



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107600

(13) C2

(51) МПК

C07K 16/18 (2006.01)

G01N 33/577 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2013 01508	(73)	Власник(и):	ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)
(22)	Дата подання заявки:	09.08.2011	(74)	Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.01.2015	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006036291 A2, 06.04.2006 US 2010021478 A1, 28.01.2010 OLIVER WIRTHS ET AL: "Pyroglutamate Abeta pathology in APP/PS1KI mice, sporadic and familial Alzheimer's disease cases", JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION ; BASIC NEUROSCIENCES, GENETICS AND IMMUNOLOGY, PARKINSON'S DISEASE AND ALLIED CONDITIONS, ALZHEIMER'S DISEASE AND ADOLESCENT PSYCHIATRY RELATED DISORDERS, BIOLOGICAL PSYCHIATRY, BIOLOGICAL CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIAT, vol. 117, no. 1, 13 October 2009, pages 85-96 BRODY DAVID L ET AL: "Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders.", ANNUAL REVIEW OF NEUROSCIENCE 2008 LNKD- PUBMED:18352830, vol. 31, 2008, pages 175-193 RACKE MARGARET M ET AL: "Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta.", THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE 19 JAN 2005 LNKD- PUBMED:15659599, vol. 25, no. 3, 19 January 2005 (2005-01-19), pages 629-636
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/373,026			
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.08.2010			
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US			
(41)	Публікація відомостей про заявку:	25.04.2013, Бюл.№ 8			
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	26.01.2015, Бюл.№ 2			
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/046994, 09.08.2011			
(72)	Винахідник(и):	Лу Цзіжон (US), Тань Їнь (US), Дематтос Рональд Бредлі (US)			

(54) АНТИТІЛО ПРОТИ N3pGlu БЕТА-АМІЛОЇДНОГО ПЕПТИДУ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до антитіл проти N3pGlu A β або їх антигензв'язувальних фрагментів та до застосування вказаних антитіл проти N3pGlu A β або їх антигензв'язувальних фрагментів для лікування хвороби Альцгеймера.

UA 107600 C2

Цей винахід стосується антитіл, які селективно зв'язують N3pGlu бета-амілоїдний пептид і які застосовують при лікуванні захворювань, пов'язаних з бета-амілоїдним пептидом (Аβ, який також називають бета-амілоїдом).

Аβ пептид у циркулюючій формі складається з 38-43 амінокислот (переважно, з 38, 40 або 42 амінокислот) і є результатом розщеплення білка-попередника, попередника бета-амілоїду (APP). Перетворення Аβ з розчинних форм на нерозчинні форми, що мають високий вміст β-складок, і відкладення цих нерозчинних форм у вигляді нейритних та цереброваскулярних бляшок у головному мозку пов'язується з рядом станів та захворювань, у тому числі з хворобою Альцгеймера (AD), синдромом Дауна та церебральною амілоїдною ангіопатією (CAA).

Вказані відкладення, що знаходяться у бляшках, складаються головним чином з однорідної суміші Аβ пептидів. N3pGlu Аβ, який також позначають як N3pE або Аβ_{p3-42}, являє собою скорочену форму Аβ пептиду, що знаходиться лише у бляшках. N3pGlu Аβ бракує перших двох амінокислотних залишків на N-кінці Аβ, і до його складу входить піроглутамат, що є похідною глутамінової кислоти у третьому положенні амінокислотної послідовності. Незважаючи на те, що N3pGlu Аβ пептид являє собою другорядну складову відкладеного Аβ у головному мозку, результати досліджень показали, що N3pGlu Аβ пептид має агресивні агрегаційні властивості і накопичується на ранніх стадіях утворення відкладень.

Незважаючи на те, що поліклональні та моноклональні антитіла, мішенню для яких є N3pGlu Аβ пептид, були описані раніше (патент США № 7,122,374 та WO2010/009987), все ще існує потреба у високоспоріднених моноклональних антитілах проти N3pGlu Аβ для взаємодії з мішенню *in vivo* (тобто зв'язування бляшок) і зниження рівня бляшок, що є результатом цієї взаємодії. Крім того, приймаючи до уваги те, що результатом застосування амінокінцевих та карбоксикінцевих антитіл проти Аβ є збільшення кількості мікрокровотеч, пов'язаних з церебральною амілоїдною ангіопатією (CAA), існує потреба у антитілах проти N3pGlu Аβ, які не спричиняють збільшення кількості мікрокровотеч, незважаючи навіть на те, що наслідком тривалого лікування є значне зменшення відкладених бляшок.

Антитіла, охоплені обсягом цього винаходу, являють собою терапевтично придатні антагоністи N3pGlu Аβ пептиду, що мають ряд бажаних властивостей. Антитіла за цим винаходом зв'язують людський N3pGlu Аβ пептид з високою спорідненістю і демонструють *in vivo* дозозалежне зниження кількості бляшок без підвищення кількості мікрокровотеч, пов'язаних з церебральною амілоїдною ангіопатією (CAA).

Цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C є меншим ніж 1×10^{-9} М. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C є меншим ніж 9×10^{-10} М. За іншим варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C є меншим ніж 7×10^{-10} М. За іншим варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C знаходиться у межах від 9×10^{-10} М до 1×10^{-10} М. За іншим варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C знаходиться у межах від 9×10^{-10} М до 1×10^{-10} М.

Цим винаходом також запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C є меншим ніж 1×10^{-9} М, або меншим ніж 9×10^{-10} М, або меншим ніж 7×10^{-10} М, або знаходиться у межах від 9×10^{-10} М до 1×10^{-10} М і яке зменшує рівень бляшок *in vivo*. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, значення K_d якого у відношенні до людського N3pGlu Аβ пептиду при температурі 25 °C є меншим ніж 1×10^{-9} М, або меншим ніж 9×10^{-10} М, або меншим ніж 7×10^{-10} М, або знаходиться у межах від 9×10^{-10} М до 1×10^{-10} М і яке зменшує рівень бляшок *in vivo* без підвищення кількості мікрокровотеч, пов'язаних з церебральною амілоїдною ангіопатією (CAA).

Цим винаходом також запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Аβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR та HCVR, де LCDR1 являє собою

послідовність KXS₁X₂SLLYSRX₃KTYLN (послідовність SEQ ID NO:51), LCDR2 являє собою послідовність AVSKUQS (послідовність SEQ ID NO:52), LCDR3 являє собою послідовність VQGTHYPFT (послідовність SEQ ID NO:5) і HCDR1 являє собою послідовність GYX₅FTX₆YYIN (послідовність SEQ ID NO:53), HCDR2 являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (послідовність SEQ ID NO:8) і HCDR3 являє собою послідовність EGX₇TVY (послідовність SEQ ID NO:54), де X₁ - S або T; X₂-Q або R, X₃-G або S, X₄-D або G, X₅-D або T, X₆ - R або D і X₇ - I, T, E або V.

Цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюгу (LCVR) і варіабельну ділянку важкого ланцюгу (HCVR), де згадана LCVR містить поліпептиди LCDR1, LCDR2, LCDR3, а HCVR містить поліпептиди HCDR1, HCDR2, HCDR3, які вибрані з групи, яку складають:

а) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLYSRGKTYLN (послідовність SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (послідовність SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (послідовність SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYDFTRYIN (послідовність SEQ ID NO:6), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (послідовність SEQ ID NO:8) і HCDR3, що являє собою послідовність EGITVY (послідовність SEQ ID NO:9);

б) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLYSRGKTYLN (послідовність SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (послідовність SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (послідовність SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTYYIN (послідовність SEQ ID NO:7), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (послідовність SEQ ID NO:8) і HCDR3, що являє собою послідовність EGTTVY (послідовність SEQ ID NO:10);

с) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLYSRGKTYLN (послідовність SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (послідовність SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (послідовність SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTDYYIN (послідовність SEQ ID NO:40), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (послідовність SEQ ID NO:8) і HCDR3, що являє собою послідовність EGETVY (послідовність SEQ ID NO:41);

д) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLYSRGKTYLN (послідовність SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLGS (послідовність SEQ ID NO:35), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (послідовність SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTYYIN (послідовність SEQ ID NO:7), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (послідовність SEQ ID NO:8) і HCDR3, що являє собою послідовність EGTTVY (послідовність SEQ ID NO:10); та

е) LCDR1, що являє собою послідовність KSTRSLLYSRSKTYLN (послідовність SEQ ID NO:45), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (послідовність SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (послідовність SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTDYYIN (послідовність SEQ ID NO:40), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (послідовність SEQ ID NO:8) і HCDR3, що являє собою послідовність EGVTVY (послідовність SEQ ID NO:46).

За одним з варіантів здійснення цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR та HCVR, де LCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:3, LCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:4, LCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:5, HCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:6, HCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:8 і HCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:9. За одним з варіантів здійснення цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR та HCVR, де LCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:3, LCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:4, LCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:7, HCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:8 і HCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:10. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR та HCVR, де LCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:3, LCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:4, LCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:5, HCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:40, HCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:8 і HCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:41. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить

LCVR та HCVR, де LCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:3, LCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:35, LCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:5, HCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:7, HCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:8 і HCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:10. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR та HCVR, де LCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:45, LCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:4, LCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:5, HCDR1 являє собою послідовність SEQ ID NO:40, HCDR2 являє собою послідовність SEQ ID NO:8 і HCDR3 являє собою послідовність SEQ ID NO:46.

За іншим варіантом здійснення цим винаходом запропоноване людське генно-інженерне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюгу (LCVR) і варіабельну ділянку важкого ланцюгу (HCVR), де згадані LCVR і HCVR являють собою поліпептиди, вибрані з групи, яку складають:

- a) LCVR послідовності SEQ ID NO:11 і HCVR послідовності SEQ ID NO:12;
- b) LCVR послідовності SEQ ID NO:11 і HCVR послідовності SEQ ID NO:13;
- c) LCVR послідовності SEQ ID NO:11 і HCVR послідовності SEQ ID NO:42;
- d) LCVR послідовності SEQ ID NO:36 і HCVR послідовності SEQ ID NO:37; та
- e) LCVR послідовності SEQ ID NO:47 і HCVR послідовності SEQ ID NO:48.

