag cct tcc aac acc aag	624
Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
195 200 205	
gtg gac aag cgg gtg gag tcc aag tac ggc cct cct tgc cct ccc tgc	672
Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
210 215 220	
cct gcc cct gag ttc gag ggc gga cct agc gtg ttc ctg ttc cct cct	720
Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
225 230 235 240	
aag cct aag gac acc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtg acc tgt	768
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
245 250 255	
gtg gtg gtg gac gtg tcc cag gag gac cct gag gtc cag ttc aac tgg	816
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	
260 265 270	
tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag cct cgg gag	864
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
275 280 285	
gag cag ttc aat tcc acc tac cgg gtg gtg tct gtg ctg acc gtg ctg	912
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
290 295 300	
cac cag gac tgg ctg aac ggc aaa gaa tac aag tgt aag gtc tcc aac	960
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
305 310 315 320	
aag ggc ctg ccc tcc tcc atc gag aaa acc atc tcc aag gcc aag ggc	1008
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
325 330 335	
cag cct agg gag cct cag gtg tac acc ctg cct cct agc cag gaa gag	1056
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
340 345 350	
atg acc aag aac cag gtg tcc ctg acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac	1104
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
355 360 365	
cct tcc gac atc gcc gtg gag tgg gag tcc aac ggc cag cct gag aac	1152
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
370 375 380	
aac tac aag acc acc cct cct gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc	1200
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
385 390 395 400	
ctg tac tcc agg ctg acc gtg gac aag tcc cgg tgg cag gag ggc aac	1248

```

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

gtc ttt tcc tgc tcc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc      1296
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
      420                      425                      430

cag aag tcc ctg tcc ctg tct ctg ggc tga      1326
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
      435                      440

<210> 2
<211> 441
<212> PRT
<213> Штучна

<220>
<223> Синтетична конструкція

<400> 2

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20                      25                      30

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

Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
      50                      55                      60

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                      70                      75                      80

Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
      85                      90                      95

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

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
      130                      135                      140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                      150                      155                      160

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

```

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys  
 210 215 220  
 Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 245 250 255  
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
 260 265 270  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 275 280 285  
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 290 295 300  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 305 310 315 320  
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 325 330 335  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu  
 340 345 350  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 355 360 365  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 370 375 380  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 385 390 395 400  
 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn  
 405 410 415  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440

<210> 3  
<211> 660  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Гуманізована послідовність

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(660)

<400> 3  
gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30  
aat gga aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144  
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45  
cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg 192  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60  
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc 240  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
65 70 75 80  
agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat 288  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
85 90 95  
aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336  
Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110  
cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 384  
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
115 120 125  
cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 432  
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
130 135 140  
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 480  
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
145 150 155 160  
tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 528  
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
165 170 175



acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 576  
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
180 185 190

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 624  
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
195 200 205

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tga 660  
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 4  
<211> 219  
<212> PRT  
<213> Штучна

<220>  
<223> Синтетична конструкція

<400> 4

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

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

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

```

                165                170                175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
                180                185                190

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

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

```

```

<210> 5
<211> 345
<212> ДНК
<213> Штучна

```

```

<220>
<223> Гуманізована послідовність

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

```

```

<400> 5
gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc      48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val
1                5                10                15

tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat      96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
                20                25                30

gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att      144
Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
                35                40                45

gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt      192
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50                55                60

cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat      240
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                70                75                80

atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                90                95

gca aga ggg gac gat ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc      336
Ala Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
100                105                110

gtc tcc agc
Val Ser Ser
                115

```

```

<210> 6
<211> 115

```

<212> PRT  
<213> Штучна

<220>  
<223> Синтетична конструкція

<400> 6

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe  
50 55 60

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

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

Val Ser Ser  
115

<210> 7  
<211> 339  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Гуманізована послідовність

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(339)

