(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0030721**

(51)[7] **C07K 16/46**; B01D 15/38

(13) **B**

(21) 1-2016-01908
(22) 04/11/2014
(86) PCT/EP2014/073738 04/11/2014
(87) WO2015063339 07/05/2015
(30) 13191386.5 04/11/2013 EP
(45) 25/01/2022 406
(43) 25/08/2016 341A
(73) Ichnos Sciences SA (CH)
Chemin de la Combeta 5, 2300 La Chaux-de-Fonds, Switzerland
(72) BLEIN, Stanislas (FR); OLLIER, Romain (FR); HOU, Samuel (NZ); SKEGRO, Darko (HR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) GLOBULIN MIỄN DỊCH DỊ ĐIME HOẶC MẢNH KHÁNG THỂ CỦA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT GLOBULIN MIỄN DỊCH NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với CD3 và kháng nguyên gây bệnh và phương pháp sản xuất globulin miễn dịch này. Globulin miễn dịch dị dime này được sản xuất để tăng cường hình thành kháng thể dị dime trong quá trình biểu hiện và có thể được tinh chế đến độ tinh khiết cao bằng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hướng đích cả kháng nguyên CD3 của người và kháng nguyên gây bệnh và phương pháp sản xuất globulin miễn dịch này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phương pháp tái định hướng tiêu diệt tế bào T là cơ chế tác dụng quan trọng trong nhiều lĩnh vực điều trị bệnh. Nhiều kháng thể cấu trúc đặc hiệu kép đã được sử dụng để điều hòa tái định hướng tế bào T cả trong các nghiên cứu lâm sàng lẫn cận âm sàng (May C *et al.*, (2012) *Biochem Pharmacol*, 84(9): 1105-12; Frankel SR & Baeuerle PA, (2013) Curr *Opin Chem Biol*, 17(3): 385-92). Toàn bộ các kháng thể đặc hiệu kép tái hướng đích tế bào T hoặc mảnh kháng thể của nó được thiết kế để có ít nhất hai vị trí gắn kết kháng nguyên, trong đó một vị trí gắn kết kháng nguyên bề mặt trên tế bào đích và vị trí còn lại gắn kết kháng nguyên bề mặt tế bào T. Trong số các kháng nguyên bề mặt tế bào T, tiểu đơn vị CD3 epsilon của người từ phức hợp protein TCR đã được hướng đích nhiều nhất để tái định hướng tiêu diệt tế bào T.

Nhiều kháng thể có cấu trúc đặc hiệu kép đã được sử dụng để tái định hướng tiêu diệt tế bào T, chủ yếu bao gồm kháng thể chứa hai mảnh scFv giống nhau và kháng thể chứa hai mảnh globulin miễn dịch và mới chỉ có một vài kháng thể cấu trúc đặc hiệu kép chứa mảnh Fc (Moore PA *et al.*, (2011) Blood, 117(17): 4542-51; May C *et al.*, (2012); Frankel SR & Baeuerle PA, (2013). Các kháng thể đặc hiệu kép chứa vùng Fc của người có thời gian bán thải dài hơn làm tăng hiệu quả điều trị và/hoặc giảm liều lượng. Trong số các kháng thể đặc hiệu kép chứa vùng Fc, một kháng thể cấu trúc được ưu tiên để tái định hướng tiêu diệt tế bào T là kháng thể cấu trúc dị dime chuỗi nặng. Kháng thể cấu trúc này được đặc biệt quan tâm do không cho phép tích tụ nhiều bản sao phân tử CD3 của người ở bề mặt tế bào T, nhờ đó ngăn ngừa bất hoạt tế bào T (Klein C *et al.*, (2012) MAbs, 4(6): 653-63).

Phương pháp thứ nhất để thiết kế kháng thể dị dime chuỗi nặng là phương pháp "chèn các chuỗi axit amin mạch bên vào giữa các sợi xoắn kép alpha liền kề" (WO199627011; Merchant AM *et al.*, (1998) Nat Biotechnol, 16(7): 677-81). Gần đây,

phương pháp hóa học được gọi là phương pháp trao đổi sợi FAB, trong đó hai kháng thể được liên hợp thành một kháng thể đặc hiệu kép nhờ quá trình biến đổi và tái tạo lại cấu trúc in vitro của một chuỗi glolulin miễn dịch đã được sử dụng (WO2008119353 (Schuurman J *et al.*) và WO2013060867 (Gramer M *et al.*); Labrijn AF *et al.*, (2013) Proc Natl Acad Sci USA, 110(13): 5145-50).

Gần đây, cả hai phương pháp và biến thể của chúng đều không thích hợp để sản xuất kháng thể cấu trúc đặc hiệu kép chứa mảnh Fc ở tế bào chủ động vật có vú. Khi biểu hiện "chèn các chuỗi axit amin mạch bên vào giữa các sợi xoắn kép alpha liền kề" kháng thể dị dime chuỗi nặng ở tế bào chủ động vật có vú, quá trình tinh chế kháng thể đặc hiệu kép này bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của đồng dime (Jackman J *et al.*, (2010) J Biol Chem, 285(27): 20850-9; Klein C *et al.*). Phương pháp trao đổi sợi FAB và biến thể của nó có nhiều nhược điểm trong sản xuất hai kháng thể "đơn đặc hiệu" riêng biệt

Khi phát triển kháng thể đặc hiệu kép tái định hướng tiêu diệt tế bào T bằng cách ghép cặp tiểu đơn vị CD3, cần không có đồng dime đặc hiệu cho tiểu đơn vị CD3 có trong dược chất cuối cùng. Trong trường hợp hướng đích tiểu đơn vị CD3 epsilon, lượng vết của các kháng thể kháng CD3 epsilon của người (đơn đặc hiệu và hai hóa trị đối với kháng nguyên CD3 epsilon của người) có thể hoạt hóa tế bào T tạm thời và giải phóng xytokin trước khi gây chết tế bào T theo chương trình, nhờ đó can thiệp vào việc hoạt hóa tế bào T đặc hiệu và có kiểm soát. Việc sản xuất kháng thể đặc hiệu kép chứa Fc ổn định, an toàn và tiêu diệt hiệu quả tế bào T tái định hướng vẫn là thách thức đối với công nghiệp dược phẩm theo các tiêu chuẩn hiệu suất và độ tinh khiết.

Theo đó, vẫn có nhu cầu về kỹ thuật để sản xuất kháng thể dị dime chuỗi nặng kháng CD3 của người không chứa kháng thể đồng dime kháng CD3 của người, trong đó kháng thể đặc hiệu kép được bài tiết được phân lập dễ dàng từ dịch nổi nuôi cấy tế bào có nguồn gốc từ dòng tế bào chủ động vật có vú tái tổ hợp.

Phương pháp tinh chế chuỗi nặng dị dime khỏi đồng dime dựa trên ái lực khác biệt đối với thuốc thử đã được mô tả. Ví dụ thứ nhất về phương pháp tinh chế ái lực vi phân đã biết bao gồm việc sử dụng hai chuỗi nặng kháng nhau có nguồn gốc từ hai loài động vật khác nhau, trong đó một trong hai chuỗi này không gắn kết thuốc thử ái lực protein A (Lindhofer H *et al.*, (1995) J Immunol, 155(1): 219-225). Bài báo này cũng mô tả việc sử dụng hai chuỗi nặng kháng nhau có nguồn gốc từ hai globulin miễn dịch isotýp khác

nhau của người (IGHG1 và IGHG3), một trong hai chuỗi này không gắn kết thuốc thử ái lực protein A (IGHG3; xem US6,551,592 Lindhofer H *et al.*). Gần đây, biến thể của phương pháp này đã được mô tả bởi Davis S *et al.* (WO2010151792) và sử dụng hai gốc axit amin thay thế H435R và Y436F được mô tả bởi Jendeberg (1997) (Jendeberg L. *et al.* (1997) J Immunol Methods, 201(1): 25-34) để loại bỏ ái lực đối với thuốc thử protein A ở một trong hai chuỗi nặng dị dime.

Phương pháp tinh chế ái lực vi phân protein A đã biết được ưu tiên theo sáng chế tương đương với phương pháp, trong đó toàn bộ ba kháng thể, tức là hai các kháng thể đồng dime và kháng thể dị dime quan tâm khác nhau về tổng số lượng vị trí gắn kết với protein A bởi ít nhất một vị trí và một trong hai các kháng thể đồng dime không có vị trí gắn kết với protein A, do đó không gắn kết với protein A (như được thể hiện trong Fig.1).

Độ ổn định dược chất là khía cạnh quan trọng trong phát triển thành công dược phẩm và các kháng thể chứa VH3 hoặc mảnh kháng thể của nó là rất quan trọng đối với ngành công nghiệp dược phẩm sinh học. Các kháng thể điều trị chứa phân nhóm VH3 đã được nghiên cứu chuyên sâu do các vùng này gắn kết với protein A và tạo điều kiện thuận lợi cho việc thử nghiệm các mảnh kháng thể trước khi thiết kế chúng thành globulin miễn dịch; ví dụ nhiều thư viện biểu hiện thực khuẩn thể kháng thể tổng hợp được sử dụng để phát triển kháng thể và dựa trên phân nhóm VH3. Ngoài ra, các kháng thể chứa VH3 thường được chọn lọc về độ ổn định và mức độ biểu hiện cao dựa trên các phân nhóm vùng thay đổi chuỗi nặng đã biết.

Mặc dù vùng VH3 chỉ có một vị trí gắn kết với protein A với ái lực yếu hơn vùng Fc có hai vị trí có ái lực mạnh hơn (Roben PW *et al.*, (1995) J Immunol, 154(12): 6437-45), nhưng vùng VH3 vẫn có ái lực đủ để tác động vào phương pháp tinh chế ái lực vi phân protein A đã biết. Khi tinh chế kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng, trong đó chuỗi nặng được thiết kế ở vùng Fc của nó để không có gốc gắn kết với protein A chứa một vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3, thì ái lực gắn kết với protein A được phục hồi nhờ vùng VH3 và phương pháp ưu tiên được mô tả trong Fig.1 và nêu trên không còn hữu ích (Fig.2A). Trong trường hợp này, loại bỏ gốc gắn kết với protein A ở vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3 tạo ra giải pháp đơn giản và cho phép duy trì cấu trúc ban đầu của dị dime mong muốn (Fig.2B). Theo cách khác, chuỗi nặng dị dime có thể thiết kế để có vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3 nằm trên chuỗi nặng gắn kết với

protein A ở vùng Fc của nó (Fig.2C; lưu ý rằng vùng VH3 có ái lực với protein A yếu hơn monome Fc, do đó dị dime quan tâm vẫn rửa giải ở độ pH riêng biệt khỏi các kháng thể đồng dime còn lại, thường ở độ pH = 4, trong khi đó hiện nay các kháng thể đồng dime gắn kết với protein A chứa hai vị trí gắn kết với protein A và rửa giải ở độ pH ≤ 3).