За одним з варіантів здійснення цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR послідовності SEQ ID NO:11 та HCVR послідовності SEQ ID NO:12. За одним з варіантів здійснення цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR послідовності SEQ ID NO:11 та HCVR послідовності SEQ ID NO:13. За одним з варіантів здійснення, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR послідовності SEQ ID NO:11 та HCVR послідовності SEQ ID NO:42. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR послідовності SEQ ID NO:36 та HCVR послідовності SEQ ID NO:37. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LCVR послідовності SEQ ID NO:47 та HCVR послідовності SEQ ID NO:48.

Цим винаходом також запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ, що містить легкий ланцюг (LC) і важкий ланцюг (HC), де згадані поліпептиди LC і HC вибрані з групи, яку складають:

- a) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:15;
- b) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:16;
- c) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:44;
- d) LC послідовності SEQ ID NO:38 і HC послідовності SEQ ID NO:39; та
- e) LC послідовності SEQ ID NO:49 і HC послідовності SEQ ID NO:50.

За одним з варіантів здійснення цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:15. За одним з варіантів здійснення цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:16. За одним з варіантів здійснення, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:44. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LC послідовності SEQ ID NO:38 і HC послідовності SEQ ID NO:39. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить LC послідовності SEQ ID NO:49 і HC послідовності SEQ ID NO:50.

За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадане моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен LC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:14 і кожен HC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:15.

За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадане моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен LC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:14 і кожен HC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:15. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадане моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен LC являє собою поліпептид

послідовності SEQ ID NO:14 і кожен HC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:16. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадане моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен LC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:14 і кожен HC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:44.

5 За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадане моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен LC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:38 і кожен HC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:39. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадане моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен LC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:49 і кожен HC являє собою поліпептид послідовності SEQ ID NO:50.

10 Цим винаходом запропонована також фармацевтична композиція, що містить моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ за цим винаходом або його антигензв'язувальний фрагмент. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадана фармацевтична композиція містить моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ за цим винаходом або його антигензв'язувальний фрагмент і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину. За іншим варіантом здійснення, якому віддають перевагу, згадана фармацевтична композиція також містить один або декілька терапевтичних інгредієнтів.

За одним з аспектів цим винаходом запропонований спосіб лікування стану, пов'язаного з активністю Aβ пептиду, що включає введення пацієнту-людині, який цього потребує, моноклонального антитіла проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувального фрагменту за цим винаходом.

20 За іншим аспектом цим винаходом запропонований спосіб лікування стану, який вибирають з групи, яку складають клінічна або передклінічна форма хвороби Альцгеймера, продромальна стадія хвороби Альцгеймера, синдром Дауна та клінічна або передклінічна форма церебральної амілоїдної ангіопатії (CAA), і згаданий спосіб включає введення людині, яка цього потребує, моноклонального антитіла проти N3pGlu Aβ за цим винаходом або його антигензв'язувального фрагменту. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропонований спосіб лікування хвороби Альцгеймера.

25 За ще одним аспектом цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент для застосування у терапії. За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент для застосування при лікуванні стану, який вибирають з-посеред клінічної або передклінічної форми хвороби Альцгеймера, продромальної стадії хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна та клінічної або передклінічної форми церебральної амілоїдної ангіопатії (CAA). За варіантом здійснення, якому віддають більшу перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент для застосування при лікуванні хвороби Альцгеймера. За іншим варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент для застосування з метою запобігання стану, який вибирають з-посеред клінічної або передклінічної форми хвороби Альцгеймера, продромальної стадії хвороби Альцгеймера, клінічної або передклінічної форми церебральної амілоїдної ангіопатії (CAA). За варіантом здійснення, якому віддають більшу перевагу, цим винаходом запропоноване моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент для застосування з метою запобігання хвороби Альцгеймера.

30 За ще одним аспектом цим винаходом запропоноване застосування моноклонального антитіла проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувального фрагменту для виготовлення лікарського засобу для лікування стану, вибраного з групи, яку складають клінічна або передклінічна форма хвороби Альцгеймера, продромальна стадія хвороби Альцгеймера, синдром Дауна та клінічна або передклінічна форма церебральної амілоїдної ангіопатії (CAA). За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, цим винаходом запропоноване застосування моноклонального антитіла проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувального фрагменту для виготовлення лікарського засобу для лікування хвороби Альцгеймера.

35 Непроцесоване антитіло представляє собою молекулу імуноглобуліну, що містить 2 важкі (H) ланцюги і 2 легкі (L) ланцюги, взаємозв'язані дисульфідними зв'язками. Амінокінцева частина кожного ланцюгу включає варіабельну ділянку, довжина якої становить приблизно 100-110 амінокислот, що відповідає головним чином за розпізнання антигену через посередництво гіперваріабельних ділянок (CDRs), що входять до її складу. Карбоксикінцева частина кожного ланцюгу представляє собою константну ділянку, що відповідає головним чином за ефекторну функцію.

CDRs перемешуються консервативними ділянками, які називають каркасними ділянками (FR). Кожна варіабельна ділянка легкого ланцюгу (LCVR) і варіабельна ділянка важкого ланцюгу (HCVR) складається з 3 CDRs та 4 FRs, які розміщуються від аміно-кінця до карбоксильного кінця таким чином: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вказані 3 CDRs легкого ланцюгу позначають таким чином: "LCDR1, LCDR2 та LCDR3", а 3 CDRs важкого ланцюгу позначають таким чином: "HCDR1, HCDR2 та HCDR3". CDRs містять більшість залишків, що забезпечують специфічні взаємодії з антигеном. Нумерація та розміщення амінокислотних залишків CDRs у межах LCVR та HCVR відповідають добре відомій номенклатурі Кебота.

Легкі ланцюги класифікуються як каппа або лямбда і відрізняються конкретною константною ділянкою, як відомо у цій галузі. Важкі ланцюги класифікуються як гамма, мю, альфа, делта або епсилон і визначають ізотип антитіла як IgG, IgM, IgA, IgD або IgE, відповідно. Антитіла IgG можуть додатково підрозділятися на підкласи, наприклад, IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Важкий ланцюг кожного типу відрізняється конкретною константною ділянкою з послідовністю, добре відомою у цій галузі.

Термін "моноклональне антитіло" (Mab), що вжитий у цьому описі, означає антитіло, яке походить або є ізольованим з однієї копії або клону, у тому числі, наприклад, будь-якого еукаріотного, прокаріотного або фагового клону, а не спосіб його одержання. Моноклональні антитіла (Mab) за цим винаходом, за варіантом, якому віддають перевагу, існують у однорідній або у по суті однорідній популяції. Повні моноклональні антитіла (Mab) містять 2 важкі ланцюги і 2 легкі ланцюги. Словосполучення "антигензв'язувальні фрагменти" означає, наприклад, Fab-фрагменти, Fab'-фрагменти, P(ab')₂-фрагменти та одноланцюгові Fv-фрагменти. Моноклональні антитіла за цим винаходом та їхні антигензв'язувальні фрагменти можна одержати, наприклад, за методами рекомбінантних ДНК, методами фагового дисплею, синтетичними методами, наприклад, CDR-пересадженням, або комбінаціями таких або інших методів, відомих у цій галузі. Наприклад, миші можуть бути імунізовані людським антитілом проти N3pGlu Aβ або його фрагментами, антитіла, які будуть одержані, можуть бути виділені і очищені, і визначення того, чи мають вони зв'язувальні та функціональні властивості такі самі або подібні до сполук, що посідають властивості антитіл за цим винаходом, може бути здійснено за методами, розкритими по суті у наведених нижче Прикладах. Антигензв'язувальні фрагменти також можна одержати традиційними способами. Способи одержання та очищення антитіл і антигензв'язувальних фрагментів є добре відомими у цій галузі і можуть бути знайдені, наприклад, у Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, chapters 5-8 та 15, ISBN 0-87969-314-2.

Словосполучення "людські генно-інженерні антитіла" означає моноклональні антитіла, що мають зв'язувальні та функціональні властивості за цим винаходом, і що мають каркасні ділянки, які є по суті людськими або повністю людськими, довкола гіперваріабельних ділянок, що походять з нелюдського антитіла. Словосполучення "антигензв'язувальні фрагменти" таких людських генно-інженерних антитіл охоплює, наприклад, Fab-фрагменти, Fab'-фрагменти, P(ab')₂-фрагменти та одноланцюгові Fv-фрагменти. Словосполучення "каркасна ділянка" або "каркасна послідовність" означає будь-яку з каркасних ділянок 1-4. До людських генно-інженерних антитіл та їх антигензв'язувальних фрагментів, які охоплені цим винаходом, належать молекули, де будь-яка одна або декілька з каркасних ділянок 1-4 є по суті або повністю людськими, тобто де є присутньою будь-яка з можливих комбінацій окремих по суті або повністю людських каркасних ділянок 1-4. Наприклад, сюди входять молекули, у яких каркасна ділянка 1 і каркасна ділянка 2, каркасна ділянка 1 і каркасна ділянка 3, каркасна ділянка 1, каркасна ділянка 2 і каркасна ділянка 3 тощо, є по суті або повністю людськими. По суті людськими каркасними ділянками є каркасні ділянки, послідовність яких є щонайменше на приблизно 80 % ідентичною до відомої людської зародкової каркасної послідовності. За варіантом, якому віддають перевагу, по суті людські каркасні ділянки мають послідовність, що є щонайменше на приблизно 85 %, на приблизно 90 %, на приблизно 95 % або на приблизно 99 % ідентичною до відомої людської зародкової каркасної послідовності.

Повністю людськими каркасними ділянками є каркасні ділянки, послідовність яких є ідентичною до відомої людської зародкової каркасної послідовності. Людські каркасні зародкові послідовності можна одержати від ImMunoGeneTics (IMGT) через веб-сайт <http://imgt.cines.fr> або з *The Immunoglobulin FactsBook* by Marie-Paule Lefranc and Gerard Lefranc, Academic Press, 2001, ISBN 012441351. Наприклад, зародкові каркасні ділянки легкого ланцюгу можуть бути обрані з групи, яку складають: All, A17, A18, A19, A20, A27, A30, LI, L11, L12, L2, L5, L15, L6, L8, O12, O2 та O8, а зародкові каркасні ділянки важкого ланцюгу можуть бути обрані з групи, яку складають: VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-20, VH3-72, VH1-46, VH3-9, VH3-66, VH3-74, VH4-31, VH1-18, VH1-69, VI-13-7, VH3-11, VH3-15, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-48, VH4-39, VH4-59 та VH5-51.