<400> 7

gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

aat gga aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144  
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

cca aag ctc ctg atc tat	aca gtt tcc aac cga	ttt tct ggg gtc ccg	192
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	Thr Val Ser Asn Arg	Phe Ser Gly Val Pro	
50	55	60	
gac agg ttc agt ggc agt	gga tca ggg tca gat	ttc aca ctc acc atc	240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser	Gly Ser Gly Ser Asp	Phe Thr Leu Thr Ile	
65	70	75	80
agc aga gtg gag gct gag	gat ctg gga gtt tat	ttc tgc tct caa aat	288
Ser Arg Val Glu Ala Glu	Asp Leu Gly Val Tyr	Phe Cys Ser Gln Asn	
85	90	95	
aca ttt gtt cct tgg acg	ttc ggt gga ggc acc	aag ctg gaa atc aaa	336
Thr Phe Val Pro Trp Thr	Phe Gly Gly Gly Thr	Lys Leu Glu Ile Lys	
100	105	110	
cgt			339
Arg			
<210>	8		
<211>	113		
<212>	PRT		
<213>	Штучна		
<220>			
<223>	Синтетична конструкція		
<400>	8		
Glu Ile Val Met Thr Gln	Thr Pro Leu Ser Leu	Pro Val Ser Leu Gly	
1	5	10	15
Asp Arg Ala Ser Ile Ser	Cys Arg Ser Gly Gln	Ser Leu Val His Ser	
20	25	30	
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu	His Trp Tyr Leu Gln	Lys Pro Gly Gln Ser	
35	40	45	
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	Thr Val Ser Asn Arg	Phe Ser Gly Val Pro	
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser	Gly Ser Gly Ser Asp	Phe Thr Leu Thr Ile	
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu	Asp Leu Gly Val Tyr	Phe Cys Ser Gln Asn	
85	90	95	
Thr Phe Val Pro Trp Thr	Phe Gly Gly Gly Thr	Lys Leu Glu Ile Lys	
100	105	110	
Arg			

<210> 9  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(33)

<400> 9  
 tcc ggc tac aca ttc act gat tat gct atg cac 33  
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Met His  
 1 5 10

<210> 10  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 10  
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala Met His  
 1 5 10

<210> 11  
 <211> 30  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(30)

<400> 11  
 gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac 30  
 Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn  
 1 5 10

<210> 12  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 12  
 Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn  
 1 5 10

<210> 13  
 <211> 18  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(18)

<400> 13  
 ggg gac gat ggt tat tcc  
 Gly Asp Asp Gly Tyr Ser  
 1 5 18

<210> 14  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 14  
 Gly Asp Asp Gly Tyr Ser  
 1 5

<210> 15  
 <211> 48  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(48)

<400> 15  
 aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt aat gga aac acc tat ctg cat  
 Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15 48

<210> 16  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 16  
 Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

<210> 17  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(24)

<400> 17  
 aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg  
 Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly  
 1 5 24

<210> 18  
 <211> 8  
 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 18

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly  
1 5

<210> 19

<211> 27

<212> ДНК

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(27)

<400> 19

tct caa aat aca ttt gtt cct tgg acg  
Ser Gln Asn Thr Phe Val Pro Trp Thr  
1 5

27

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 20

Ser Gln Asn Thr Phe Val Pro Trp Thr  
1 5

<210> 21

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Гуманізована послідовність

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(660)

<400> 21

gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga  
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

48

gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt  
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

96

aat acc aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct  
Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

144

cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

192

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc 240  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat 288  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn  
 85 90 95

aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336  
 Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 384  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115 120 125

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 432  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 480  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 528  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 576  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180 185 190

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 624  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195 200 205

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tga 660  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 22  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Штучна

<220>  
 <223> Синтетична конструкція

<400> 22

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

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

Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45



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

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

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

Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 23  
<211> 339  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Гуманізована послідовність

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(339)

<400> 23  
gag atc gtg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48  
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

gat aga gcc tcc atc tct tgc aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt 96  
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser

20	25	30	
aat acc aac acc tat ctg cat tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct			144
Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
cca aag ctc ctg atc tat aca gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc ccg			192
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg tca gat ttc aca ctc acc atc			240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
65	70	75	80
agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat ttc tgc tct caa aat			288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn			
85	90	95	
aca ttt gtt cct tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa			336
Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
cgt			339
Arg			
<210>	24		
<211>	113		
<212>	PRT		
<213>	Штучна		
<220>			
<223>	Синтетична конструкція		
<400>	24		
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn			
85	90	95	
Thr Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