Quan trọng hơn, khi tinh chế kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng, trong đó cả hai chuỗi nặng chứa vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3, thì phương pháp tái tạo vị trí mô tả nêu trên chỉ hữu ích một phần (Fig.2D và Fig.15B). Phương pháp tinh chế vi phân sử dụng protein A chỉ hiệu quả khi mức độ gắn kết với protein A ở ít nhất một (Fig.2E) hoặc cả hai (Fig.2F) vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3 được loại bỏ.

Theo đó, vẫn cần loại bỏ gốc gắn kết với protein A ở các vùng VH3 khi sản xuất kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng chứa phân nhóm vùng thay đổi này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến kháng thể đặc hiệu kép kháng CD3 của người chứa chuỗi gắn kết thứ hai có thể nhận diện và gắn kết với kháng nguyên gây bệnh.

Thuật ngữ "kháng nguyên gây bệnh" được dùng trong bản mô tả để chỉ kháng nguyên hoặc epitop bất kỳ liên quan đến tình trạng bệnh lý, như gen chỉ thị ung thư hoặc gen chỉ thị của một số bệnh rối loạn chức năng chuyển hóa hoặc miễn dịch khác. Ngoài ra, gen chỉ thỉ bệnh cũng có thể liên quan đến bệnh truyền nhiễm, như virut hoặc vi khuẩn gây bệnh.

Theo sáng chế, hai sợi gắn kết của kháng thể đặc hiệu kép kháng CD3 của người mỗi sợi chứa vùng hằng định globulin miễn dịch, trong đó sợi thứ nhất hoặc polypeptit thứ nhất gắn kết với protein A và sợi thứ hai hoặc polypeptit thứ hai không gắn kết với protein A.

Theo sáng chế, polypeptit thứ nhất gắn kết với protein A và polypeptit thứ hai không gắn kết với protein A, có nghĩa là polypeptit thứ hai không có một số gốc axit amin gắn kết với protein A và polypeptit thứ hai gắn kết với protein A yếu hơn sợi thứ nhất.

Theo sáng chế, polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai của globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, chứa vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế có miền CH3 cải biến có mặt phân cách protein-protein để tạo ra nhiều kháng thể dị dime

hơn kháng thể đồng dime. Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai chứa vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế có miền CH3 biến đổi có mặt phân cách protein-protein, trong đó mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ nhất chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®), và mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ hai chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Tốt hơn nếu, mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ hai chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 84,4 và ít nhất một gốc axit amin thay thế khác ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai chứa vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế có miền CH3 biến đổi có mặt phân cách protein-protein, trong đó mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ nhất chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 88 và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®), và mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ hai chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 85,1 và/hoặc 86 và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Theo một khía cạnh khác, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất gắn kết với phức hợp protein CD3 và vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ hai gắn kết với kháng nguyên gây bệnh hoặc vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất gắn kết với kháng nguyên gây bệnh và vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ hai gắn kết với phức hợp protein CD3; và

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa chuỗi nặng CDR1 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.194, chuỗi nặng CDR2 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.195 và chuỗi nặng CDR3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.196, và chuỗi nhẹ CDR1 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ

ID NO.197, chuỗi nhẹ CDR2 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.198 và chuỗi nhẹ CDR3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.199; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa chuỗi nặng CDR1 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.200, chuỗi nặng CDR2 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.201 và chuỗi nặng CDR3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.202, và chuỗi nhẹ CDR1 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.203, chuỗi nhẹ CDR2 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.204 và chuỗi nhẹ CDR3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.205; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa chuỗi nặng CDR1 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.352, chuỗi nặng CDR2 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.353 và chuỗi nặng CDR3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.354, và chuỗi nhẹ CDR1 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.355, chuỗi nhẹ CDR2 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.356 và chuỗi nhẹ CDR3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.357.

Các kháng thể đặc hiệu kép kháng CD3 của người này được sử dụng không chỉ để điều trị nhiều bệnh ung thư và bệnh viêm và bệnh tự miễn ở người. Mục tiêu chủ yếu trong lĩnh vực điều trị bệnh ung thư là tiêu diệt đặc hiệu tế bào ung thư hơn mô và tế bào khỏe mạnh. Các phương pháp điều trị tái định hướng tiêu diệt tế bào T một cách an toàn chống lại kháng nguyên bề mặt tế bào liên quan đến khối u có thể cải thiện hiệu lực điều trị trên lâm sàng. Ví dụ về các bệnh ung thư chưa được điều trị hiệu quả trên lâm sàng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư phổi, bênh u lympho và bệnh đa u tủy. Liệu pháp tiêu diệt tế bào T gây bệnh có thể hiệu quả hơn liệu pháp ức chế biệt hóa tế bào T trong điều trị bệnh viêm và tự miễn, như bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng rải rác và bệnh đái tháo đường.

Ví dụ về các kháng nguyên gây bệnh quan trọng bao gồm các sản phẩm gen CD33, TROP2, CD105, GD2, GD3, CEA, VEGFR1, VEGFR2, NCAM, CD133, CD123, ADAM17, MCSP, PSCA, FOLR1, CD19, CD20, CD38, EpCAM, HER2, EGFR, PSMA, IgE, Integrin a4b1, CCR5, LewisY, FAP, MUC-1, Wue-1, MSP, EGFRvIII, glycoprotein P, AFP, ALK, protein BAGE, CD30, CD40, CTLA4, ErbB3, ErbB4, Mesothelin, OX40, CA125, CAIX, CD66e, cMet, EphA2, HGF/SF, MUC1, Phosphatiđylserin, TAG-72,

TPBG, β-catenin, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, caspase-8, CDK4, Cyclin-B1, CYP1B1, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, GAGE-1, GAGE-2, GloboH, glypican-3, GM3, gp100, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE1, MAGE2, MAGE3, MAGE4, MAGE6, MAGE12, MART-1, ML-IAP, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16, MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR-85, NY-ESO1, p15, p53, PAP, PAX3 PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, protein RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, survivin, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TRP-1, TRP-2, tyrosinaza, uroplakin-3.

Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh chứa các trình tự axit amin chuỗi nặng CDR1, CDR2 và CDR3 và các trình tự axit amin chuỗi nhẹ CDR1, CDR2 và CDR3, tương ứng được chọn từ nhóm bao gồm i) SEQ ID NO.206-SEQ ID NO.211; ii) SEQ ID NO.212-SEQ ID NO.217; iii) SEQ ID NO.218-SEQ ID NO.223; iv) SEQ ID NO.224-SEQ ID NO.229; v) SEQ ID NO.230-SEQ ID NO.235; vi) SEQ ID NO.236-SEQ ID NO.241; vii) SEQ ID NO.242-SEQ ID NO.247; viii) SEQ ID NO.248-SEQ ID NO.253; ix) SEQ ID NO.254-SEQ ID NO.259; x) SEQ ID NO.260-SEQ ID NO.265; xi) SEQ ID NO.266-SEQ ID NO.271; và xii) SEQ ID NO.272-SEQ ID NO.277;

Theo một khía cạnh khác, vùng hằng định của polypeptit thứ hai của globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó là vùng IgG3 CH3.

Theo một khía cạnh khác, vùng hằng định của polypeptit thứ hai của globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, chứa miền CH3 không có nguồn gốc từ IgG, và vùng không IgG3 CH3 này chứa ít nhất một gốc thay thế để làm giảm/loại bỏ gắn kết với protein A.

Theo một khía cạnh khác, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ hai của globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó là vùng VH3 chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến để làm giảm gắn kết với protein A.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng các vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3 có thể dễ dàng được tạo ra và tinh chế với độ tinh khiết cao bằng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A. Các kháng thể này có hoạt lực cao hơn các dược chất đã biết và dễ sản xuất.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất kháng thể dị dime đặc hiệu kép kháng CD3 của người có ít nhất một vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3 có nguồn gốc từ dòng tế bào chủ động vật có vú tái tổ hợp, trong đó kháng thể đặc hiệu kép này dễ dàng được phân lập sau bước sắc ký ái lực sử dụng protein A với độ tinh khiết cao.

Cụ thể, vùng VH3 cải biến chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 57, 65, 81, 82a và tổ hợp 19/57/59 (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và còn tốt hơn nữa nếu, trong đó vùng VH3 cải biến chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 57A, 57E, 65S, 81E, 82aS và tổ hợp 19G/57A/59A (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Theo một khía cạnh khác, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, có thể còn chứa các gốc thay thế, trong đó vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: I34M, V48I, A49G, R58N/Y, I69L, A71T và T73K (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, T51A, R66G, F71Y và P96F (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat); hoặc vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa gốc axit amin thay thế I34M, A49G và A71T (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa gốc axit amin thay thế M4L, L46R, L47W và F71Y (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Theo phương án khác, vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người. Tốt hơn nếu, vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ vùng IGHV3-23 của người. Tốt hơn nữa nếu, vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18 hoặc SEQ ID NO.60.

Theo phương án ưu tiên, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người hoặc phân nhóm VK3 của người. Tốt hơn nếu, vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ vùng VK1-39 của

người hoặc vùng VK3-20 của người. Tốt hơn nữa nếu, vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID NO.23) hoặc vùng IGKV3-20*01 của người (SEQ ID NO.24). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19 hoặc SEQ ID NO.61.