Людські генно-інженерні антитіла, які так само, як антитіла, розкриті у цьому описі, демонструють подібні функціональні властивості, що відповідають цьому винаходу, можна одержати за допомогою декількох різних способів. Конкретні антитіла, розкриті у цьому описі, можуть бути застосовані як матриці або вихідні антитіла для одержання додаткових антитіл. За[^]

5 одним з варіантів підходу гіперваріабельні ділянки вихідного антитіла переносяться на людську каркасну ділянку, що має високий рівень ідентичності послідовності з послідовністю каркасної ділянки вихідного антитіла. Послідовність нової каркасної ділянки буде загалом щонайменше на приблизно 80 %, щонайменше на приблизно 85 %, щонайменше на приблизно 90 %, щонайменше на приблизно 95 % або щонайменше на приблизно 99 % ідентичною до

10 послідовності відповідної каркасної ділянки вихідного антитіла. Результатом цього перенесення може бути зменшення зв'язувальної спорідненості, порівняно зі зв'язувальною спорідненістю вихідного антитіла. У такому випадку, згадана каркасна ділянка може бути піддана зворотній мутації до вихідної каркасної ділянки у певних положеннях, виходячи із специфічних критеріїв, розкритих Queen et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:2869. Додаткові посилання з описом методів, придатних для одержання гуманізованих мишачих антитіл, охоплюють патенти США №№ 4,816,397; 5,225,539 та 5,693,761; комп'ютерні програми ABMOD та ENCAD, як описано у Levitt (1983) J. Mol. Biol. 168:595-620; та метод Winter та співробітників (Jones et al. (1986) Nature 321:522-525; Riechmann et al. (1988) Nature 332:323-327; та Verhoeven et al. (1988) Science 239:1534-1536.

20 Ідентифікація залишків для розгляду можливості зворотної мутації може здійснюватись таким чином:

У випадку, коли амінокислота належить до наведеної нижче категорії, каркасну амінокислоту людської зародкової послідовності, що застосовується ("каркас-акцептор"), замінюють на каркасну амінокислоту з каркаса вихідного антитіла ("каркас-донор"):

25 (а) амінокислота на людській каркасній ділянці каркаса-акцептора є незвичайною для людських каркасів у цьому положенні, у той час як відповідна амінокислота імуноглобуліна-донора є типовою для людських каркасів у цьому положенні;

(b) положення амінокислоти є безпосередньо прилеглим до однієї з CDRs; або

30 c) будь-який атом бічного ланцюгу каркасної амінокислоти знаходиться на відстані приблизно 5-6 Å (міжцентрова відстань) від будь-якого атому амінокислоти CDR у тривимірній моделі імуноглобуліну.

У разі, коли кожна з амінокислот людської каркасної ділянки каркаса-акцептора та відповідна амінокислота у каркасі-донорі є загалом незвичайною для людських каркасів у цьому положенні, така амінокислота може бути заміненою на амінокислоту, типову для людських каркасів у цьому положенні. Цей критерій зворотної мутації надає можливість відновлення активності вихідного антитіла.

Інший підхід до одержання людських генно-інженерних антитіл, які демонструють функціональні властивості, подібні до антитіл, розкритих у цьому описі, залучає неспецифічну мутацію амінокислот у межах перенесених CDRs без зміни каркаса і відбір молекул, що

40 одержують, за зв'язувальною спорідненістю та іншими функціональними властивостями, які є такими самими або кращими ніж відповідні властивості вихідних антитіл. До кожного амінокислотного положення у межах кожної CDR також можуть вводиться одиночні мутації з подальшим визначенням впливу таких мутацій на зв'язувальну спорідненість та інші функціональні властивості. Одиночні мутації, що забезпечують одержання поліпшених

45 властивостей, можуть комбінуватись для визначення їх впливів у комбінації однієї з іншою.

Крім того, можливою є комбінація обох вищезгаданих підходів. Після перенесення CDR, специфічні каркасні ділянки можуть піддаватись зворотній мутації на додаток до здійснення амінокислотних замін у CDRs. Ця методика описана у роботі Wu, et al, (1999) J. Mol. Biol. 294:151-162.

50 Із застосуванням ідей цього винаходу фахівець у цій галузі може за допомогою звичайних методів, наприклад, сайтспрямованого мутагенезу, здійснити заміну амінокислот у межах розкритої у цьому описі гіперваріабельної ділянки та каркасних послідовностей, і тим самим одержати додаткові амінокислотні послідовності варіабельної ділянки, що є похідними послідовностей, запропонованих цим винаходом. До конкретного сайту, на якому здійснюється

55 заміна, легко можуть вводиться усі альтернативні амінокислоти. Методи, розкриті у цьому описі, можуть потім бути застосовані для перевірки цих додаткових амінокислотних послідовностей варіабельної ділянки для ідентифікації послідовностей, що мають вказані *in vivo* функції. Подібним чином можуть бути ідентифіковані додаткові послідовності, придатні для одержання людських генно-інженерних антитіл та їх антигензв'язувальних фрагментів за цим винаходом.

60 За варіантом, якому віддають перевагу, амінокислотна заміна у межах каркасів обмежується

одним, двома або трьома положеннями у межах будь-якої однієї або декількох з 4 каркасних ділянок легкого ланцюгу та/або важкого ланцюгу, розкритих у цьому описі. За варіантом, якому віддають перевагу, амінокислотна заміна у межах CDRs обмежується одним, двома або трьома положеннями у межах будь-якої однієї або декількох з 3 CDRs легкого ланцюгу та/або важкого ланцюгу. Можливими також є комбінації різних описаних вище змін у межах цих каркасних ділянок та CDRs.

Термін "лікування" (або "лікувати") означає процеси, що спричиняють уповільнення, переривання, зупинки, контролювання, припинення, зменшення або звертання розвитку або тяжкості існуючого симптому, розладу, стану або захворювання, але не обов'язково спричиняють повну ліквідацію усіх симптомів, станів або розладів, пов'язаних із захворюванням, які асоціюють з антитілом проти N3pGlu Aβ.

Антитіла за цим винаходом можуть бути застосовані як лікарські засоби у медицині та вводиться різноманітними шляхами. За варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, такі композиції є призначеними для парентерального введення. Такі фармацевтичні композиції можуть бути одержані за методами, добре відомими у цій галузі (Дивись, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (1995), A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.), і містити антитіло, розкрите у цьому описі, або його антигензв'язувальний фрагмент та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

Результати наведених нижче випробувань демонструють, що моноклональні антитіла та їх антигензв'язувальні фрагменти за цим винаходом є придатними для лікування стану, пов'язаного з активністю Aβ пептиду, такого як хвороба Альцгеймера, синдром Дауна та САА.

Приклад 1: Продуктування антитіл

Початкове одержання антитіл: Трансгенних мишей лінії FVB імунізують скороченим на N-кінці модифікованим піроглутаматом людським бета-амілоїдним пептидом 3-42 (N3pGlu), попередньо обробленим при температурі 37 °C впродовж ночі для утворення агрегату. Клітини мишачої селезінки збирають, і Aβ1-40-реактивні В-клітини вичерпують за допомогою MACS (магнітно-активоване клітинне сортування). Залишкові клітини сортують для зв'язування з агрегованим N3pGlu Aβ пептидом. РНК виділяють з відібраних В-клітин, і перетворюють на кДНК за допомогою оліго-dT. Варіабельні ділянки важкого і легкого ланцюгів антитіла одержують за допомогою ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) із застосуванням праймерів із сигнальною послідовністю антитіла і клонують у фаговому векторі шляхом мутагенезу за методом Кункеля з одержанням бібліотеки Fab. Згадану бібліотеку Fab піддають скринінгу на зв'язування з агрегованим N3pGlu пептидом за допомогою односточкового імуноферментного твердофазного аналізу (SPE) з подальшим зворотним скринінгом проти Aβ1-40. Характеристики позитивних клонів визначають шляхом секвенування ДНК, експресії fab, зв'язування з N3pGlu Aβ пептидом і визначення відсутності зв'язування з розчинним Aβ1-40 або Aβ1-42 пептидом.

Створюють бібліотеки одноамінокислотних мутантів з подальшим скринінгом засобами SPE на зв'язування з агрегованим N3pGlu Aβ, але не з Aβ1-42 пептидом. Необхідні мутації об'єднують у комбінаторні бібліотеки. Оптимізовані за спорідненістю комбінаторні варіанти відбирають і перетворюють на мишачий IgG1 для визначення спорідненості за допомогою BIACORE® та зв'язування Aβ бляшок засобами імуногістохімії. З ідентифікованого клону mAb білок одержують у формі обох мишачих ізотипів IgG1 (ніЕ8) та IgG2a (mЕ8с) для проведення досліджень ефективності in vivo. mЕ8 не зв'язується ні з мишачою послідовністю N3pGlu Aβ (трЕ3-16), ні з людським Aβ1-42.

Для початкової гуманізації застосовують каркаси людської зародкової лінії VH1-69/JH6 та Vk-A18/JK2. CDRs антитіла mЕ8 (з чотирма мутаціями спорідненості) пересаджують на людські каркаси з одержанням антитіла hЕ8-С6. Подальшу оптимізацію спорідненості здійснюють на каркасі hЕ8-С6, і необхідні мутації об'єднують з одержанням високоспоріднених гуманізованих варіантів R5, R17, R24 та 2420.