Arg

<210> 25  
<211> 1326  
<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Гуманізована послідовність

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1326)

<400> 25  
gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc 48  
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val  
1 5 10 15  
tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat 96  
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att 144  
Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt 192  
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe  
50 55 60  
cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat 240  
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt 288  
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
gca aga ggg gac gag ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc 336  
Ala Arg Gly Asp Glu Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
100 105 110  
gtc tcc agc gct tct acc aag ggc cct tcc gtg ttc cct ctg gcc cct 384  
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
115 120 125  
tgc tcc cgg tcc acc tcc gag tcc acc gcc gct ctg ggc tgc ctg gtg 432  
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
130 135 140  
aag gac tac ttc cct gag cct gtg acc gtg tcc tgg aac tct ggc gcc 480  
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
145 150 155 160  
ctg acc tcc ggc gtg cac acc ttc cct gcc gtg ctg cag tcc tcc ggc 528  
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
165 170 175  
ctg tac tcc ctg tcc tcc gtg gtg acc gtg cct tcc tcc tcc ctg ggc 576

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
180 185 190	
acc aag acc tac acc tgt aac gtg gac cac aag cct tcc aac acc aag	624
Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
195 200 205	
gtg gac aag cgg gtg gag tcc aag tac ggc cct cct tgc cct ccc tgc	672
Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys	
210 215 220	
cct gcc cct gag ttc gag ggc gga cct agc gtg ttc ctg ttc cct cct	720
Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
225 230 235 240	
aag cct aag gac acc ctg atg atc tcc cgg acc cct gag gtg acc tgt	768
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
245 250 255	
gtg gtg gtg gac gtg tcc cag gag gac cct gag gtc cag ttc aac tgg	816
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp	
260 265 270	
tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag cct cgg gag	864
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
275 280 285	
gag cag ttc aat tcc acc tac cgg gtg gtg tct gtg ctg acc gtg ctg	912
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
290 295 300	
cac cag gac tgg ctg aac ggc aaa gaa tac aag tgt aag gtc tcc aac	960
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
305 310 315 320	
aag ggc ctg ccc tcc tcc atc gag aaa acc atc tcc aag gcc aag ggc	1008
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
325 330 335	
cag cct agg gag cct cag gtg tac acc ctg cct cct agc cag gaa gag	1056
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu	
340 345 350	
atg acc aag aac cag gtg tcc ctg acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac	1104
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
355 360 365	
cct tcc gac atc gcc gtg gag tgg gag tcc aac ggc cag cct gag aac	1152
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
370 375 380	
aac tac aag acc acc cct cct gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc	1200
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
385 390 395 400	
ctg tac tcc agg ctg acc gtg gac aag tcc cgg tgg cag gag ggc aac	1248
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn	
405 410 415	
gtc ttt tcc tgc tcc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc	1296
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
420 425 430	
cag aag tcc ctg tcc ctg tct ctg ggc tga	1326

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440

<210> 26  
<211> 441  
<212> PRT  
<213> Штучна

<220>  
<223> Синтетична конструкція  
<400> 26

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe  
50 55 60

Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Glu Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr  
100 105 110

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
145 150 155 160

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

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

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

```

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 210                               215                       220

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

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

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
                               260                       265                       270

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

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290                               295                       300

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435                               440

<210> 27
<211> 345

```

<212> ДНК  
<213> Штучна

<220>  
<223> Гуманізована послідовність

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(345)

```

<400> 27
gag gtc cag ctg cag cag tct ggg cct gag gtg gtg aag cct ggg gtc      48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Val
1          5          10          15

tca gtg aag att tcc tgc aag ggt tcc ggc tac aca ttc act gat tat      96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20          25          30

gct atg cac tgg gtg aag cag agt cct ggc aag agt ctg gag tgg att      144
Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

gga gtt att agt act aag tat ggt aag aca aac tac aac ccc agc ttt      192
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
          50          55          60

cag ggc cag gcc aca atg act gtt gac aaa tcc tcc agc aca gcc tat      240
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
          65          70          75          80

atg gag ctt gcc agc ttg aag gcc tcc gat tct gcc atc tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
          85          90          95

gca aga ggg gac gag ggt tat tcc tgg ggt caa gga acc tca gtc acc      336
Ala Arg Gly Asp Glu Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
          100          105          110

gtc tcc agc      345
Val Ser Ser
          115