Theo phương án ưu tiên, vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng nhân tạo có các đột biến ngược được chọn từ nhóm bao gồm: I34M, V48I, A49G, R58N/Y, I69L, A71T và T73K (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và vùng thay đổi chuỗi nhẹ nhân tạo có các đột biến ngược được chọn từ nhóm bao gồm: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y và P96F (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat). Tốt hơn nữa nếu, vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng nhân tạo có các đột biến ngược I34M, A49G và A71T (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và vùng thay đổi chuỗi nhẹ nhân tạo có các đột biến ngược M4L, L46R, L47W và F71Y (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Theo một khía cạnh khác, vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 của globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.48, và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.51; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.49, và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.51; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.358, và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.51; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.101, và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.105; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.103, và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.106; hoặc

trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.104, và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.106.

Phức hợp protein CD3 chứa một số tiểu đơn vị, ví dụ delta, epsilon và gama. Theo phương án ưu tiên, vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 gắn kết với tiểu đơn vị CD3 epsilon.

Vùng gắn kết epitop theo sáng chế bao gồm tổ hợp một hoặc nhiều vùng thay đổi chuỗi nặng và một hoặc nhiều vùng thay đổi chuỗi nhẹ bổ sung cùng nhau tạo ra vị trí gắn kết cho phép globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết đặc hiệu với một hoặc nhiều epitop. Theo một phương án, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất là mảnh FAB và vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ hai là mảnh scFv. Theo cách khác, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất là mảnh scFv và vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ hai là mảnh FAB.

Theo một phương án, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với HER2. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22), và vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID NO.23).

Theo phương án ưu tiên, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh HER2 chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20 và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.21. Theo phương án ưu tiên khác, vùng gắn kết epitop gắn kết với HER2 có thể chứa vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ được nối với nhau bằng mối liên kết G_4S tạo ra mảnh scFV có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.107. Tốt hơn nếu, vùng thay đổi của mảnh scFv chứa gốc axit amin cải biến để loại bỏ gắn kết với protein A, trong đó gốc axit amin thay thế này là 65S (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và mảnh scFv có

trình tự như nêu trong SEQ ID NO.109 hoặc gốc axit amin thay thế này là 82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) và mảnh scFv có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.111.

Cụ thể, chuỗi gắn kết Herceptin này chứa vùng thay đổi chuỗi nặng mã hóa bởi gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.20 và vùng thay đổi chuỗi nhẹ mã hóa bởi gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.21.

Theo một phương án khác, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với CD38. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.112 hoặc 114 hoặc 122. Vùng gắn kết epitop còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID NO.23). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.113 hoặc 115 hoặc 123.

Cụ thể, polypeptit gắn kết với CD38 chứa cặp vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ mã hóa bởi cặp gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.116/SEQ ID NO.117, SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130, SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134 và SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136.

Theo một phương án, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với OX40. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.139. Vùng gắn kết epitop còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID

NO.23). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.140.

Tốt nhất nếu, vùng thay đổi chuỗi nặng nhân tạo này chứa gốc axit amin cải biến để loại bỏ gắn kết với protein A chứa gốc axit amin thay thế G65S hoặc gốc axit amin thay thế N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Cụ thể, polypeptit gắn kết với OX40 chứa cặp vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ mã hóa bởi cặp gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142, SEQ ID NO.278/SEQ ID NO.280 và SEQ ID NO.279/SEQ ID NO.281.

Theo một phương án, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với CD19. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22) và tốt nhất nếu có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.296. Vùng gắn kết epitop còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID NO.23) và tốt nhất nếu có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.297. Theo phương án ưu tiên, vùng thay đổi chuỗi nặng này chứa gốc axit amin cải biến để loại bỏ gắn kết với protein A chứa gốc axit amin thay thế G65S hoặc gốc axit amin thay thế N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Cụ thể, polypeptit gắn kết với CD19 chứa cặp vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ mã hóa bởi cặp gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.296/297.

Theo một phương án, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với CD20. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.143. Vùng gắn kết epitop còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID

NO.23). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.144.

Tốt nhất nếu, vùng thay đổi chuỗi nặng nhân tạo này chứa gốc axit amin cải biến để loại bỏ gắn kết với protein A chứa gốc axit amin thay thế G65S hoặc gốc axit amin thay thế N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Cụ thể, polypeptit gắn kết với EGFR chứa cặp vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ mã hóa bởi cặp gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144, SEQ ID NO.282/SEQ ID NO.284, SEQ ID NO.283/SEQ ID NO.285.

Theo một phương án, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với EGFR. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.145. Vùng gắn kết epitop còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID NO.23). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.146.

Tốt nhất nếu, vùng thay đổi chuỗi nặng nhân tạo này chứa gốc axit amin cải biến để loại bỏ gắn kết với protein A chứa gốc axit amin thay thế G65S hoặc gốc axit amin thay thế N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Cụ thể, polypeptit gắn kết với CD20 chứa cặp vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ mã hóa bởi cặp gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146, SEQ ID NO.286/SEQ ID NO.288, SEQ ID NO.287/SEQ ID NO.289, SEQ ID NO.290/SEQ ID NO.291, SEQ ID NO.292/SEQ ID NO.294.

Theo một phương án, vùng gắn kết epitop gắn kết với kháng nguyên gây bệnh gắn kết với IgE. Vùng gắn kết epitop này chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm

của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VH3 của người, tốt hơn nếu vùng VH3-23 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể nhân tạo tương ứng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.298 hoặc kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.304. Vùng gắn kết epitop còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ phân nhóm VK1 của người, tốt hơn nếu vùng VK1-39 của người, tốt hơn nữa nếu vùng IGKV1-39*01 của người (SEQ ID NO.23). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể nhân tạo tương ứng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.299 hoặc kháng thể tương ứng ở chuột có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.305.

Tốt nhất nếu, vùng thay đổi chuỗi nặng này chứa gốc axit amin cải biến để loại bỏ gắn kết với protein A chứa gốc axit amin thay thế G65S hoặc gốc axit amin thay thế N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Cụ thể, polypeptit gắn kết IgEchứa cặp vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ bởi cặp gen có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.298/SEQ ID NO.299, SEQ ID NO.300/SEQ ID NO.302, SEQ ID NO.301/SEQ ID NO.303, SEQ ID NO.304/SEQ ID NO.305, SEQ ID NO.306/SEQ ID NO.308, SEQ ID NO.307/SEQ ID NO.309.

Các kháng thể kháng CD3 tạo ra độc tính bằng cả cơ chế trực tiếp lẫn gián tiếp. Cơ chế gián tiếp được điều hòa bởi vùng Fc của kháng thể CD3 mà tương tác với tế bào miễn dịch biểu hiện thụ thể Fc dẫn đến hoạt hóa tế bào T tạm thời và giải phóng xytokin. Do đó, để cải thiện độ an toàn của globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó theo sáng chế, vùng hằng định globulin miễn dịch của polypeptit thứ nhất và/hoặc polypeptit thứ hai không gắn kết hoặc gắn kết yếu với tế bào miễn dịch kích thích và/hoặc bổ thể C1q. Tốt hơn nếu, vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế để loại bỏ gắn kết thụ thể Fc ở vùng bản lề bên dưới. Tốt hơn nữa nếu, vùng hằng định globulin miễn dịch của polypeptit thứ nhất và/hoặc polypeptit thứ hai chứa các gốc axit amin thay thế L234A và/hoặc L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU). Tốt nhất nếu, vùng hằng định globulin miễn dịch của polypeptit thứ nhất và/hoặc polypeptit thứ hai chứa các gốc axit amin thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó vùng gắn kết epitop gắn kết với tiểu đơn vị CD3 epsilon của phức hợp protein CD3 và là mảnh FAB có độ ổn định nhiệt FAB cao hơn độ ổn định nhiệt FAB của kháng thể OKT3 thể khảm chứa vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25 và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26, như được đo bằng phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp (DSC) như được mô tả trong Fig.9.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó theo sáng chế, trong đó một vùng gắn kết epitop gắn kết với tiểu đơn vị CD3 epsilon của phức hợp protein CD3 và vùng gắn kết epitop còn lại gắn kết với kháng nguyên gây bệnh, gắn kết với HER2. Hoạt lực của globulin miễn dịch dị dime này hoặc mảnh kháng thể của nó để tái định hướng tiêu diệt tế bào T có thể được đo bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy *in vitro* (RDL-FACS) hoặc phương pháp đo màu (RDL-MTS) trên các dòng tế bào biểu hiện HER2, như JIMT-1, BT-474 và MDA-MB-231, như được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Theo một phương án, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với CD3 epsilon và HER2 tiêu diệt tế bào JIMT-1 với hoạt lực bằng 21pM hoặc nhỏ hơn. Theo phương án khác, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó cũng tiêu diệt tế bào BT-474 với hoạt lực bằng 2pM hoặc nhỏ hơn. Ngoài ra, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó cũng tiêu diệt tế bào MDA-MB-231 với hoạt lực bằng 0,2nM hoặc nhỏ hơn. Hoạt tính gây độc tế bào của toàn bộ dòng tế bào được đo trong thử nghiệm RDL được thực hiện với PBMC của người ở tỷ lệ tế bào kích thích:tế bào đích bằng 10:1 trong 48 giờ. Ngoài ra, globulin miễn dịch dị dime này hoặc mảnh kháng thể của nó có tác dụng kháng khối u mạnh khi được thử nghiệm *in vivo* trên mô hình động vật ghép ngoại lai JIMT-1/PBMC. Tốt hơn nếu, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó tiêu diệt tế bào JIMT-1 ở liều lượng bằng 0,05mg/kg trên mô hình động vật ghép ngoại lai tế bào JIMT-1.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với:

i) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.159 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin

như nêu trong SEQ ID NO.47 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.160 và gắn kết với HER2;

ii) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.161 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3 và gắn kết với HER2, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.162 và gắn kết với CD3 epsilon;

iii) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.163 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.47 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.164 và gắn kết với HER2;

iv) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.165 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.166 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.167 và gắn kết với HER2;

v) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.168 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.89 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.167 và gắn kết với HER2;

vi) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.169 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.119 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.162 và gắn kết với CD3 epsilon;

vii) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.170 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.138 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.171 và gắn kết với CD3 epsilon;

viii) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.176 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.119 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.177 và gắn kết với CD3 epsilon;

ix) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.178 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.128 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.179 và gắn kết với CD3 epsilon;

x) phức hợp protein CD3 và OX40, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.172 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.173 và gắn kết với OX40, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.162 và gắn kết với CD3 epsilon;

xi) phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.174 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.175 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.171 và gắn kết với CD3 epsilon;