Другий цикл оптимізації для поліпшення розробки лікарського засобу: Два гуманізовані варіанти, hЕ8-С6 і R17, вибирають як каркас для другого циклу оптимізації з метою збільшення часу половини життя антитіла у кров'яному руслі шляхом зменшення неспецифічного зв'язування з клітинами та підвищення спорідненості антитіла до розчинного N3pGlu Aβ пептиду. Синтезують біотинілований розчинний пептид, який складають 14 N-кінцевих амінокислот N3pGlu Aβ (pЕ3-16В), і оцінюють його як еквівалент N3pGlu Aβ пептиду стосовно зв'язування антитіла mЕ8. Розробляють дослідження з підняттям високопродуктивного фільтру із застосуванням pЕ3-16В, яке використовують в усіх подальших скринінгах бібліотек. Усі влучення під час скринінгу з підняттям фільтру підтверджують шляхом зв'язування з агрегованим N3pGlu Aβ.

Бібліотеки варіантів hE8-C6 піддають повторному скринінгу із застосуванням дослідження з підняттям фільтру з ідентифікуванням необхідних мутацій. Субпопуляцію цих мутацій застосовують для створення комбінаторної бібліотеки. За допомогою цього підходу вибирають чотири комбінаторні варіанти (Coll-E10, Coll-G2, Coll-G8 та Coll-E2).

Для створення структурних моделей варіабельних ділянок hE8-C6, R17, R24 та інших варіантів вдаються до комп'ютерного моделювання. Шляхом дослідження структурних моделей ідентифікують позитивні заряди, введені для оптимізації спорідненості, які утворюють кластери в активних центрах антитіла, що є потенційною причиною неспецифічного зв'язування антитіл з клітинами. На підставі результатів моделювання декілька позицій вибирають для введення змін з метою зрівноважування поверхневого електростатичного потенціалу. Комбінаторну бібліотеку синтезують шляхом об'єднання певних необхідних мутацій, визначених шляхом скринінгу бібліотек, і змін, визначених завдяки структурному моделюванню. За результатами цієї роботи три варіанти (R17m-B4, R17m-A12 та R17m-B12) вибрані для подальшого дослідження.

Дослідження структурних моделей також виявляє стеричне зіткнення між залишком Y36 каркаса легкого ланцюгу і залишками CDR3 важкого ланцюгу. До легкого ланцюгу hE8-C6 вводять мутацію Y36L з одержанням варіанту hE8L. Встановлено, що лише ця зміна каркаса справляє значний вплив як на підвищення спорідненості антитіла, так і на зменшення неспецифічного зв'язування клітин.

Іншою дослідницькою роботою було випробування можливостей гуманізації різних людських каркасів. CDRs антитіла mE8 пересаджували на каркаси VH5-51/VK02 та VH3-23/VKA2. Встановили, що гуманізований Fab з VH5-51/VK02 (hE8-51O2) виявився еквівалентним, якщо не кращим, за hE8-C6 при зв'язуванні N3pGlu Aβ. Шляхом введення до hE8-51O2 додаткових відповідних прийнятних мутацій одержали комбіновані варіанти CI-A1, CI-B6, CI-C7 та CI-B8.

Після проведення *in vitro* усіх досліджень, у тому числі ELISA (імуноферментного твердофазного аналізу) та BIACORE®, на специфічність та спорідненість антитіл, на неспецифічне зв'язування клітин та імуногістохімічне забарвлення відібрали п'ять варіантів mAbs, B12L, CI-C7, hE8L, R17L та R17.

Антитіла можна одержати і очистити по суті наведеним нижче способом. Відповідні клітини-хазяї, наприклад, HEK 293 EBNA або CHO, тимчасово або стабільно трансфектують експресійною системою для секретування антитіл із застосуванням оптимального попередньо визначеного відношення векторів HC:LC або одновекторної системи, що кодує як HC, наприклад, послідовність SEQ ID NO:56 і послідовність SEQ ID NO:43, так і LC, наприклад, послідовність SEQ ID NO:55. Просвітлене середовище, до якого секретують антитіло, очищають за допомогою будь-якої з багатьох загальнозастосовуваних методик. Наприклад, середовище може бути зручним чином завантажено до колонки Sepharose FF з протеїном A або G, яка була зрівноважена сумісним буфером, таким як фізіологічний розчин, забуферений фосфатом (pH 7,4). Вказану колонку промивають для видалення неспецифічних зв'язувальних компонентів. Зв'язане антитіло елюють, наприклад, градієнтом pH (таким як 0,1 М натрій-фосфатний буфер (pH 6,8):0,1 М натрій-цитратний буфер (pH 2,5)). Фракції антитіла виявляють, наприклад, за допомогою SDS-PAGE (електрофорез у поліакриламідному гелі у присутності додецилсульфату натрію), після чого змішують. Додаткове очищення є факультативним, у залежності від передбачуваного застосування. Антитіло може бути сконцентроване та/або відфільтроване за стерильних умов за традиційними методиками. Розчинний агрегат і мультимери можуть бути ефективно видалені за традиційними методиками, у тому числі шляхом гель-хроматографії за розміром молекул, гідрофобної хроматографії, іонообмінної хроматографії або хроматографії на гідроксилапатитній адсорбційній колонці. Чистота антитіла після цих хроматографічних стадій є більшою ніж 99 %. Згаданий продукт може бути негайно заморожений при температурі -70 °C або ліофілізований. Нижче наведені амінокислотні послідовності для цих антитіл за цим винаходом.

Таблиця 1

Послідовності (SEQ ID Nos) антитіл

Антитіло	Легкий ланцюг	Важкий ланцюг	LCVR	HCVR
I (B12L)	14	15	11	12
II (R17L)	14	16	11	13
III (hE8L)	14	44	11	42
IV (R17)	38	39	36	37
V (CI-C7)	49	50	47	48
VI (mE8)	22	23	20	21
VII (mE8c)	22	24		

Приклад 2: Зв'язувальна спорідненість до розчинного N3pGlo

Поверхневий плазмонний резонанс, вимірюваний за допомогою приладу BIACORE®, застосовують для характеристики зв'язування N3pGlu Aβ та антитіл проти N3pGlu. За виключенням вказаного, усі реактиви та матеріали походять від компанії BIACORE® AB (Uppsala, Швеція). Всі вимірювання здійснюють при температурі 25 °C. Зразки розчиняють у HBS-EP буфері (150 мМ розчин хлориду натрію, 3 мМ розчин EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота), 0,005 % (маса/об'єм) поверхнево-активної речовини P-20 і 10 мМ розчин HEPES-буферу (N-2-гідроксипіперазин-N'-2-сульфонової кислоти), pH 7,4).

Ряд Aβ пептидів з позиційними змінами (гліцинові мутанти) синтезують для визначення впливу даного залишку на зв'язування з антитілом і ідентифікування у такий спосіб характеристик та послідовності, необхідної для розпізнавання антитіла:

Назва пептиду	Послідовність Aβ 3-16	
pE3-16	Pyr-EFRHDSGYEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 25
E3-16	EFRHDSGYEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 26
pEG4	Pyr-EGRHDSGYEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 27
mpE3-16	Pyr-EFGHDSGFEVHHQK-біотин(гризун)	SEQ ID NO: 28
pEG6	Pyr-EFRGDSGYEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 29
pEG7	Pyr-EFRHGSYEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 30
pEG8	Pyr-EFRHDGGYEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 37
pEF10	Pyr-EFRHDSGFEVHHQK-біотин	SEQ ID NO: 39

Значення скороченої (дез-1,2) і модифікованої форми глутамінової кислоти (3 пір-Е або 3 пір-Glu) визначають шляхом порівняння зв'язування Aβ 1-42 у зіставленні з Aβ 3-16 та у зіставленні з pE3-16 (послідовність SEQ ID NO:1 у зіставленні з послідовністю SEQ ID NO:26 та у зіставленні з послідовністю SEQ ID NO:25, відповідно). Пептиди розчиняють у PBS (забуферений фосфатом фізіологічний розчин) (5 мг/мл) перед розбавленням для проведення експериментів із зв'язуванням.

Зв'язування визначають за допомогою множини аналітичних циклів захоплення антитіла, впорскування/асоціації пептиду, тривалого потоку буферу для дисоціації та регенерації поверхні. Для стадії захоплення антитіла, у залежності від типу антитіла для захоплення, чіп CM5 іммобілізують протеїном А або козячим антимишачим Fc. За виключенням мишачих антитіл, кожен цикл складається з: введення -5-7 мкл (10 мкг/мл) антитіла проти N3pGlu (5 мкл/хв) (захоплення приблизно 3,000 одиниць відгуку), введення 100 мкл пептиду (50 мкл/хв) (1000 нМ-62,5 нМ у двократних серійних розведеннях для кожного циклу) з подальшою 10 хв дисоціацією. Для мишачого антитіла швидкість потоку становить 50 мкл/хв з введенням 20 мкл мишачого антитіла (50 мкг/мл). У обох випадках поверхню чипу регенерують за допомогою 20 мкл 10 мМ розчину гліцину гідрохлориду, pH 1,5. Після цього визначають зв'язувальну спорідненість (K_D) за швидкістю асоціації та дисоціації для кожного циклу із застосуванням моделі зв'язування (1:1) за аналітичною програмою BIAevaluation. Антитіла проти N3pGlu, B12L і R17L та вихідне мишаче антитіло (тE8C) специфічно розпізнають N3pGlu Aβ зі значенням K_D , меншим ніж 1 нМ. Антитіла проти N3pGlu, B12L і R17L та вихідне мишаче антитіло (тE8C) також зв'язуються з pE3-16 з подібною спорідненістю, вказуючи на те, що антигенна детермінанта знаходиться у межах цієї ділянки пептидів. Дослідження зв'язування антитіл з гліциновими пептидами-мутантами показує, що залишками, критичними для зв'язування, були залишки від 3

до 7: піроЕ у положенні 3, F у положенні 4, R у положенні 5, H у положенні 6, D у положенні 7. Для антитіл за цим винаходом виявлюваного зв'язування з A β ₁₋₄₀ встановлено не було.