```

<210> 28  
<211> 115  
<212> PRT  
<213> Штучна

<220>  
<223> Синтетична конструкція

```

<400> 28

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20          25          30

Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

```

```

          35              40              45
Gly Val Ile Ser Thr Lys Tyr Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
   50              55              60
Gln Gly Gln Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
   65              70              75              80
Met Glu Leu Ala Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
          85              90              95
Ala Arg Gly Asp Glu Gly Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
          100              105              110
Val Ser Ser
          115

```

```

<210> 29
<211> 18
<212> ДНК
<213> Mus sp.

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(18)

```

```

<400> 29
ggg gac gag ggt tat tcc
Gly Asp Glu Gly Tyr Ser
1          5

```

18

```

<210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> Mus sp.

```

```

<400> 30

```

```

Gly Asp Glu Gly Tyr Ser
1          5

```

```

<210> 31
<211> 48
<212> ДНК
<213> Mus sp.

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(48)

```

```

<400> 31
aga tct ggt cag agc ctt gtg cac agt aat acc aac acc tat ctg cat
Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His
1          5              10              15

```

48



<210> 32  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

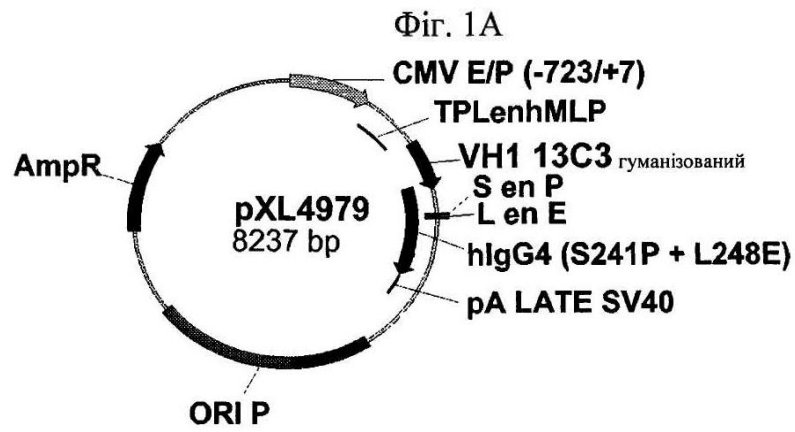
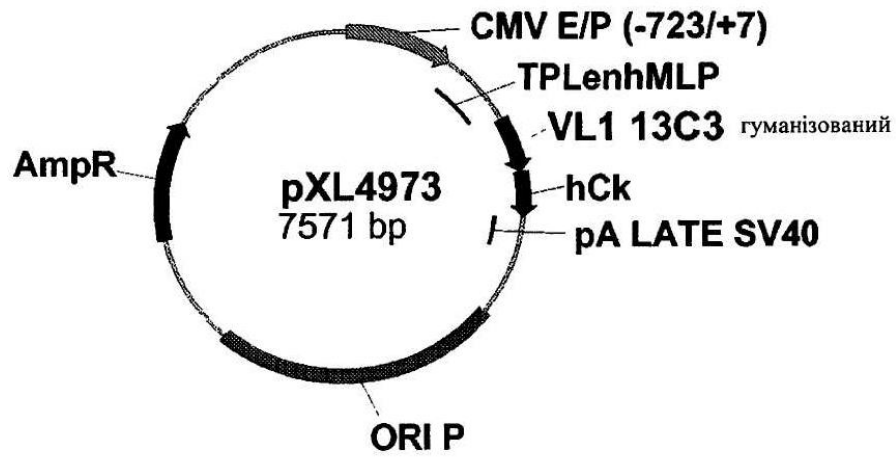
<400> 32