xii) phức hợp protein CD3 và CD20, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.180 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.181 và gắn kết với CD20, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.177 và gắn kết với CD3 epsilon.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với:

phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.310 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3 và gắn kết với HER2, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.312 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.132 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.313 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.138 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và OX40, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.314 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.315 và gắn kết với OX40, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và OX40, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.316 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.317 và gắn kết với OX40, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và CD20, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.318 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.319 và gắn kết với CD20, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và CD20, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.320 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.321 và gắn kết với CD20, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.322 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.323 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.324 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.325 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.326 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.327 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.328 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như

nêu trong SEQ ID NO.329 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và CD19, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.330 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.331 và gắn kết với CD19, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và IgE, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.332 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.333 và gắn kết IgE, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và IgE, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.334 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.335 và gắn kết IgE, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và IgE, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.336 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.337 và gắn kết IgE, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và IgE, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.338 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.339 và gắn kết IgE, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và OX40, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.340 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.173 và gắn kết với OX40, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và CD20, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.341 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.181 và gắn kết với CD20, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.342 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.175 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.343 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.344 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và IgE, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.345 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.346 và gắn kết IgE, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon;

phức hợp protein CD3 và IgE, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.347 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.348 và gắn kết IgE, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.311 và gắn kết với CD3 epsilon.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó polypeptit gắn kết với CD3 này chứa ít nhất một hoặc tổ hợp vùng thay đổi chuỗi nhẹ và vùng thay đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.48/51, 49/51, 101/105, 103/106, 104/106, 358/51 và polypeptit gắn kết với kháng nguyên gây bệnh này chứa ít nhất một hoặc tổ hợp vùng thay đổi chuỗi nhẹ và vùng thay đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.20/SEQ ID NO.21, SEQ ID NO.116/SEQ ID NO.117, SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130, SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134, SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136, SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140, SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142, SEQ ID NO.278/SEQ ID NO.280, SEQ ID NO.279/SEQ ID NO.281, SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144, SEQ ID NO.282/SEQ ID NO.284, SEQ ID NO.283/SEQ ID NO.285, SEQ ID NO.296/SEQ ID NO.297, SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146, SEQ ID NO.286/SEQ ID NO.288, SEQ ID NO.287/SEQ ID NO.289, SEQ ID NO.290/SEQ ID NO.291, SEQ ID NO.292/SEQ ID NO.294, SEQ ID NO.293/SEQ ID NO.295, SEQ ID NO.298/SEQ ID NO.299, SEQ ID NO.300/SEQ ID

NO.302, SEQ ID NO.301/SEQ ID NO.303, SEQ ID NO.304/SEQ ID NO.305, SEQ ID NO.306/SEQ ID NO.308, SEQ ID NO.307/SEQ ID NO.309.

Như nêu trên, cần sản xuất hiệu quả kháng thể dị dime chuỗi nặng kháng CD3 của người không chứa kháng thể đồng dime kháng CD3 của người, trong đó kháng thể đặc hiệu kép đã được bài tiết được phân lập dễ dàng từ dịch nổi nuôi cấy tế bào có nguồn gốc từ dòng tế bào chủ động vật có vú tái tổ hợp. Để thực hiện quá trình này, phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A có thể được sử dụng để phân lập globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó chứa vùng thay đổi của phân nhóm VH3, trong đó vị trí gắn kết với protein A ở ít nhất một nhưng tốt hơn nếu ở cả hai vùng gắn kết epitop có cấu trúc VH3 được loại bỏ. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, bao gồm các bước sau:

ia) tổng hợp vectơ ADN mã hóa chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất và vectơ ADN mã hóa chuỗi nặng của polypeptit thứ hai, trong đó một hoặc cả hai vectơ ADN này hoặc vectơ ADN thứ ba tùy ý mã hóa chuỗi nhẹ thông thường hoặc chuỗi nhẹ lắp ráp với chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất hoặc polypetit thứ hai; hoặc

ib) tổng hợp một vectơ ADN mã hóa các chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, trong đó vectơ ADN này tùy ý mã hóa chuỗi nhẹ thông thường hoặc chuỗi nhẹ lắp ráp với chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất hoặc polypetit thứ hai; và

trong đó các vectơ ADN này thích hợp để biểu hiện tạm thời hoặc ổn định ở tế bào chủ động vật có vú;

ii) chuyển nạp hoặc đồng chuyển nạp các vectơ ADN thu được ở bước (i) vào dòng tế bào chủ động vật có vú;

iii) nuôi cấy dòng tế bào đã được chuyển nạp hoặc dòng tế bào đã được chọn lọc ổn định của nó và thu lấy dịch nổi nuôi cấy tế bào;

iv) cho dịch nổi nuôi cấy tế bào tiếp xúc với nhựa sắc ký ái lực chứa protein A;

v) rửa giải và thu nhận globulin miễn dịch dị dime mong muốn.

Tốt hơn nếu, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó trong hợp chất tinh chế thu được ở bước (v) có độ tinh khiết ít nhất bằng 95%. Tốt hơn nữa nếu, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó trong hợp chất tinh chế thu được

ở bước (v) có độ tinh khiết ít nhất bằng 96%. Còn tốt hơn nữa nếu, globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó trong hợp chất tinh chế thu được ở bước (v) có độ tinh khiết ít nhất bằng 97%. Độ tinh khiết củglobulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó trong sản phẩm tinh chế có thể được xác định bằng phương pháp điện di mao quản.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến polypeptit chứa ít nhất một CDR được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.224-SEQ ID NO.229, SEQ ID NO.230-SEQ ID NO.235 và SEQ ID NO.352-SEQ ID NO.357; hoặc tổ hợp các cặp vùng thay đổi chuỗi nhẹ và vùng thay đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.122/SEQ ID NO.123, SEQ ID NO.124/SEQ ID NO.125, SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130, SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136, SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134, SEQ ID NO.104/SEQ ID NO.106; và cặp trình tự chỗi nhẹ và chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.126/SEQ ID NO.127 hoặc SEQ ID NO.128, SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132, SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138, SEQ ID NO.359/SEQ ID NO.360.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện phương pháp sắc ký ái lực vi sử dụng protein A. Các chuỗi nặng đều không chứa vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3. Ký hiệu: [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng và [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng. Độ pH của dung dịch rửa giải được thể hiện.

Fig.2A-Fig.2F là sơ đồ thể hiện các vấn đề gặp phải khi tinh chế kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều vùng VH3 bằng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A. Các giải pháp dựa trên đột biến vị trí gắn kết với protein A ở ít nhất một vùng VH3 của dị dime được thể hiện. Fig.2A là sơ đồ thể hiện các vấn đề gặp phải khi tinh chế kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng chứa vùng VH3 ở chuỗi nặng không gắn kết với protein A ở vùng Fc của nó. Fig.2B là sơ đồ thể hiện giải pháp để khắc phục vấn đề tinh chế được mô tả trong Fig.2A, chuỗi nặng của dị dime không gắn kết với protein A ở vùng Fc của nó chứa vùng VH3 đã được đột biến để loại bỏ vị trí gắn kết với protein A của nó. Fig.2C là sơ đồ thể hiện giải pháp khác để khắc phục vấn đề được mô tả trong Fig.2A, kháng thể dị dime chỉ chứa một vùng VH3 và kháng thể dị dime này được thiết kế để có vùng VH3 nằm trên chuỗi nặng gắn kết với protein A ở vùng Fc của nó (giải pháp là tái định vị vùng VH3). Fig.2D là sơ đồ thể hiện các vấn đề gặp phải khi cả hai

chuỗi nặng của dị dime chứa vùng VH3. Fig.2E là sơ đồ thể hiện giải pháp để khắc phục vấn đề tinh chế được mô tả trong Fig.2D, chuỗi nặng của dị dime không gắn kết với protein A ở vùng Fc của nó chứa vùng VH3 đã được đột biến để loại bỏ vị trí gắn kết với protein A của nó. Fig.2F là sơ đồ thể hiện giải pháp khắc phục vấn đề tinh chế được mô tả trong Fig.2D, mỗi vùng VH3 có vị trí gắn kết với protein A của nó được loại bỏ. Các kháng thể được thể hiện trong ô hình chữ nhật là các kháng thể rửa giải đồng thời trong phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A. Độ pH A và độ pH B chênh nhau khoảng một đơn vị độ pH và cho phép phân tách hiệu quả các kháng thể gắn kết với protein A. Thông thường, độ pH A = 4 và độ pH B = 3, tương ứng. Ký hiệu: [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng và [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng.

Fig.3 là đồ thị thể hiện lượng vết của mảnh Fc 133 khi phân tích bằng phương pháp sắc ký gradien nồng độ sử dụng protein A (cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™). Đồ thị hàm số của độ hấp thụ ở bước sóng 280nm theo tổng thể tích pha động được thể hiện dưới dạng đường liền nét. Đồ thị hàm số của độ pH pha động và đồ thị hàm số của tỷ lệ phần trăm dung dịch đệm rửa giải (B) trong pha động tương ứng được thể hiện dưới dạng đường nét đứt và đường chấm gạch.

Fig.4A-Fig.4C là đồ thị thể hiện lượng vết của các kháng thể khi phân tích bằng phương pháp sắc ký gradien nồng độ sử dụng protein A. Đồ thị hàm số của độ hấp thụ ở bước sóng 280nm theo tổng thể tích pha động được thể hiện dưới dạng đường liền nét. Đồ thị hàm số của độ pH pha động và đồ thị hàm số của tỷ lệ phần trăm dung dịch đệm rửa giải (B) trong pha động tương ứng được thể hiện dưới dạng đường nét đứt và đường chấm gạch. Fig.4A: kháng thể FAB-Fc 133 kháng HER2 (cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™). Fig.4B: kháng thể ScFv-Fc 133 kháng HER2 (cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™). Fig.4C: kháng thể FAB kháng HER2 (cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™ và cột protein A HiTrap™ MabSelect™).

Fig.5 là hình ảnh thể hiện các trình tự axit amin của mỗi 7 phân nhóm vùng khung VH đã biết của người. Các trình tự được sắp thẳng hàng theo hệ thống đánh số thứ tự Kabat. Các vị trí trong phân nhóm vùng khung VH3-23 của người tương tác với vùng D của protein A được in đậm.