Приклад 3: Зв'язувальна спорідненість до агрегованого N3pGlu

Експерименти з BIACORE® також проводять для моніторингу зв'язування антитіл проти N3pGlu з агрегованим N3pGlu A β . При проведенні цього експерименту, N3pGlu A β пептид іммобілізують при різній густині у проточних кюветах 2 (низька густина, LD), 3 (середня густина, MD) та 4 (висока густина, HD) на чипі CM-5 за допомогою хімічної взаємодії аміногруп. Різні рівні N3pGlu A β пептиду іммобілізують для визначення впливу поверхневої густини на зв'язування антитіл проти N3pGlu. Після іммобілізації більша частина N3pGlu A β агрегується на поверхні, на що вказує відсутність зв'язування контрольного Mab, яке лише розпізнає мономерний пептид. Ця агрегована форма пептиду імітує властивість агрегованого A β пептиду у фібрилярній або амілоїдній формі, де N-кінцева ділянка пептидів є відкритою і може слугувати мішенню для антитіл.

Зв'язування визначають за допомогою множини аналітичних циклів при температурі 25 °C. Кожен цикл, який проводять при швидкості потоку 50 мкл/хв, складається з таких стадій: введення 250 мкл розчину антитіла проти N3pGlu (розпочинаючи з 500 нМ, із застосуванням двократних серійних розведень для кожного циклу) з подальшими 20 хв для дисоціації, і регенерація за допомогою ~30 мкл 10 mM розчину гліцину гідрохлориду, pH 1,5. Швидкість асоціації і дисоціації для кожного циклу визначають за допомогою моделі різнорідних лігандів із застосуванням програми BIAevaluation. Оскільки модель зв'язування 1:1 не відповідає даним, різнорідна підгонка видає два показники зв'язувальної спорідненості (низька і висока спорідненість). Антитіла R17L і B12L та вихідне мишаче антитіло mE8с зв'язуються з агрегованим N3pGlu A β з високою спорідненістю $K_{D,1} < 100$ нМ і нижчою спорідненістю $K_{D,2} < 10$ нМ. Сигнал максимального зв'язування (Rmax) обчислювали як суму Rmax зв'язування з низькою та високою спорідненістю. Показано, що Rmax підвищується з підвищенням густини пептиду на поверхні, як і очікувалось, коли більше активних центрів є доступними на поверхні з більшою густиною. Ці дослідження зв'язування демонструють, що антитіла за цим винаходом зв'язуються з агрегованим N3pGlu A β .

Приклад 4: Ex vivo дослідження взаємодії з мішенню

Імуногістохімічне дослідження здійснюють з антитілами проти A β , доданими екзогенним шляхом, з метою визначення ex vivo взаємодії з мішенню на зрізах фіксованого головного мозку трансгенних мишей лінії PDAPP (24 міс віку). Було показано, що у трансгенних мишей лінії PDAPP розвивається значна патологія, пов'язана з хворобою Альцгеймера. У разі мишачих антитіл у якості мітки застосовували біотин, оскільки цей експеримент проводили на мишачій тканині, і тому пряме порівняння між небіотинілованими немисащими антитілами проти N3pGlu є неприйнятним. Біотиніловане 3D6 N-кінцеве (1-5) антитіло суттєво мітить значні кількості осадженого A β у гіпокампі мишей лінії PDAPP, у той час як біотиніловане pE8 мітить лише підгрупу осадів. На відміну від людського головного мозку, ураженого AD (хворобою Альцгеймера), переважна більшість A β , осаджена у головному мозку мишей лінії PDAPP, є непроцесованою. Подібне ж мічення бляшок спостерігається і у разі небіотинілованих антитіл проти N3pGlu, наприклад, B12L та R17L (порівнюваних з mE8). Специфічного мічення бляшок не спостерігається ні у разі мишачого, ні у разі людського контрольного IgG. Оскільки склад і, ймовірно, структура осадженого A β у головному мозку, ураженому AD, значно відрізняються, небіотиніловані антитіла проти N3pGlu (3 мкг/мл) досліджують з метою визначення, чи зв'язують вони осаджений A β на зрізах свіжозамороженого головного мозку, ураженого AD. Позитивне контрольне антитіло (біотиніловане 3D6) інтенсивно мітить багато A β бляшок у мозку, ураженому AD, у той час як негативні контрольні антитіла (мишачий і людський IgG) не демонструють жодного суттєвого зв'язування. Декілька небіотинілованих антитіл проти N3pGlu, наприклад, B12L і R17L, зв'язуються з осадженим A β подібним же чином. Ці гістологічні дослідження демонструють, що антитіла проти N3pGlu за цим винаходом можуть взаємодіяти з мішенню, якою є осаджений A β , ex vivo.

Приклад 5: In vivo дослідження взаємодії з мішенню

Визначають здатність антитіл проти N3pGlu до взаємодії з осадженою мішенню in vivo. Чотиритижневе дослідження підгострого стану проводять з біотинілованими мишачими антитілами 3D6 і mE8с (40 мкг/кг), які вводять щотижнево внутрішньоочеревинним (IP) шляхом. Головний мозок збирають на завершення експерименту, і визначають рівень цільової взаємодії шляхом гістологічного дослідження вказаного головного мозку. У тварин, яким вводили біотиніловане антитіло 3D6, мічення бляшок відбувалось лише вздовж борозни гіпокампу, у той час як у мишей, яким вводили біотиніловане антитіло mE8с, спостерігалось суттєве мічення бляшок у гіпокампі та на кортикальних ділянках. Дуже подібні картини цільової взаємодії

спостерігають при проведенні триденного дослідження більш гострого стану (забарвлення борозни mE8). Ці результати дозволяють з високим ступенем ймовірності припустити, що антитіло 3D6, яке зв'язує як розчинний так і нерозчинний A β , насичується розчинним A β , і завдяки цьому стає неспроможним до взаємодії з необхідною осажденою мішенню. На значну протилежність до цього мишає антитіло проти N3pGlu, mE8c, стабільно взаємодіє з гаданою мішенню на обох критичних ділянках головного мозку. Високі і низькі дози антитіл проти N3pGlu, R17L і B12L, оцінюють при проведенні подібного триденного дослідження *in vivo*. Вказані антитіла вводять внутрішньоочеревинним шляхом у дозі 10 мг/кг (низька доза) або у дозі 40 мг/кг (висока доза). На завершення дослідження збирають зразки плазми і головного мозку з визначенням фармакокінетики плазми. Роблять зрізи головного мозку, і сестринські зрізи піддають імуногістохімічному дослідженню із застосуванням антилюдського антитіла (для виявлення зв'язаного антитіла проти N3pGlu) і антитіла 3D6 (для виявлення загальної кількості осажденої мішені у зрізі). Для кращого кількісного визначення рівня *in vivo* взаємодії з мішенню відсоток площини, зв'язаної антитілом проти N3pGlu, нормалізують проти загального відсотку площини можливої мішені (загальний осаджений A β візуалізують шляхом імуногістохімічного аналізу із застосуванням екзогенного антитіла 3D6). Крім того, загальний відсоток взаємодії з мішенню нормалізують проти фармакокінетичних (PK) показників плазми для кожної окремої миші, оскільки значимі експозиції визначають при завершенні дослідження. Встановлено, що обидва антитіла проти N3pGlu, R17L і B12L, взаємодіють з осадженими білками з розподілом, подібним до того, який спостерігається у разі мишачого антитіла проти N3pGlu (mE8). Ці результати демонструють, що обидва вказані антитіла проти N3pGlu, R17L і B12L, можуть переходити гематоенцефалічний бар'єр і взаємодіяти з гаданою мішенню, яку являє собою осаджений A β , у той час як антитіло, що зв'язує як розчинний, так і нерозчинний A β , насичується розчинним пептидом, і не може взаємодіяти з гаданою осажденою мішенню.

Приклад 6: Дослідження з терапевтичного зниження рівня бляшок

Дослідження з терапевтичного зниження рівня бляшок на мишах лінії PDAPP віком 23 місяці здійснюють з такими антитілами: негативне контрольне антитіло (IgG2a), 3D6, mE8 (IgG1) і mE8c (IgG2a). Мишам лінії PDAPP похилого віку щотижнево впродовж трьох місяців підшкірно впорскують кожне антитіло у дозі 12,5 мг/кг. Групу мишей розтинають на початку дослідження (час нуль) для визначення вихідного навантаження бляшок у віці 23 місяців. Після завершення дослідження відбирають зразки плазми, і головний мозок мишей обробляють для визначення біохімічних та гістологічних даних (одна півкуля на кожне дослідження). Гіпокамп і кортикальні ділянки гомогенізують у 5 М розчині гуанідину і вміст A β визначають у гелях з кислото сечовиною з подальшим вестерн-блотингом. Дослідження гуанідинових лізатів гіпокампу 23-місячних мишей груп часу нуль і негативного контрольного антитіла (у 26-місячному віці) показує незначне підвищення осащеного A β_{1-42} , і тим самим підтверджує, що мишей головний мозок мишей лінії PDAPP має постійний рівень бляшок. Подібно до попередніх досліджень на мишах лінії PDAPP похилого віку, введення порівнювального антитіла 3D6 не впливає на зниження рівня бляшок. Наслідком обробки антитілами проти N3pGlu, mE8 або mE8c є значне зниження рівня бляшок порівняно з негативним контрольним антитілом IgG2a ($p < 0,01$ і $p < 0,001$, відповідно) (Таблиця 2). Антитіла mE8 і mE8c знижують вміст A β_{1-42} у гіпокампі на ~38 % і ~53 %, відповідно. Антитіло проти N3pGlu, mE8c, з максимальною ефекторною функцією має схильність до демонстрування більшої ефективності порівняно з антитілом mE8, що має мінімальну ефекторну функцію (порівняно з контролем), але ця різниця не досягає статистичної значущості. Крім того, антитіло mE8c демонструє значне (~30 %) зниження A β_{1-42} у гіпокампі порівняно з мишами у час нуль (t-критерій; $p < 0,0066$), і таким чином вказує на виведення попередньо відкладених бляшок. Дослідження гуанідинових лізатів кортикальних ділянок демонструє дуже подібні результати, за виключенням того, що лише mE8c з максимальною ефекторною функцією значно зменшує відкладення A β_{1-42} . Ці результати доводять, що тривала обробка антитілами проти N3pGlu за цим Прикладом суттєво зменшує осадження бляшок у мишей лінії PDAPP похилого віку у спосіб, який залежить від ефекторної функції. Крім того, ці результати підтверджують гіпотезу про те, що низька взаємодія з мішенню антитіл проти A β , які зв'язують як розчинний, так і нерозчинний A β (у протилежність фізіологічному старінню), була причинним фактором відсутності їхньої ефективності у разі застосування у терапевтичних парадигмах.