Arg Ser Gly Gln Ser Leu Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

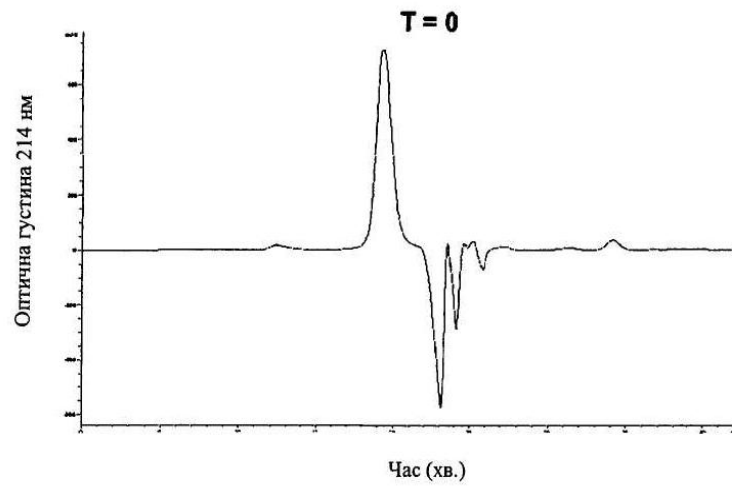
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Гуманізоване антитіло, специфічне до протофібрилярної форми пептиду A- $\beta$ , де вказане антитіло містить CDR, що мають послідовність SEQ ID NO:10, 12, 14, 16, 18 і 20, CDR, що мають послідовність SEQ ID NO:10, 12, 14, 32, 18 і 20, або CDR, що мають послідовність SEQ ID NO:10, 12, 30, 32, 18 і 20, і вказане антитіло зв'язується з пептидами A- $\beta$ , агрегованими в сенильні бляшки, але не з дифузними відкладеннями пептидів A- $\beta$ .
- 10 2. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що воно містить CDR, кодовані нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:9, 11, 13, 15, 17 і 19 або послідовностями, які відрізняються відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.
3. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що воно містить CDR, кодовані нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:9, 11, 13, 31, 17 і 19 або послідовностями, які відрізняються
- 15 відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.
4. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що воно містить CDR, кодовані нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:9, 11, 29, 31, 17 і 19 або послідовностями, які відрізняються відповідно на 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів від вказаних послідовностей.
5. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що варіабельна частина
- 20 його важкого ланцюга кодована послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:27.
6. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що варіабельна частина його важкого ланцюга кодована послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:6 і SEQ ID NO:28.
- 25 7. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що варіабельна частина його важкого ланцюга кодована послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:23.
8. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що варіабельна частина його легкого ланцюга кодована послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією
- 30 з послідовностей SEQ ID NO:8 і SEQ ID NO:24.
9. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий ланцюг, що має варіабельну частину, кодовану однією з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:27.
10. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий
- 35 ланцюг, що має варіабельну частину поліпептидної послідовності SEQ ID NO:6 і SEQ ID NO:28.
11. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить легкий ланцюг, що має варіабельну частину, кодовану однією з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:23.
12. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить легкий
- 40 ланцюг, що має варіабельну частину поліпептидної послідовності SEQ ID NO:8 і SEQ ID NO:24.
13. Антитіло за пп. 1, 2 або 5-12, яке **відрізняється** тим, що воно містить послідовність, кодовану нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:5 і 7.
14. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 2 або 5-13, яке **відрізняється** тим, що воно містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:6 і 8.
- 45 15. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-12, яке **відрізняється** тим, що воно містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:6 і 24.
16. Антитіло за будь-яким з пп. 1 або 4-12, яке **відрізняється** тим, що воно містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:28 і 24.
17. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий
- 50 ланцюг, кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO:25.