Fig.6A-Fig.6I là đồ thị thể hiện lượng vết của các kháng thể khi phân tích bằng phương pháp sắc ký gradien nồng độ sử dụng protein A (cột protein A HiTrap™

MabSelect™). Đồ thị hàm số của độ hấp thụ ở bước sóng 280nm theo tổng thể tích pha động được thể hiện dưới dạng đường liền nét. Đồ thị hàm số của độ pH pha động và đồ thị hàm số của tỷ lệ phần trăm dung dịch đệm rửa giải (B) trong pha động tương ứng được thể hiện dưới dạng đường nét đứt và đường chấm gạch. Fig.6A: kháng thể FAB kháng HER2. Fig.6B: kháng thể FAB T57A kháng HER2. Fig.6C: kháng thể FAB T57E kháng HER2. Fig.6D: kháng thể FAB G65S kháng HER2. Fig.6E: kháng thể FAB R66Q kháng HER2. Fig.6F: kháng thể FAB kháng HER2 T68V. Fig.6G: kháng thể FAB Q81E kháng HER2. Fig.6H: kháng thể FAB N82aS kháng HER2. Fig.6I: kháng thể FAB R19G/T57A/Y59A kháng HER2.

Fig.7 là bảng thể hiện hằng số phân ly (KD) của các biến thể FAB được chọn kháng đặc hiệu kháng HER2.

Fig.8A-Fig.8D là đồ thị thể hiện lượng vết của các kháng thể khi phân tích bằng phương pháp sắc ký gradien nồng độ sử dụng protein A (cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™). Đồ thị hàm số của độ hấp thụ ở bước sóng 280nm theo tổng thể tích pha động được thể hiện dưới dạng đường liền nét. Đồ thị hàm số của độ pH pha động và đồ thị hàm số của tỷ lệ phần trăm dung dịch đệm rửa giải (B) trong pha động tương ứng được thể hiện dưới dạng đường nét đứt và đường chấm gạch. Fig.8A: kháng thể ScFv(G65S)-Fc 133 kháng HER2. Fig.8B: kháng thể ScFv(N82aS)-Fc 133 kháng HER2. Fig.8C: kháng thể FAB(G65S)-Fc 133 kháng HER2. Fig.8D: kháng thể FAB(N82aS)-Fc 133 kháng HER2.

Fig.9A-Fig.9F là các hình vẽ thể hiện phương pháp thiết kế kháng thể nhân tạo OKT3 trên các vùng khung ổn định của người. Fig.9A-Fig.9C là bảng số liệu thể hiện đặc tính của các kháng thể nhân tạo được thiết kế dưới dạng kháng thể IgG1 của người. HPB-ALL bắt màu tương đối với kháng thể OKT3 thể khảm: (-) thể hiện không gắn kết, (+) gắn kết yếu, (++) gắn kết vừa phải và (+++) gắn kết tương đương. Fig.9D là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của các kháng thể được chọn. Fig.9E là bảng số liệu thể hiện đặc tính của các kháng thể nhân tạo được thiết kế dưới dạng protein dung hợp scFv-Fv. HPB-ALL bắt màu tương đối với kháng thể OKT3 thể khảm: (-) thể hiện không gắn kết, (+) gắn kết yếu, (++) gắn kết vừa phải và (+++) gắn kết tương đương. Fig.9F là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của kháng thể scFv-Fv được chọn.

Fig.10A-Fig.B là các hình vẽ thể hiện phương pháp thiết kế kháng thể nhân tạo SP34 trên các vùng khung ổn định của người. Fig.10A là bảng số liệu thể hiện đặc tính của các kháng thể nhân tạo được thiết kế dưới dạng kháng thể IgG1 của người. Fig.10B là bảng số liệu thể hiện đặc tính của các kháng thể nhân tạo được thiết kế dưới dạng protein dung hợp scFv-Fv (Fc của IgG1 isotýp của người). Dữ liệu SPR so với kháng thể SP34 thể khảm đối với protein dung hợp chứa vùng 1-26_Fc và CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài: (-) thể hiện không gắn kết, (+) gắn kết yếu, (++) gắn kết vừa phải, mạnh nhưng không gắn kết tương đương (+++), và (++++) gắn kết tương đương.

Fig.11A-Fig.11J là các hình vẽ thể hiện đặc tính của các kháng thể kháng CD38 của người. Fig.11A: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể HB-7 thể khảm và kháng nguyên CD38 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 200RU kháng thể HB-7 thể khảm được cộng kết. Protein CD38 của người (vùng ngoại bào CD38 của người chứa trình tự đánh dấu polyhistidin) được tiêm vào ở nồng độ bằng 125, 31, 7,8, 3,9, 1,9, 1 và 0,5nM ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút trong HBS-P. Fig.11B: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất và kháng nguyên CD38 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 200RU kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất kháng thể được cộng kết. Protein CD38 của người (vùng ngoại bào CD38 của người chứa trình tự đánh dấu polyhistidin) được tiêm vào ở nồng độ bằng 50, 25, 12,5, 6,25 và 0,39 nM ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút trong HBS-P. Fig.11C: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất và kháng nguyên CD38 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 200RU kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất được cộng kết. Protein CD38 của người (vùng ngoại bào CD38 của người chứa trình tự đánh dấu polyhistidin) được tiêm vào ở nồng độ bằng 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19, và 0,1 nM ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút trong HBS-P. Fig.11D: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất và kháng nguyên CD38 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 200RU kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất kháng thể được cộng kết. Protein CD38 của người (vùng ngoại bào CD38 của người chứa trình tự đánh dấu polyhistidin) được tiêm vào ở nồng độ bằng 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19, và 0,1 nM

ở tốc độ dòng bằng 30µl/phút trong HBS-P. Fig.11E: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể 767 của người và kháng nguyên CD38 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 200RU kháng thể 767 của người được cộng kết. Protein CD38 của người (vùng ngoại bào CD38 của người chứa trình tự đánh dấu polyhistidin) được tiêm vào ở nồng độ bằng 500, 250, 125, 62,5, 31,25, và 15,6 nM ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút trong HBS-P. Ái lực thu được từ đồ thị đáp ứng cân bằng (Req) so với nồng độ chất phân tích (C) theo phương trình sau: $Req = KA*C*R_{cực\ đại}/(KA*C*n+1)$, nồng độ bằng 50% nồng độ bão hòa là KD. Toàn bộ các dữ liệu SPR được thể hiện dưới dạng số lượng đơn vị đáp ứng (được viết tắt là RU; trục Y) theo thời gian (trục X). Fig.11F là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của kháng thể HB-7 thể khảm và kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất. Fig.11G là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của kháng thể 9G7 thể khảm và kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất. Fig.11H là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất kháng thể. Fig.11I là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của dòng 767 của người kháng thể. Fig.11J là bảng thể hiện các đặc tính của các kháng thể nhân tạo 9G7.

Fig.12A-C là sơ đồ thể hiện các kháng thể BEAT HER2/CD3 in alternative cấu trúcs. Fig.12A: các kháng thể BEAT HER2/CD3-1 (cấu trúc A) và BEAT HER2/CD3-2 (cấu trúc B). Fig.12B: các kháng thể BEAT HER2/CD3-3 (cấu trúc C) và BEAT HER2/CD3(SP34) (cấu trúc D). Fig.12C: kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) (cấu trúc E). Ký hiệu: [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng. [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng.

Fig.13 là đồ thị thể hiện đặc tính tinh chế protein A của kháng thể BEAT HER2/CD3-1 (Vết hấp thụ ở bước sóng 280nm). Cột: 1mL MabSelect SuRe. Tốc độ dòng: 1mL/phút. Dung dịch đệm làm việc: NaH_2PO_4 0,2 M (độ pH = 6). Dung dịch đệm rửa giải số 1: Na Axetat 20mM (độ pH = 4; 20mL). Dung dịch đệm rửa giải số 2: Glyxin 0,1M (độ pH = 3; 20mL). Trung hòa: 1/10 thể tích bằng Tris 1M (độ pH = 8).

Fig.14 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích điện di mao quản của kháng thể BEAT HER2/CD3-1.

Fig.15A là hình ảnh thể hiện kết quả phân tích SDS-PAGE của kháng thể BEAT HER2/CD3-1 chứa gốc thay thế N82aS. Fig.15B là hình ảnh thể hiện kết quả phân tích

SDS-PAGE của biến thể kháng thể BEAT HER2/CD3-1 không chứa gốc thay thế N82aS. Ký hiệu: [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng và [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng. Độ pH của dung dịch rửa giải được thể hiện.

Fig.16A: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và kháng nguyên CD3 epsilon của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với 7400RU Protein dung hợp Fc-CD3 gama-epsilon của người. Kháng thể BEAT HER2/CD3-1 được tiêm vào ở nồng độ bằng 5000, 2500, 1250, 625, 312,5 và 156,25nM ở tốc độ dòng bằng 10µL/phút trong HBS-P. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số lượng đơn vị đáp ứng (được viết tắt là RU; trục Y) theo thời gian (trục X). Ái lực thu được từ đồ thị đáp ứng cân bằng (Req) so với nồng độ chất phân tích (C) theo phương trình sau: $Req = KA*C*R_{cực\ đại}/(KA*C*n+1)$, nồng độ bằng 50% nồng độ bão hòa là KD. Fig.16B: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và kháng nguyên HER2 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 150RU kháng thể BEAT HER2/CD3-1 được cộng kết. HER2-his được tiêm vào ở nồng độ bằng 1000, 333, 111, 37, 12, 4,1, 1,4, 0,5 và 0,15nM ở tốc độ dòng bằng 30µl/phút trong HBS-P. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số lượng đơn vị đáp ứng (được viết tắt là RU; trục Y) theo thời gian (trục X). Fig.16C là hình vẽ thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và kháng thể BEAT HER2/CD3-2 được thể hiện tương ứng trên Fig.16A và Fig.16B.