Таблиця 2

Зниження рівня бляшок у гіпокампі і корі головного мозку
(нг A β ₁₋₄₂/мг маси у вологому стані)

Рівень бляшок у гіпокампі 23-26-місячних мишей лінії PDAPP					
	Час нуль Контроль	Негативний контроль - IgG2a	m3D6	mE8-IgG1	mE8c - IgG2a
Кількість значень	15	27	30	27	23
Середнє	48,13	71,96	66,73	44,25	33,62
Середнє квадратичне відхилення	17,12	39,4	29,48	19,64	13,8
Середня квадратична помилка	4,42	7,583	5,383	3,78	2,877
Рівень бляшок у корі головного мозку 23-26-місячних мишей лінії PDAPP					
	Час нуль Контроль	Негативний контроль - IgG2a	m3D6	mE8-IgG1	mE8c - IgG2a
Кількість значень	15	27	30	27	24
Середнє	34,43	41,93	40,46	33,66	27,52
Середнє квадратичне відхилення	16,14	19,98	18,14	14,91	16,95
Середня квадратична помилка	4,168	3,845	3,313	2,869	3,459

Приклад 7: Дослідження мікрокровотеч у мишей лінії PDAPP похилого віку

- Гістологічне дослідження проводять для того, щоб визначити, чи може механізм дії антитіл проти N3pGlu, наслідком якого є зменшення зниження рівня бляшок у мишей лінії PDAPP похилого віку, спричинити загострення мікрокровотеч, пов'язаних з САА. Попередні дослідження продемонстрували, що лікування трансгенних мишей лінії APP похилого віку певними амінокінцевими та карбоксикінцевими антитілами проти A β веде до підвищення рівня мікрокровотеч, пов'язаних з САА (Pfeifer et al. 2002; Wilcock et al. 2004; Raske et al. 2005). Незважаючи на те, що механізм, який лежить у основі цього потенційно негативного явища, є неясним, були запропоновані дві взаємоневиключні гіпотези: перерозподіл A β у церебральних кровоносних судинах (Wilcock et al. 2004) або ж безпосереднє зв'язування антитіл з існуючою САА (Raske et al. 2005). Дані біохімічних та гістологічних досліджень демонструють, що A β ₁₋₄₂ є складовою САА як у пацієнтів з AD, так і у мишей лінії PDAPP похилого віку. Проводять докладне гістологічне дослідження на мікрокровотечі у мишей лінії PDAPP похилого віку (віком від 23 міс. до 26 міс), яких впродовж трьох місяців піддавали терапевтичному лікуванню шляхом щотижневого підшкірного вприскування N3pGlu та контрольних антитіл у дозі 12,5 мг/кг. Позитивним контролем для проведення дослідження на мікрокровотечі є тварини, яким впродовж тривалого періоду часу вводили 3D6 і які раніше продемонстрували, що це амінокінцеве антитіло проти A β суттєво загострює мікрокровотечі (Raske et al. 2005). Маючи такий висновок дослідження, одну півкулю головного мозку кожної тварини фіксують 4 % розчином формальдегіду, і заливають парафіном. Фронтальні зрізи, які охоплюють 2мм тканини, розподіляють на 50 предметних стекл (чотири 10 мкм зрізи на скло). Одинадцять стекл зі зрізами, одержаними з інтервалів, рівномірно розташованих на згаданих 2 мм тканини, забарвлюють барвником Perls Blue для візуалізації гемосидерину (накопичення клітинного заліза унаслідок мікрокровотечі). Два зрізи на скло підраховують вручну сліпим методом. Тривале лікування мишей лінії PDAPP похилого віку 3D6 (позитивний контроль) різко підвищує рівень кровотеч (p<0,001). Важливо, що продемонстровано те, що лікування mE8 (IgG1) або mE8c (IgG2a) не загострює мікрокровотеч, навіть незважаючи на те, що ці антитіла проти N3pGlu значно зменшують рівень осаженного A β у цих тварин. Ці результати доводять, що антитіла проти N3pGlu за цим Прикладом не загострюють пов'язаних з САА мікрокровотеч у мишей лінії PDAPP похилого віку.

Лістинг послідовностей

<SEQ ID NO: 1; PRT1; Штучна>

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGGVIA (Aβ 1-42)

<SEQ ID NO: 2; PRT1; Штучна>

[pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGGVIA (N3pE Aβ)

<SEQ ID NO: 3; PRT1; Штучна>

KSSQSLLYSRGKTYLN (LCDR1-B12L/R17L/hE8L/R17)

<SEQ ID NO: 4; PRT1; Штучна>

AVSKLDS (LCDR2-B12L/R17L/hE8L/CI-C7)

<SEQ ID NO: 5; PRT1; Штучна>

VQGTHYPFT (LCDR3-B12L/R17L/hE8L/R17/CI-C7)

<SEQ ID NO: 6; PRT1; Штучна>

GYDFTRYIN (HCDR1-B12L)

<SEQ ID NO: 7; PRT1; Штучна>

GYTFTRYIN (HCDR1-R17L/R17)

<SEQ ID NO: 8; PRT1; Штучна>

WINPGSGNTKYNEKFKG (HCDR2-B12L/R17L/R17/CI-C7)

<SEQ ID NO: 9; PRT1; Штучна>

EGITVY

(HCDR3-B12L)

<SEQ ID NO: 10; PRT1; Штучна>

EGTTVY

(HCDR3-R17L/R17)

<SEQ ID NO: 11; PRT1; Штучна>

(LCVR-B12L/R17L/hE8L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKL
DSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 12; PRT1; Штучна>

(HCVR-B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTITVTS
S

<SEQ ID NO: 13; PRT1; Штучна>

(HCVR-R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTITVTS
SS

<SEQ ID NO: 14; PRT1; Штучна>

(LC-B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKL
DSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 15; PRT1; Штучна>

(HC-B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTITVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 16; PRT1; Штучна>

(HC-R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 17; DNA; Штучна>

(LCVR DNA-B12L/R17L)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGG
CCTCCATCTCCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGAAAAACCTAT
TTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCTAATTTATGCGG
TGTCTAAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCA
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTATT
ACTGCGTGCAAGGTACACATTACCCATTACGTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGG
AGATCAAA

<SEQ ID NO: 18; DNA; Штучна>

(HCVR DNA-B12L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCAGT
GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGG
GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATTAATCCTGG
AAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCGCG
GACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGG
GACCACGGTCACCGTCTCCTCA

<SEQ ID NO: 19; DNA; Штучна>

(HCVR DNA-R17L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCAGT
GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACACCTTCACTAGATATTATATAAACTGGG
TGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATTAATCCTGGA
AGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCGCGG
ACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
CGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCACAACGGTCTACTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTCA

<SEQ ID NO: 20; PRT1; Штучна>

(LCVR-mE8)

NIVLTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYAVSKLD
SGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGSGTKLEIK

<SEQ ID NO: 21; PRT1; Штучна> (HCVR-mE8)
 EVQLLESGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWINPGSGN
TKYNEKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTREGETVYWGQGTTTLTVSS

<SEQ ID NO: 22; PRT1; Штучна> (LC-mE8 and mE8c)
 NIVLTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYAVSKLD
SGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGSGTKLEIKRADAAP
 TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKD
 STYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCSEATHKSTSTSPVKSFNREK

<SEQ ID NO: 23; PRT1; Штучна> (HC-mE8)
 EVQLLESGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWINPGSGN
TKYNEKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTREGETVYWGQGTTTLTVSS
 AKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ
 SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVF
 IFPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNST
 FRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKEQ
 MAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQV
 KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK

<SEQ ID NO: 24; PRT1; Штучна> (HC-mE8c)
 EVQLLESGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWINPGSGN
TKYNEKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTREGETVYWGQGTTTLTVSS
 AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ
 SDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLL
 GGPSVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTHRE
 DYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVL
 PPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFM
 YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

<SEQ ID NO: 25; PRT1; Штучна> (pE3-16)
 Pyr-EFRHDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 26; PRT1; Штучна> (E3-16)

EFRHDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 27; PRT1; Штучна> (pEG4)
 Pyr-EGRHDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 28; PRT1; Штучна> (mpE3-16)
 Pyr-EFGHDSGFVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 29; PRT1; Штучна> (pEG6)
 Pyr-EFRGDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 30; PRT1; Штучна> (pEG7)
 Pyr-EFRHGSgyEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 31; PRT1; Штучна> (LCVR-hE8-C6)
 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYAVSKL
 DSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHTYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 32; PRT1; Штучна> (HCVR-hE8-C6)
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
 NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGETVYWGQGTTTVTV
 SS

<SEQ ID NO: 33; PRT1; Штучна> (LC-hE8-C6)
 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYAVSKL
DSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHTYPFTFGQGTKLEIKRTVA
 APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 34; PRT1; Штучна> (HC-hE8-C6)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGETVYWGQGTTTVTV
 SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 35; PRT1; Штучна> (LCDR2-R17)
AVSKLGS

<SEQ ID NO: 36; PRT1; Штучна> (LCVR-R17)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYAVSKL
GSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCYVQGTHTFPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 37; PRT1; Штучна> (pEG8)
Pyr-EFRHDGGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 38; PRT1; Штучна> (LC-R17)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYAVSKL
GSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCYVQGTHTFPFTFGQGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 39; PRT1; Штучна> (pEF10)
Pyr-EFRHDSGFVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 40; PRT1; Штучна> (HCDR1-hE8L/CI-C7)
GYTFTDYYIN

<SEQ ID NO: 41; PRT1; Штучна> (HCDR3-hE8L)
EGETVY

<SEQ ID NO: 42; PRT1; Штучна> (HCVR-hE8L)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVYWGQGTITVTV
SS

<SEQ ID NO: 43; DNA; Штучна> (HC DNA-R17L)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCAGT
GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACACCTTCACTAGATATTATATAAACTGGG
TGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATTAATCCTGGA
AGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCGCGG

ACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
 CGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCACAACGGTCTACTGGGGCCAAGGG
 ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTA
 GCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT
 CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGAC
 CAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
 AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
 AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAT
 CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
 GACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
 CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTC
 CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
 GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
 TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCCCCGTGTCT
 GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
 GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
 CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

<SEQ ID NO: 44; PRT1; Штучна>

(HC-hE8L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSG
 NTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVYWGQGTITV
 SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
 FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ<SEQ ID NO: 45; PRT1; Штучна>

(LCDR1-CI-C7)

KSTRSLLYSRSKTYLN

<SEQ ID NO: 46; PRT1; Штучна>

(HCDR3-CI-C7)

EGVTY

<SEQ ID NO: 47; PRT1; Штучна> (LCVR-CI-C7)
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSTRSLLYSRSKTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAVSKL
 DSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVQGTHTYPFTFGGGGTKVEIK

<SEQ ID NO: 48; PRT1; Штучна> (HCVR-CI-C7)
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTDYINWVRQMPGKGLEWMGWINPGS
 GNTKYNEKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREGVTVYWGQGLVT
 VSS

<SEQ ID NO: 49; PRT1; Штучна> (LC-CI-C7)
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSTRSLLYSRSKTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAVSKL
 DSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVQGTHTYPFTFGGGGTKVEIKRTVAA
 PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
 DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 50; PRT1; Штучна> (HC-CI-C7)
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTDYINWVRQMPGKGLEWMGWINPGS
 GNTKYNEKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREGVTVYWGQGLVT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
 PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 51; PRT1; Штучна послідовність> (консенсусна LCDR1)
 $KSx_1x_2SLLYSR_{x_3}KTYLN$ where x_1 is S or T, x_2 is Q or R, x_3 is G or S

<SEQ ID NO: 52; PRT1; Штучна послідовність> (консенсусна LCDR2)
 $AVSKLx_4S$ де x_4 – D або G

<SEQ ID NO: 53; PRT1; Штучна послідовність> (консенсусна HCDR1)
 GYx_5FTx_6YYIN where x_5 is D or T, x_6 is R or D

<SEQ ID NO: 54; PRT1; Штучна послідовність> (консенсусна HCDR3)
 EGx_7TVY where x_7 is I, T, E, or V

<SEQ ID NO: 55; PRT1; Штучна послідовність> (LC DNA- B12L/R17L)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGG
CCTCCATCTCCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGAAAAACCTAT
TTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCTAATTTATGCGG
TGTCTAAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCA
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTATT
ACTGCGTGCAAGGTACACATTACCCATTACGTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGG
AGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC
AGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA
CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAG
TCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GC

<SEQ ID NO: 56; PRT1; Штучна послідовність> (HC DNA- B12L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCAGT
GAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGG
GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATTAATCCTGG
AAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGTCACCATTACCGCG
GACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGG
GACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCT
AGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG
TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAA
ATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

ЛІСТИНГ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

```

<110> Eli Lilly and Company

<120> Антитіла проти N3pGlu бета-амілоїдного пептиду та їх
застосування

<130> X19093

<150> 61/373026
<151> 2010-08-12

<150> PCT/US2011/046994
<151> 2011-08-09

<160> 56

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 42
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(42)
<223> Ця послідовність представляє бета-амілоїд 1-42

<400> 1
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1          5          10
Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
          20          25          30
Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
          35          40

<210> 2
<211> 40
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> Ця послідовність представляє бета-амілоїд N3pE

<220>
<221> MISC_FEATURE

```

```

<222> (1)..(1)
<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<400> 2

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1      5      10      15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
      20      25      30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
      35      40

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> Ця послідовність представляє LCDR1-B12L/R17L/he8L/R17

<400> 3

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

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> Ця послідовність представляє LCDR2-B12L/R17L/he8L/CI-C7

<400> 4

Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser
1      5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)
<223> Ця послідовність представляє LCDR3-B12L/R17L/hE8L/R17/CI-
C7

<400> 5

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Ця послідовність представляє HCDR1-B12L

<400> 6

Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Ця послідовність представляє HCDR1-R17L/R17

<400> 7

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>

```

```

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(17)
<223> Ця послідовність представляє HCDR2-B12L/R17L/R17/CI-C7

<400> 8

Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1           5           10           15

Gly

<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> Ця послідовність представляє HCDR3-B12L

<400> 9

Glu Gly Ile Thr Val Tyr
1           5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> Ця послідовність представляє HCDR3-R17L/R17

<400> 10

Glu Gly Thr Thr Val Tyr
1           5

<210> 11
<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>

```

```

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(112)
<223> Ця послідовність представляє LCVR-B12L/R17L/hE8L

<400> 11

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 12
<211> 115
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(115)
<223> Ця послідовність представляє HCVR-B12L

<400> 12

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```


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

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

Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 115
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(115)
<223> Ця послідовність представляє HCVR-R17L

<400> 13

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 219
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(219)

<223> Ця послідовність представляє LC-B12L/R17L

<400> 14

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1          5          10          15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20          25          30
Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
          50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
          85          90          95
Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 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> 15

<211> 444

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(444)
 <223> Ця послідовність представляє HC-B12L

<400> 15

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Thr	Arg	Tyr	20	25	30	
Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Ile	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	100	105	110	
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	115	120	125	
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	195	200	205	
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	210	215	220	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	225	230	235	240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	245	250	255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	260	265	270	

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440
 <210> 16
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетична
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(444)
 <223> Ця послідовність представляє HC-R17L
 <400> 16
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Thr	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
			115				120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
						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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
			195				200					205			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
				245					250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275					280					285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
				325					330					335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 17
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(336)
 <223> Ця послідовність представляє LCVR ДНК-B12L/R17L

<400> 17
 gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcgcg gaaaaaccta tttgaattgg 120
 ctctctcaga agccaggcca atctccacag ctcttaattt atgcggtgtc taaactggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggccgaaga tggtggggtt tattactgcg tgcaaggtag acattaccca 300
 ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaa 336

<210> 18
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(345)
 <223> Ця послідовність представляє HCVR ДНК-B12L

<400> 18
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaagggt 60

```
tctgtcaagg catctgggta cgacttcact agatactata taaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaactctg gaagcggtaa tactaagtac 180
aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
atcacggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345
```

```
<210> 19
<211> 345
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
```

```
<220>
<223> Синтетична
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> Ця послідовність представляє HCVR ДНК-R17L
```

```
<400> 19
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
tcctgtcaagg catctgggta caccttcact agatattata taaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaactctg gaagcggtaa tactaagtac 180
aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
acaacggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345
```

```
<210> 20
<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
```

```
<220>
<223> Синтетична
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(112)
<223> Ця послідовність представляє LCVR-mE8
```

```
<400> 20
```

```
Asn Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1           5           10          15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20          25          30
Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
          35          40          45
```

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95
Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 21
<211> 115
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(115)
<223> Ця послідовність представляє HCVR-mE8

<400> 21

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

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


```

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(219)
<223> Ця послідовність представляє LC-mE8 and mE8c

<400> 22

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20          25          30

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

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
          50          55          60

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

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

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

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
145          150          155          160

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
          165          170          175

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

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
          195          200          205

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
          210          215

<210> 23
<211> 439
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

```

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(439)

<223> Ця послідовність представляє HC-mE8

<400> 23

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	85	90	95	
Thr	Arg	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	100	105	110	
Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	115	120	125	
Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	130	135	140	
Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	145	150	155	160
Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	165	170	175	
Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	180	185	190	
Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	195	200	205	
Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	210	215	220	
Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	225	230	235	240
Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	245	250	255	

Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp
 260 265 270
 Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 275 280 285
 Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp
 290 295 300
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe
 305 310 315 320
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys
 325 330 335
 Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys
 340 345 350
 Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp
 355 360 365
 Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys
 370 375 380
 Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser
 385 390 395 400
 Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr
 405 410 415
 Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser
 420 425 430
 Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435
 <210> 24
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетична
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(445)
 <223> Ця послідовність представляє HC-mE8c
 <400> 24
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
		35					40					45					
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe		
	50					55					60						
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys		
			85						90					95			
Thr	Arg	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr		
			100					105					110				
Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro		
		115					120					125					
Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val		
	130					135					140						
Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser		
145					150					155					160		
Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu		
			165					170						175			
Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser		
		180						185					190				
Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val		
		195					200					205					
Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro		
	210					215					220						
Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile		
225					230					235					240		
Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile		
			245					250					255				
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln		
		260						265					270				
Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln		
		275					280					285					
Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu		
	290					295					300						
Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys		
305					310					315					320		
Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys		
				325					330					335			

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro
340 345 350
Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr
355 360 365
Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys
370 375 380
Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val
405 410 415
Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430
His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична генно-інженерна конструкція

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> Ця послідовність представляє рЕЗ-16

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 25

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

<210> 26
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична конструкція

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> Ця послідовність представляє E3-16

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 26

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1          5          10

<210> 27
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична конструкція

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> Ця послідовність представляє rEG4

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 27

Xaa Gly Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1          5          10

<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> rattus rattus

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> Ця послідовність представляє mPE3-16

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

```

<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 28

Xaa Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична конструкція

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> Ця послідовність представляє рEG6

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 29

Xaa Phe Arg Gly Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична конструкція

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> Ця послідовність представляє рEG7

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 30

Xaa Phe Arg His Gly Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10

<210> 31
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(112)
 <223> Ця послідовність представляє LCVR-hE8-C6

<400> 31

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 32
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(115)

<223> Ця послідовність представляє HCVR-hE8-C6

<400> 32

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100         105         110
Val Ser Ser
115
```

<210> 33

<211> 219

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(219)

<223> Ця послідовність представляє LC-hE8-C6

<400> 33

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1          5          10          15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20          25          30
Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
```

65		70		75		80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly						
	85			90		95
Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 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 Gln Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln						
	145			150		155
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> 34
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(444)
 <223> Ця послідовність представляє HC-hE8-C6

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser						
1		5			10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr						
	20			25		30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met						
	35			40		45
Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe						
	50			55		60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr						