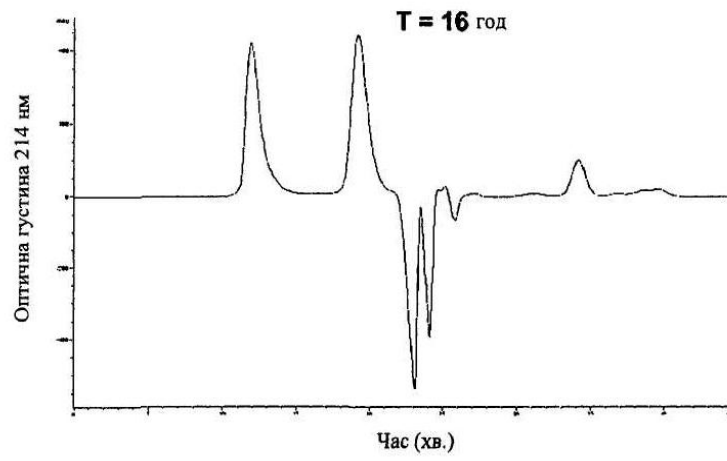
18. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий ланцюг, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з поліпептидних послідовностей SEQ ID NO:2 і SEQ ID NO:26.
19. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить легкий ланцюг, кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:3 і SEQ ID NO:21.
20. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно містить легкий ланцюг, що має щонайменше 80 % ідентичність з однією з поліпептидних послідовностей SEQ ID NO:4 і SEQ ID NO:22.
21. Антитіло за будь-якими з пп. 1, 2, 5-13 або 17-20, яке **відрізняється** тим, що воно містить послідовності, кодовані нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:1 і 3.
22. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 2, 5-13 або 17-21, яке **відрізняється** тим, що його послідовність містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:2 і 4.
23. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 3, 5-12, 15 або 17-20, яке **відрізняється** тим, що його послідовність містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:2 і 22.
24. Антитіло за будь-яким з пп. 1, 4-12 або 16-20, яке **відрізняється** тим, що його послідовність містить поліпептидні послідовності SEQ ID NO:26 і 22.
25. Антитіло за будь-якими з пп. 1, 3, 5-12, 14, 17-20, яке **відрізняється** тим, що воно містить послідовності, кодовані нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:5 і 23.
26. Антитіло за будь-якими з пп. 1, 4-12 або 16-20, яке **відрізняється** тим, що воно містить послідовності, кодовані нуклеотидними послідовностями SEQ ID NO:27 і 23.
27. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що воно спричиняє зменшення амілоїдних бляшок.
28. Антитіло за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що його спорідненість до протофібрилярної форми пептиду A- $\beta$  щонайменше в 100 разів вища його спорідненості до інших форм цього пептиду.
29. Гуманізоване антитіло, специфічне до протофібрилярної форми пептиду A- $\beta$ , яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий ланцюг, що має варіабельну частину поліпептидної послідовності SEQ ID NO:6, і легкий ланцюг, що має варіабельну частину поліпептидної послідовності SEQ ID NO:8.
30. Антитіло за п. 29, яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий ланцюг, який містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO:2, і легкий ланцюг, який містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO:4.
31. Антитіло за п. 30, яке **відрізняється** тим, що воно містить важкий ланцюг, який складається з поліпептидної послідовності SEQ ID NO:2, і легкий ланцюг, який складається з поліпептидної послідовності SEQ ID NO:4.
32. Застосування антитіл за будь-яким з попередніх пунктів в лікуванні захворювань, пов'язаних з нейродегенеративними порушеннями.
33. Застосування антитіла за будь-яким з попередніх пунктів в лікуванні хвороби Альцгеймера.
34. Фармацевтична композиція, що містить антитіла за будь-яким з пп. 1-31 і ексципієнти.
35. Спосіб лікування хвороби Альцгеймера, який **відрізняється** тим, що він включає введення пацієнту антитіл за будь-яким з пп. 1-31.
36. Клітина, що продукує антитіла за будь-яким з пп. 1-31.
37. Спосіб отримання антитіл за будь-яким з пп. 1-31, який **відрізняється** тим, що включає культивування клітин за п. 36.
38. Лікарський засіб, що містить антитіла за будь-яким з пп. 1-31.
39. Полінуклеотид, придатний для експресування важкого ланцюга і/або легкого ланцюга антитіла за п. 1, де вказаний полінуклеотид кодує поліпептид, який має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 22, 24, 26 або 28.
40. Полінуклеотид, придатний для експресування важкого ланцюга і/або легкого ланцюга антитіла за п. 1, який **відрізняється** тим, що він містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичність з однією з послідовностей SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 21, 23, 25 або 27.
41. Рекombінантний вектор, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 39 або 40.
42. Клітина-хазяїн, яка містить вектор за п. 41.