Fig.17A-Fig.17G là các đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi các kháng thể BEAT HER2/CD3. Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-MTS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của 3 người tình nguyện sau 48 giờ ủ. Nồng độ kháng thể được thể hiện theo nồng độ nM. Fig.17A: Kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và BEAT HER2/CD3-2, tế bào đích: BT-474. Fig.17B: Kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và BEAT HER2/CD3-2, tế bào đích: JIMT-1. FIG 17C: Kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và BEAT HER2/CD3-2, tế bào đích: MDA-MB-231. Fig.17D: Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34), tế bào đích: NCI-N87. Fig.17E: Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34), tế bào đích: tế bào HT-1080. Fig.17F: Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1), tế bào đích: NCI-N87. Fig.17G: Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1), tế bào đích: tế bào HT-1080.

Fig.18A-Fig.18C: Mô hình động vật ghép ngoại lai JIMT-1 có bổ sung PBMC của người. Fig.18A: PBMC của người không ảnh hưởng đến sinh trưởng khối u. Fig.18B-C: Thể tích khối u (mm^3) đối với các chuột không được điều trị và điều trị bằng kháng thể BEAT HER2/CD3-1, 4 PBMC của người tình nguyện, các nhóm thử nghiệm gồm 5 chuột.

Fig.19 là sơ đồ thể hiện kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 (cấu trúc A) và kháng thể BEAT CD38-767/CD3 (cấu trúc B). [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng. [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng.

Fig.20A: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 và kháng nguyên CD38 của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với protein G và 200RU BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 kháng thể được cộng kết. Protein CD38 của người (protein chứa trình tự đánh dấu polyhistidin) được tiêm vào ở nồng độ bằng 50, 25, 12,5, 6,25 và 0,39 nM ở tốc độ dòng bằng 30µl/phút trong HBS-P. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số lượng đơn vị đáp ứng (được viết tắt là RU; trục Y) theo thời gian (trục X). Fig.20B là đồ thị thể hiện kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3.

Fig.21 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3. Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-FACS. Tế bào tác động: tế bào T tinh chế của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của hai người tình nguyện sau 48 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào RPMI 8226. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Fig.22 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi kháng thể BEAT CD38-767/CD3(SP34). Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-FACS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của 3 người tình nguyện sau 24 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào Daudi. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Fig.23 là sơ đồ thể hiện kháng thể BEAT OX40/CD3. Ký hiệu: [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng. [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng.

Fig.24 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi kháng thể BEAT OX40/CD3. Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-MTS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 20:1. Trị số trung bình của 3 người tình nguyện sau 48 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào CHO tái tổ hợp biểu hiện ổn định OX40. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Fig.25 là sơ đồ thể hiện kháng thể BEAT EGFR/CD3. Ký hiệu: [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng. [(A-)] tức là vị trí gắn kết với protein A không chức năng.

Fig.26 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi kháng thể BEAT EGFR/CD3. Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-MTS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của 4 người tình nguyện sau 48 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào HT-29. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Fig.27 là sơ đồ thể hiện kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34) (cấu trúc A) và kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) (cấu trúc B). [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng.

Fig.28 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bằng kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34). Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-FACS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của 3 người tình nguyện sau 24 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào Daudi. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Fig.29: Mức độ tương tác kháng thể-kháng nguyên được đo bằng phương pháp SPR giữa kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) và protein dung hợp 1-26_Fc CD3 epsilon của người. Chip cảm biến CM5 được ghép cặp đồng hóa trị với 500RU protein dung hợp 1-26_Fc CD3 epsilon của người. Kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) được tiêm vào ở nồng độ bằng 50, 25, 12,5, 6,2, 3,1, 0,8 và 0,4 nM ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút trong HBS-P. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số lượng đơn vị đáp ứng (được viết tắt là RU; trục Y) theo thời gian (trục X).

Fig.30 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi kháng thể BEAT CD38/CD3(SP34-Kappa2). Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-FACS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của 3 người tình nguyện sau 24 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào Daudi. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Fig.31 là sơ đồ thể hiện kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34). [(A+)] tức là vị trí gắn kết với protein A chức năng.

Fig.32 là đồ thị thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T bởi kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34). Phương pháp phân tích: phương pháp RDL-FACS. Tế bào tác động: tế bào PBMC của người. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Trị số trung bình của 3 người tình nguyện sau 24 giờ ủ. Tế bào đích: tế bào Daudi. Nồng độ kháng thể được tính theo nồng độ nM.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime gắn kết với phức hợp protein CD3 và kháng nguyên gây bệnh. Ngoài ra, globulin miễn dịch dị dime này không gắn kết với protein A, do đó có thể được tinh chế đến độ tinh khiết rất cao bằng phương pháp sắc ký ái lực.

Để giải thích bản mô tả này, các thuật ngữ sau sẽ được sử dụng và khi thích hợp, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít sẽ cũng bao gồm số nhiều và ngược lại. Cần hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa các phương án cụ thể chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "polypeptit" và "protein" được dùng trong bản mô tả để chỉ polyme của các gốc axit amin, trong đó các axit amin được kết hợp thông qua liên kết peptit để tạo ra chuỗi axit amin đã được liên kết với nhau thông qua quá trình tổng hợp loại nước. Polypeptit và protein có thể được tổng hợp bằng phương pháp hóa học hoặc phương pháp biểu hiện tái tổ hợp và không bị giới hạn bởi chiều dài axit amin tối thiểu.

Theo sáng chế, nhóm polypeptit bao gồm "protein" miễn là protein này chứa một chuỗi polypeptit. Polypeptit có thể còn ở dạng multime, như dime, trime và oligome bậc cao, tức là chứa nhiều hơn một phân tử polypeptit. Phân tử polypeptit forming such dime, trime, tức là có thể giống hoặc khác nhau. Do đó, các cấu trúc bậc cao của các multime

này được gọi là đồng dime hoặc dị dime, trime đồng nhất hoặc dị trime, v.v. Ví dụ đối với dị multime là phân tử kháng thể, mà ở dạng có trong tự nhiên, chứa hai chuỗi nhẹ polypeptit giống hệt nhau và hai chuỗi nặng polypeptit giống hệt nhau. Thuật ngữ "polypeptit" và "protein" cũng được dùng trong bản mô tả để chỉ polypeptit/protein được cải biến tự nhiên, trong đó quá trình cải biến bị ảnh hưởng bởi các quá trình cải biến sau dịch mã như quá trình glycosyl hóa, axetyl hóa, phosphoryl hóa và các quá trình tương tự. Các quá trình cải biến này là đã biết trong lĩnh vực này. Ngoài ra, thuật ngữ "polypeptit" được dùng trong bản mô tả để chỉ protein bao gồm các gốc axit amin cải biến, như loại bỏ, bổ sung và thay thế (có thể bảo thủ trong trình tự tự nhiên) vào trình tự tự nhiên. Các gốc axit amin cải biến này có thể được tạo ra với mục đích cụ thể, do đột biến điểm có định hướng, hoặc có thể được tạo ra ngẫu nhiên, do các đột biến vật chủ tạo ra protein hoặc lỗi do khuếch đại PCR.

Thuật ngữ "phức hợp CD3" được dùng trong bản mô tả để chỉ phức hợp protein được gọi là đồng thụ thể CD3 tế bào T (cụm biệt hóa 3) (Wucherpfennig KW *et al.*, (2010) Cold Spring Harb Perspect Biol, 2(4): a005140). Phức hợp protein CD3 chứa 4 chuỗi riêng biệt. ở động vật có vú, phức hợp này chứa chuỗi CD3γ, chuỗi CD3δ, và hai chuỗi CD3ε. Các chuỗi này liên quan đến phân tử được gọi là thụ thể tế bào T (TCR) và chuỗi ζ để tạo ra sự hoạt hóa tín hiệu ở lympho bào T (van der Merwe PA & Dushek O (2011) Nat Rev Immunol, 11(1): 47-55). TCR, chuỗi ζ, và các phân tử CD3 cùng chứa phức hợp TCR. Các chuỗi CD3γ, CD3δ, và CD3ε là các protein bề mặt tế bào có mối liên hệ di truyền cao của siêu nhóm globulin miễn dịch chứa vùng ngoại bào của globulin miễn dịch duy nhất. Phần đuôi nội bào của phân tử CD3 chứa cấu trúc bảo thủ duy nhất được gọi là cấu trúc hoạt hóa dạng tyrosin thụ thể miễn dịch (immunoreceptor tyrosine-based activation motif-ITAM), cần cho khả năng truyền tín hiệu của TCR. Do CD3 cần cho hoạt hóa tế bào T, nên các dược chất (thường là kháng thể đơn dòng) hướng đích CD3 đã được sử dụng làm các chất ức chế miễn dịch.

Thuật ngữ "kháng nguyên gây bệnh" được dùng trong bản mô tả để chỉ phân tử tham gia vào quá trình tiến triển bệnh. Ví dụ về kháng nguyên gây bệnh là các kháng nguyên có ở nhiều lĩnh vực điều trị bệnh, như bệnh viêm, bệnh ung thư và bệnh tự miễn. Trong lĩnh vực bệnh ung thư, kháng nguyên gây bệnh là phân tử có thể được sử dụng để sàng lọc và/hoặc kiểm soát và/hoặc điều trị hướng đích các bệnh ung thư ở quần thể đối