65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
			115				120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
		195					200					205			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
				245					250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275					280					285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
				325					330					335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
		355					360					365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln

```

370              375              380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385              390              395              400

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435              440

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> Ця послідовність представляє LCDR2-R17

<400> 35

Ala Val Ser Lys Leu Gly Ser
1              5

<210> 36
<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(112)
<223> Ця послідовність представляє LCVR-R17

<400> 36

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20              25              30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Gly Ser Gly Val Pro

```

```

50              55              60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65              70              75              80

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100            105            110

<210> 37
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична конструкція

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> Ця послідовність представляє рEG8

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 37

Xaa Phe Arg His Asp Gly Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1              5              10

<210> 38
<211> 219
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(219)
<223> Ця послідовність представляє LC-R17

<400> 38

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

```

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Gly Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95
Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln 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> 39
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична конструкція

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> Ця послідовність представляє рЕF10

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа у положенні 1 - піроглутамінова кислота

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys у положенні 14 модифікований біотином

<400> 39

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Phe Glu Val His His Gln Lys
1          5          10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Ця послідовність представляє HCDR1-hE8L/CI-C7

<400> 40

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1          5          10

<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> Ця послідовність представляє HCDR3-hE8L

<400> 41

Glu Gly Glu Thr Val Tyr
1          5

<210> 42
<211> 115
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(115)

```

<223> Ця послідовність представляє HCVR-hE8L

<400> 42

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	100	105	110	
Val	Ser	Ser														115			

<210> 43

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична конструкція

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1332)

<223> Ця послідовність представляє HC ДНК-R17L

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1332)

<223> Ця послідовність представляє HC ДНК-R17L

<400> 43

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	catctggtta	caccttcact	agatattata	taaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	attaatcctg	gaagcggtaa	tactaagtac	180
aatgagaaat	tcaagggcag	agtcaccatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagaaggc	300
acaacggtct	actggggcca	agggaccacg	gtcaccgtct	cctcagcctc	caccaagggc	360


```
ccatcggtct tcccgctagc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg      420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc      480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccggt gtcctacagt cctcaggact ctactccctc      540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttggggaccc agacctacat ctgcaacgtg      600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaata ttgtgacaaa      660
actcacacat gcccacctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc      720
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg      780
gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg      840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg      900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag      960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag     1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccgga acgagctgac caagaaccag     1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccgagc acatcgccgt ggagtgggag     1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc     1200
tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc     1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc     1320
ctgtctccgg gt                                             1332
```

<210> 44
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетична

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(444)
 <223> Ця послідовність представляє HC-hE8L

<400> 44

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
```

Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	100	105	110	
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	115	120	125	
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	195	200	205	
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	210	215	220	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	225	230	235	240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	245	250	255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	260	265	270	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	275	280	285	
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	290	295	300	
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	305	310	315	320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	325	330	335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	340	345	350	
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	355	360	365	
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	370	375	380	

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> Ця послідовність представляє LCDR1-CI-C7

<400> 45

Lys Ser Thr Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Ser Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> Ця послідовність представляє HCDR3-CI-C7

<400> 46

Glu Gly Val Thr Val Tyr
1 5

<210> 47
<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(112)
<223> Ця послідовність представляє LCVR-CI-C7

<400> 47

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Thr Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
          20          25          30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
          50          55          60

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105          110

<210> 48
<211> 115
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(115)
<223> Ця послідовність представляє HCVR-CI-C7

<400> 48

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

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

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

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

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

```

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 219
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(219)
<223> Ця послідовність представляє LC-CI-C7

<400> 49

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Thr Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

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

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

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

```

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

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

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

<210> 50
<211> 444
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(444)
<223> Ця послідовність представляє HC-CI-C7

<400> 50

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

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
      85      90      95

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

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 51
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

```

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> Ця послідовність представляє консенсусну LCDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X у положенні 3 - S або T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X у положенні 4 - Q або R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> X у положенні 11 - G або S

<400> 51

Lys Ser Xaa Xaa Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Xaa Lys Thr Tyr Leu Asn
1          5          10          15

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> Ця послідовність представляє LCDR2 consensus

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X у положенні 6 - D або G

<400> 52

Ala Val Ser Lys Leu Xaa Ser
1          5

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>

```


<223> Синтетична

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> Ця послідовність представляє HCDR1 consensus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X у положенні 3 - D або T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X у положенні 6 - R або D

<400> 53

Gly	Tyr	Xaa	Phe	Thr	Xaa	Tyr	Tyr	Ile	Asn
1				5					10

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> Ця послідовність представляє HCDR3 consensus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X у положенні 3 - I, T, E або V

<400> 54

Glu	Gly	Xaa	Thr	Val	Tyr
1			5		

<210> 55

<211> 657

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетична

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(657)

<223> Ця послідовність представляє LC ДНК-B12L/R17L

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(657)
<223> Ця послідовність представляє LC ДНК-B12L/R17L

<400> 55
gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc      60
atctcctgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcgcg gaaaaaccta tttgaattgg      120
ctcctgcaga agccaggcca atctccacag ctccctaattt atgcggtgtc taaactggac      180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc      240
agcaggggtgg aggccgaaga tgttgggggtt tattactgcg tgcaaggtag acattacca      300
ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc      360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg      420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa      480
tcgggtaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc      540
agcagcacc cagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctcgcaa      600
gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgc      657

<210> 56
<211> 1332
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетична

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1332)
<223> Ця послідовність представляє HC ДНК-B12L

<400> 56
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctgggta cgacttcaact agatactata taaactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaatcctg gaagcggtaa tactaagtag      180
aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc      300
atcacgggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc      360
ccatcggtct tcccgctagc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg      420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccgggtgacg tgctgtggaa ctcaggcgcc      480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggt gtcctacagt cctcaggact ctactccctc      540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg      600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatac ttgtgacaaa      660

```

```

actcacacat gccacccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtagct ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggt acgagctgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcgc acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gt 1332

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Людське генно-інженерне моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) і варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), де згадана LCVR містить поліпептиди LCDR1, LCDR2, LCDR3, а HCVR містить поліпептиди HCDR1, HCDR2, HCDR3, які вибрані з групи, яку складають:
 - 10 а) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYDFTRYIN (SEQ ID NO:6), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:8), і HCDR3, що являє собою послідовність EGITVY (SEQ ID NO:9);
 - 15 б) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTTRYIN (SEQ ID NO:7), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:8), і HCDR3, що являє собою послідовність EGTTVY (SEQ ID NO:10);
 - 20 в) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTDYYIN (SEQ ID NO:40), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:8), і HCDR3, що являє собою послідовність EGETVY (SEQ ID NO:41);
 - 25 г) LCDR1, що являє собою послідовність KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO:3), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLGS (SEQ ID NO:35), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTTRYIN (SEQ ID NO:7), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:8), і HCDR3, що являє собою послідовність EGTTVY (SEQ ID NO:10); та
 - 30 е) LCDR1, що являє собою послідовність KSTRSLLYSRSKTYLN (SEQ ID NO:45), LCDR2, що являє собою послідовність AVSKLDS (SEQ ID NO:4), LCDR3, що являє собою послідовність VQGTHYPFT (SEQ ID NO:5), HCDR1, що являє собою послідовність GYTFTDYYIN (SEQ ID NO:40), HCDR2, що являє собою послідовність WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:8), і HCDR3, що являє собою послідовність EGVTVY (SEQ ID NO:46).
- 35 2. Людське генно-інженерне моноклональне антитіло проти N3pGlu Aβ або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 1, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) і варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), де згадані LCVR і HCVR являють собою поліпептиди, вибрані з групи, яку складають:
 - а) LCVR послідовності SEQ ID NO:11 і HCVR послідовності SEQ ID NO:12;
 - 40 б) LCVR послідовності SEQ ID NO:11 і HCVR послідовності SEQ ID NO:13;
 - в) LCVR послідовності SEQ ID NO:11 і HCVR послідовності SEQ ID NO:42;
 - г) LCVR послідовності SEQ ID NO:36 і HCVR послідовності SEQ ID NO:37; та
 - е) LCVR послідовності SEQ ID NO:47 і HCVR послідовності SEQ ID NO:48.

3. Людське генно-інженерне моноклональне антитіло проти N3pGlu A β або його антигензв'язувальний фрагмент за пп. 1, 2, що містить легкий ланцюг (LC) і важкий ланцюг (HC), де вказані поліпептиди LC і HC вибрані з групи, яку складають:
 - f) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:15;
 - 5 g) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:16;
 - h) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:44;
 - i) LC послідовності SEQ ID NO:38 і HC послідовності SEQ ID NO:39;
 - та
 - j) LC послідовності SEQ ID NO:49 і HC послідовності SEQ ID NO:50.
- 10 4. Людське генно-інженерне моноклональне антитіло проти N3pGlu A β або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 3, що містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, де кожен легкий ланцюг і кожен важкий ланцюг являють собою поліпептиди, вибрані з групи, яку складають:
 - k) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:15;
 - 15 l) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:16;
 - m) LC послідовності SEQ ID NO:14 і HC послідовності SEQ ID NO:44;
 - n) LC послідовності SEQ ID NO:38 і HC послідовності SEQ ID NO:39; та
 - o) LC послідовності SEQ ID NO:49 і HC послідовності SEQ ID NO:50.
- 20 5. Фармацевтична композиція, що містить людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.
6. Фармацевтична композиція, що містить людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину, для застосування у терапії.
- 25 7. Фармацевтична композиція, що містить людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину, для застосування при лікуванні стану, вибраного з-посеред клінічної або передклінічної форми хвороби Альцгеймера, продромальної стадії хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна або клінічної чи передклінічної форми церебральної
- 30 амілоїдної ангіопатії (CAA).
8. Фармацевтична композиція, що містить людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину, для застосування при лікуванні хвороби Альцгеймера.
- 35 9. Людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-4 для застосування у терапії.
10. Людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-4 для застосування при лікуванні стану, вибраного з-посеред клінічної або передклінічної форми хвороби Альцгеймера, продромальної стадії хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна або клінічної чи передклінічної форми церебральної амілоїдної ангіопатії (CAA).
- 40 11. Людське генно-інженерне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 10 для застосування при лікуванні хвороби Альцгеймера.

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