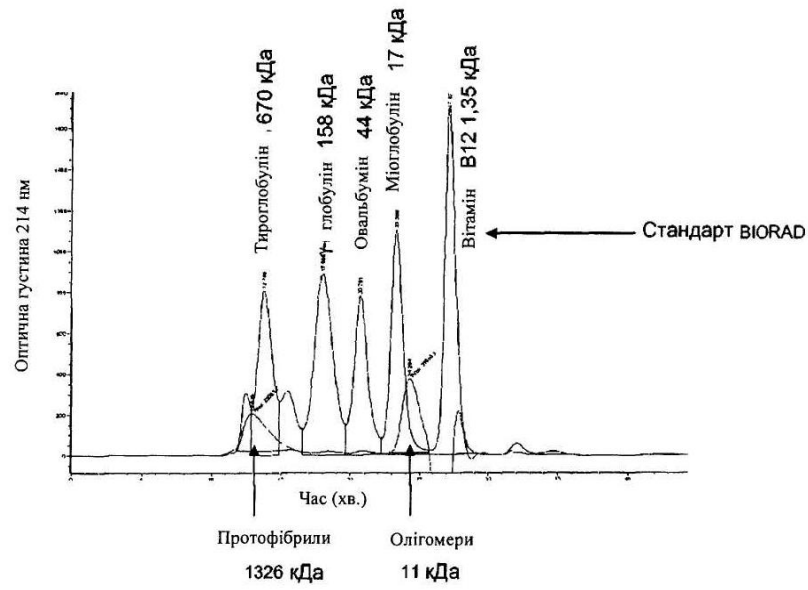
Фіг. 1B



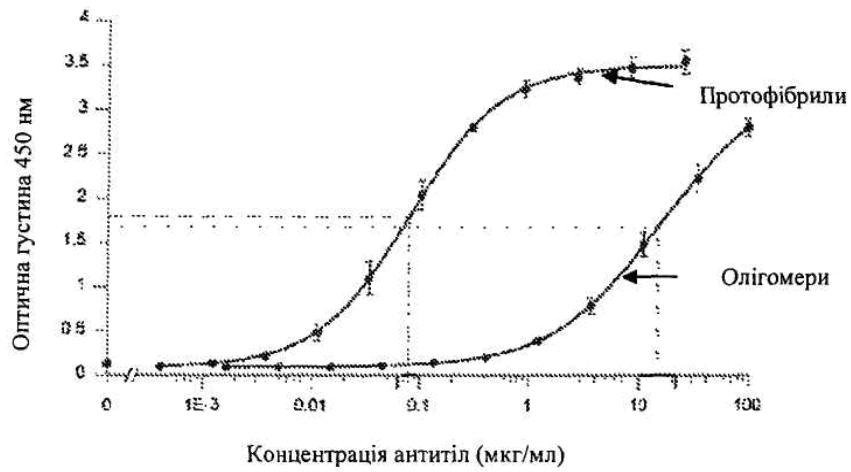
Фіг. 2А



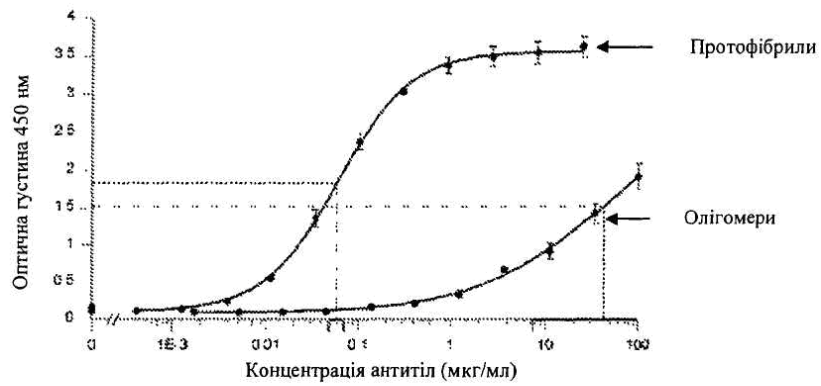
Фіг. 2В



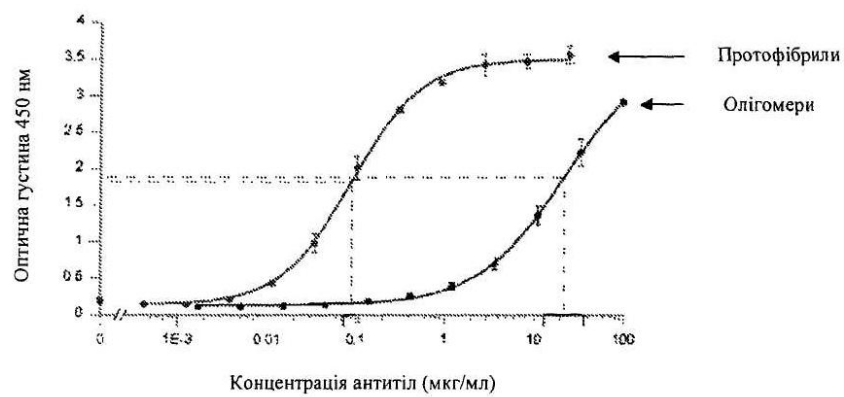
Фіг. 3