tượng bị bệnh, ví dụ kháng nguyên EpCAM ở bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Kháng nguyên khối u có thể được tạo ra trực tiếp bởi khối u hoặc tế bào không phải khối u do đáp ứng với sự có mặt của khối u và tốt hơn nếu, kháng nguyên khối u là các phân tử bề mặt tế bào. Kháng nguyên gây bệnh viêm là đã biết, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, xytokin tiền viêm, như TNF-α và IL-1. Kháng nguyên gây bệnh tự miễn cũng đã biết; ví dụ về các kháng nguyên này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở kháng thể kháng ADN sợi kép trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống và amyloid beta peptit ở bệnh Alzheime.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch" có thể được sử dụng thay thế cho nhau với thuật ngữ "kháng thể". Globulin miễn dịch bao gồm các kháng thể có chiều dài đầy đủ và mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc chuỗi đơn của nó. Globulin miễn dịch có thể là đồng dime hoặc dị dime. Globulin miễn dịch và kháng thể đặc hiệu có trong tự nhiên là glycoprotein tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều bản sao của đơn vị hình chữ Y, chứa 4 chuỗi polypeptit. Mỗi đơn vị hình chữ Y chứa hai bản sao giống hệt nhau của chuỗi nặng (H) và hai bản sao giống hệt nhau của chuỗi nhẹ (L), được đặt tên theo trọng lượng phân tử tương đối của chúng. Mỗi cặp chuỗi nhẹ với chuỗi nặng và mỗi cặp chuỗi nặng với một chuỗi nặng khác. Các chuỗi này được liên kết với nhau bởi các liên kết disulfua đồng hóa trị và các liên kết tương tác không đồng hóa trị. Globulin miễn dịch và kháng thể đặc hiệu có trong tự nhiên chứa các vùng thay đổi, là hai bản sao của vị trí gắn kết kháng nguyên. Papain, enzym thủy phân protein phân tách đơn vị hình chữ "Y" thành 3 phân tử riêng biệt, hai phân tử được gọi là "mảnh Fab" hoặc "mảnh FAB" (Fab = mảnh gắn kết kháng nguyên) và một phân tử được gọi là "mảnh Fc" hoặc "vùng Fc" (Fc = mảnh có thể kết tinh). Mảnh FAB chứa toàn bộ chuỗi nhẹ và một phần chuỗi nặng. Chuỗi nặng này chứa một vùng thay đổi (VH) và 3 hoặc 4 vùng hằng định (CH1, CH2, CH3 và CH4, phụ thuộc vào nhóm kháng thể hoặc isotýp). Vùng ở giữa vùng CH1 và vùng CH2 được gọi là vùng bản lề và cho phép linh hoạt giữa hai sợi Fab của phân tử kháng thể hình chữ Y, cho phép chúng mở và đóng để điều hòa gắn kết với hai yếu tố quyết định kháng nguyên được phân cách bằng khoảng cách cố định. Thuật ngữ "vùng bản lề" được dùng trong bản mô tả để chỉ vùng trình tự có chiều dài từ 6 đến 62 axit amin, chỉ có ở IgA, IgD và IgG, chứa các gốc xystein tạo cầu liên kết hai chuỗi nặng. Các chuỗi nặng của IgA, IgD và IgG mỗi chuỗi có 4 vùng, tức là một vùng thay đổi (VH) và 3 vùng hằng định (CH1-3). IgE và IgM có một vùng thay đổi và 4 vùng hằng định (CH1-4) trên chuỗi nặng. Các vùng hằng định của globulin miễn dịch có thể điều hòa gắn kết với các yếu tố và mô của

vật chủ, bao gồm nhiều tế bào của hệ miễn dịch (ví dụ, tế bào tác động) và bổ thể thứ nhất (C1q) của hệ thống bổ thể. Mỗi chuỗi nhẹ thường được liên kết với chuỗi nặng bởi một liên kết disulfua đồng hóa trị. Mỗi chuỗi nhẹ chứa một vùng thay đổi (VL) và one vùng hằng định chuỗi nhẹ. Vùng hằng định chuỗi nhẹ là vùng hằng định chuỗi nhẹ kappa được ký hiệu là IGKC hoặc vùng hằng định chuỗi nhẹ lambda được ký hiệu là IGLC. IGKC có nghĩa tương đương với Cκ hoặc CK và có nghĩa tương tự nhau. IGLC có nghĩa tương đương với Cλ hoặc CL và có nghĩa tương tự nhau. Thuật ngữ "vùng IGLC" được dùng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ vùng hằng định chuỗi nhẹ lambda, ví dụ toàn bộ vùng hằng định chuỗi nhẹ lambda được chọn từ nhóm bao gồm IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 và IgLC7. Các vùng VH và VL có thể tiếp tục được phân chia thành các vùng siêu biến đổi, được gọi là vùng xác định bổ sung (CDR), xen kẽ với các vùng có độ bảo thủ cao hơn, được gọi là vùng khung (FR hoặc FW). Mỗi VH và VL chứa 3 CDR và 4 FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amin đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Các vùng thay đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng chứa vùng gắn kết epitop tương tác với kháng nguyên. Globulin miễn dịch được thiết kế có thể chứa các vùng cấu trúc gắn kết epitop khác nhau, như các mảnh scFv, FAB hoặc dAb. Các mảnh này thường được lắp ráp trong cấu trúc tương tự kháng thể bằng cách dung hợp gen với vùng IgG Fc. Globulin miễn dịch được thiết kế có thể được thiết kế dưới dạng dime hồng nhất hoặc dị dime có sử dụng hoặc không sử dụng phương pháp tăng cường dị dime, và có thể có đặc tính gắn kết đặc hiệu kép hoặc đơn đặc hiệu.

Thuật ngữ "kháng thể có chiều dài đầy đủ" được dùng trong bản mô tả để chỉ cấu trúc tạo ra dạng sinh học tự nhiên của kháng thể, bao gồm vùng thay đổi và vùng hằng định. Ví dụ, ở hầu hết động vật có vú, bao gồm người và chuột, kháng thể có chiều dài đầy đủ của nhóm IgG là tetrame và chứa hai cặp giống nhau của hai chuỗi globulin miễn dịch, mỗi cặp có một chuỗi nhẹ và một chuỗi nặng, mỗi chuỗi nhẹ chứa vùng VL globulin miễn dịch và vùng hằng định chuỗi nhẹ, và mỗi chuỗi nặng chứa vùng globulin miễn dịch VH, CH1 (Cγ1), CH2 (Cγ2), CH3 (Cγ3) và CH4 (Cγ4), phụ thuộc vào nhóm kháng thể hoặc isotýp). ở một số động vật có vú, ví dụ lạc đà và lạc đà không bướu, IgG các kháng thể có thể chỉ chứa hai chuỗi nặng, mỗi chuỗi nặng chứa vùng thay đổi được gắn với vùng Fc.

Các kháng thể được chia thành các nhóm, cũng được gọi là isotýp, như được xác định di truyền bởi vùng hằng định. Các chuỗi nhẹ hằng định của người được phân loại thành chuỗi nhẹ kappa (CK) và chuỗi nhẹ lambda (Cλ). Chuỗi nặng được phân loại thành mu (μ), delta (δ), gama (γ), alpha (α), hoặc epsilon (ε) và xác định isotýp của kháng thể là IgM, IgD, IgG, IgA và IgE, tương ứng. Do đó, thuật ngữ "isotýp" được dùng trong bản mô tả để chỉ lớp và/hoặc phân lớp của globulin miễn dịch được xác định bởi đặc tính hóa học và kháng nguyên của vùng hằng định của chúng. Các isotýp globulin miễn dịch của người đã biết là IGHG1 (IgG1), IGHG2 (IgG2), IGHG3 (IgG3), IGHG4 (IgG4), IGHA1 (IgA1), IGHA2 (IgA2), IGHM (IgM), IGHD (IgD) và IGHE (IgE). Gen mã hóa globulin miễn dịch gama giả của người IGHGP là gen mã hóa vùng hằng định chuỗi nặng của globulin miễn dịch của người đã được giải trình tự như không mã hóa protein do vùng chuyển mạch bị biến đổi (Bensmana M *et al.*, (1988) Nucleic Acids Res, 16(7): 3108). Mặc dù có vùng chuyển mạch bị biến đổi, nhưng gen mã hóa globulin miễn dịch gama giả của người IGHGP có các khung đọc mã mở đối với toàn bộ các vùng hằng định chuỗi nặng (CH1-CH3) và vùng bản lề. Toàn bộ các khung đọc mã mở đối với vùng hằng định chuỗi nặng của nó mã hóa vùng protein sắp thẳng hàng đặc hiệu với toàn bộ các vùng hằng định globulin miễn dịch của người có các đặc tính cấu trúc đã biết. Gama isotýp giả bổ sung này sau đây được gọi tắt là IgGP hoặc IGHGP. Các gen khác mã hóa globulin miễn dịch giả đã biết, như các gen mã hóa vùng hằng định chuỗi nặng epsilon của globulin miễn dịch giả của người P1 và P2 (IGHEP1 và IGHEP2). Nhóm IgG thường được sử dụng trong điều trị bệnh. ở người nhóm này bao gồm các phân nhóm IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. ở chuột nhóm này bao gồm các phân nhóm IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c và IgG3.

Thuật ngữ "mảnh globulin miễn dịch" được dùng trong bản mô tả bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (i) vùng bao vùng CH1, CH2 hoặc CH3, (ii) mảnh FAB chứa vùng VL, VH, CL hoặc CK và CH1, bao gồm Fab′ và Fab′-SH, (ii) mảnh Fd chứa vùng VH và vùng CH1, (iii) mảnh dAb (Ward ES *et al.*, (1989) Nature, 341(6242): 544-6) chứa một vùng thay đổi (iv) mảnh $F(ab')_2$, mảnh hóa trị hai chứa hai mảnh Fab liên kết (v) mảnh Fv chuỗi đơn (scFv), trong đó vùng VH và vùng VL được liên kết bằng liên kết peptit cho phép hai hai vùng liên hợp tạo ra vị trí gắn kết kháng nguyên (Bird RE *et al.*, (1988) Science, 242(4877): 423-6; Huston JS *et al.*, (1988) Proc Natl Acad Sci U S A, 85(16): 5879-83), (vi) "kháng thể chứa hai mảnh globulin miễn dịch" hoặc "kháng thể chứa ba