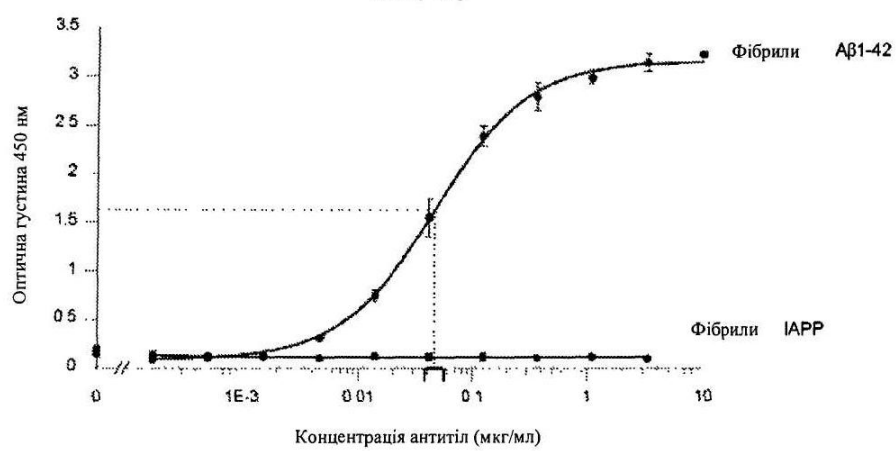
Фіг. 4А



Фіг. 4В



Фіг. 4С



Фіг. 5

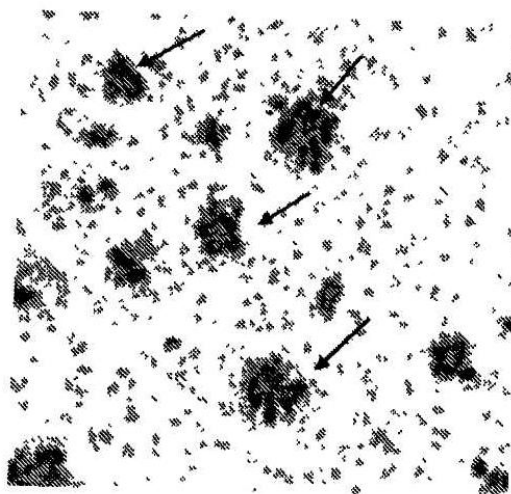


Fig. 6A

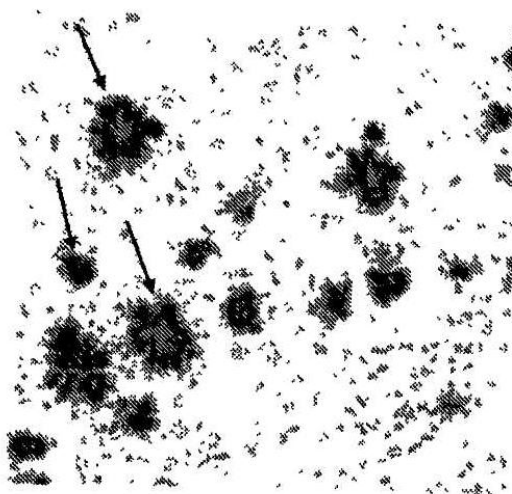


Fig. 6B

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601