mảnh globulin miễn dịch", các mảnh đa hóa trị hoặc đa đặc hiệu được thiết kế bằng phương pháp dung hợp gen (Holliger P *et al.*, (1993) Proc Natl Acad Sci U S A, 90(14): 6444-8; Tomlinson I & Holliger P, (2000) *Methods Enzymol*, 326:461-79), (vii) scFv, kháng thể chứa hai mảnh globulin miễn dịch hoặc vùng kháng thể được dung hợp với vùng Fc và (viii) scFv được dung hợp với kháng thể giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "vùng thay đổi" được dùng trong bản mô tả để chỉ vùng hoặc miền điều hòa gắn kết kháng nguyên và quyết định độ đặc hiệu của kháng thể cụ thể đối với kháng nguyên cụ thể. Ở các kháng thể có trong tự nhiên, vị trí gắn kết kháng nguyên chứa hai vùng thay đổi quyết định độ đặc hiệu: một vùng nằm ở chuỗi nặng này, sau đây được gọi tắt là vùng thay đổi chuỗi nặng (VH) và vùng còn lại nằm ở chuỗi nhẹ, sau đây được gọi tắt là vùng thay đổi chuỗi nhẹ (VL). Ở người, vùng thay đổi chuỗi nặng (VH) có thể được chia thành 7 phân nhóm hoặc phân lớp: VH1, VH2, VH3, VH4, VH5, VH6 và VH7. Trong một số trường hợp, độ đặc hiệu có thể chỉ được quyết định ở một trong hai vùng như trong các kháng thể vùng đơn có nguồn gốc từ các chuỗi nặng kháng thể có trong lạc đà. Các vùng V thường có chiều dài khoảng 110 axit amin và chứa các đoạn tương đối hằng định của trình tự axit amin được gọi là vùng khung (FR hoặc "vùng không CDR") có chiều dài gồm 15 đến 30 axit amin được phân cách bởi các vùng mạch ngắn rất biến đổi được gọi là "vùng siêu thay đổi" có chiều dài gồm 7 đến 17 axit amin. Các vùng thay đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng tự nhiên chứa 4 FR, chủ yếu có cấu hình tấm beta, được nối bởi 3 vùng siêu thay đổi, tạo ra các vòng lặp. Các vùng siêu thay đổi ở mỗi chuỗi được giữ nằm gần nhau bởi các FR và, với vùng siêu thay đổi từ chuỗi còn lại, góp phần tạo ra vị trí gắn kết kháng nguyên của kháng thể (xem Kabat EA *et al.*.). Thuật ngữ "vùng siêu thay đổi" được dùng trong bản mô tả để chỉ các gốc axit amin của kháng thể có chức năng gắn kết kháng nguyên. Vùng siêu thay đổi thường chứa các gốc axit amin có nguồn gốc từ "vùng xác định bổ sung" hoặc "CDR", các gốc tận cùng là being có độ biến đổi trình tự cao nhất và/hoặc tham gia vào nhận diện kháng nguyên. Toàn bộ các vùng thay đổi được đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat (Kabat EA *et al.*.).

Một số hệ thống xác định vị trí CDR được sử dụng trong sáng chế. Hệ thống đánh số thứ tự Kabat là dựa trên độ biến đổi trình tự và thường được sử dụng (Kabat EA *et al.*.). Hệ thống đánh số thứ tự Chothia là hệ thống xác định vị trí của các cấu trúc vòng lặp (Chothia & Lesk J. (1987) *Mol Biol*, 196: 901-917). Hệ thống đánh số thứ tự AbM là

kết hợp giữa hệ thống đánh số thứ tự Kabat và hệ thống đánh số thứ tự Chothia và được sử dụng bởi phần mềm tạo mô hình kháng thể Oxford Molecular AbM (Martin ACR *et al.*, (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86:9268-9272; Martin ACR *et al.*, (1991) Methods Enzymol, 203: 121-153; Pedersen JT *et al.*, (1992) Immunomethods, 1: 126-136; Rees AR *et al.*, (1996) In Sternberg M.J.E. (ed.), protein Structure Prediction. Oxford University Press, Oxford, 141-172). Gần đây, hệ thống đánh số thứ tự kiểu tiếp xúc đã được đưa ra (MacCallum RM *et al.*, (1996) J Mol Biol, 262: 732-745) và là dựa trên phân tích các cấu trúc phức hợp có sẵn trên ngân hàng dữ liệu protein. Vị trí của các CDR được đánh số thứ tự bằng phương pháp IMGT®, *the international ImMunoGeneTics information system®* (http://www.imgt.org) là dựa trên hệ thống đánh số thứ tự IMGT cho toàn bộ các globulin miễn dịch và vùng V của thụ thể tế bào T của toàn bộ các loài (IMGT®, *the international ImMunoGeneTics information system®*; Lefranc MP *et al.*, (1999) Nucleic Acids Res, 27(1): 209-12; Ruiz M *et al.*, (2000) Nucleic Acids Res, 28(1): 219-21; Lefranc MP (2001) Nucleic Acids Res, 29(1): 207-9; Lefranc MP (2003) Nucleic Acids Res, 31(1): 307-10; Lefranc MP *et al.*, (2005) Dev Comp Immunol, 29(3): 185-203; Kaas Q *et al.*, (2007) *Briefings in Functional Genomics & Proteomics*, 6(4): 253-64). Tốt hơn nếu, toàn bộ các vùng xác định bổ sung (CDR) theo sáng chế được xác định như sau (đánh số thứ tự theo Kabat EA *et al.*): LCDR1: 24-34, LCDR2: 50-56, LCDR3: 89-98, HCDR1: 26-35, HCDR2: 50-65, HCDR3: 95-102.

"Vùng không CDR" của vùng thay đổi là vùng khung (FR). "Vùng không CDR" của vùng VL được sử dụng trong sáng chế chứa các trình tự axit amin: 1-23 (FR1), 35-49 (FR2), 57-88 (FR3) và 99-107 (FR4). "Vùng không CDR" của vùng VH được sử dụng trong sáng chế chứa các trình tự axit amin: 1-25 (FRl), 36-49 (FR2), 66-94 (FR3) và 103-113 (FR4).

Các CDR theo sáng chế có thể là "CDR mở rộng" được đánh số thứ tự theo các phương pháp nêu trên và có các gốc vùng thay đổi như sau: LCDR1: 24-36, LCDR2: 46-56, LCDR3:89-97, HCDR1: 26-35, HCDR2:47-65, HCDR3: 93-102. Các CDR mở rộng này cũng được đánh số thứ tự theo phương pháp Kabat *et al.*. "Vùng CDR không mở rộng" của vùng VL được sử dụng trong sáng chế chứa các trình tự axit amin: 1-23 (FR1), 37-45 (FR2), 57-88 (FR3) và 98- khoảng 107 (FR4). "Vùng CDR không mở rộng" của

vùng VH được sử dụng trong sáng chế chứa các trình tự axit amin: 1-25 (FR1), 37-46 (FR2), 66-92 (FR3) và 103- khoảng 113 (FR4).

Thuật ngữ "Fab" hoặc "FAB" hoặc "vùng Fab" hoặc "vùng FAB" được dùng trong bản mô tả để chỉ polypeptit chứa các vùng VH, CH1, VL và vùng hằng định chuỗi nhẹ globulin miễn dịch. Thuật ngữ "Fab" có thể được dùng trong bản mô tả để chỉ vùng này trong quá trình phân lập, hoặc vùng này trong kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh kháng thể.

Thuật ngữ "Fc" hoặc "vùng Fc" được dùng trong bản mô tả để chỉ polypeptit chứa vùng hằng định của chuỗi nặng kháng thể không chứa vùng hằng định globulin miễn dịch thứ nhất. Do đó, thuật ngữ "Fc" được dùng trong bản mô tả để chỉ hai vùng hằng định globulin miễn dịch sau cùng của IgA, IgD và IgG hoặc 3 vùng hằng định globulin miễn dịch sau cùng của IgE và IgM, và vùng bản lề đầu tận cùng N nối các vùng này. Đối với IgA và IgM, Fc có thể chứa chuỗi J. Đối vớiIgG, Fc chứa các vùng globulin miễn dịch C2 gama và C3 gama (Cγ2 và Cγ3) và vùng bản lề giữa C1 gama (Cγl) và C2 gama (Cγ2). Mặc dù các vùng ranh giới của vùng Fc có thể thay đổi, nhưng vùng Fc chuỗi nặng IgG của người thường chứa các gốc C226 hoặc P230 ở đầu tận cùng carboxyl của nó, trong đó các gốc axit amin được đánh số thứ tự theo phương pháp EU. Fc may được dùng trong bản mô tả để chỉ vùng này trong quá trình phân lập hoặc vùng này trongn Fc polypeptit, ví dụ kháng thể.

Thuật ngữ "vùng hằng định globulin miễn dịch" được dùng trong bản mô tả để chỉ các vùng hằng định chuỗi nặng kháng thể hoặc globulin miễn dịch của người hoặc động vật và bao gồm toàn bộ các isotýp. Tốt hơn nếu, vùng hằng định globulin miễn dịch có nguồn gốc từ người và được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: IGHG1 CH1, IGHG2 CH1, IGHG3 CH1, IGHG4 CH1, IGHA1 CH1, IGHA2 CH1, IGHE CH1, IGHEP1 CH1, IGHM CH1, IGHD CH1, IGHGP CH1, IGHG1 CH2, IGHG2 CH2, IGHG3 CH2, IGHG4 CH2, IGHA1 CH2, IGHA2 CH2, IGHE CH2, IGHEP1 CH2, IGHM CH2, IGHD CH2, IGHGP CH2, IGHG1 CH3, IGHG2 CH3, IGHG3 CH3, IGHG4 CH3, IGHA1 CH3, IGHA2 CH3, IGHE CH3, IGHEP1 CH3, IGHM CH3, IGHD CH3, IGHGP CH3, IGHE CH4 và IGHM CH4. Tốt hơn nếu "vùng hằng định globulin miễn dịch" được chọn từ nhóm bao gồm IGHE CH2, IGHM CH2, IGHG1 CH3, IGHG2 CH3, IGHG3 CH3, IGHG4 CH3, IGHA1 CH3, IGHA2 CH3, IGHE CH3, IGHM CH3,

IGHD CH3 và IGHGP CH3 của người. Tốt hơn nữa nếu "vùng hằng định globulin miễn dịch" được chọn từ nhóm bao gồm IGHG1 CH3, IGHG2 CH3, IGHG3 CH3, IGHG4 CH3, IGHA1 CH3, IGHA2 CH3, IGHE CH3, IGHM CH3, IGHD CH3 và IGHGP CH3 của người.

Thuật ngữ "vùng gắn kết epitop" bao gồm polypeptit hoặc mảnh kháng thể của nó có trình tự axit amin tối thiểu để cho phép phân tử globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu với một hoặc nhiều epitop. Các kháng thể có trong tự nhiên có hai vùng gắn kết epitop cũng được gọi là các vị trí gắn kết hoặc kết hợp kháng nguyên hoặc paratop. Vùng gắn kết epitop ở các kháng thể có trong tự nhiên là nằm ở các vùng CDR của các vùng VH và/hoặc VL, trong đó có axit amin điều hòa gắn kết epitop. Ngoài các kháng thể có trong tự nhiên, các vùng VH hoặc vùng VL nhân tạo hoặc mảnh kháng thể của nó và tổ hợp của chúng có thể được thiết kế để tạo ra vùng gắn kết epitop (Holt LJ *et al.*, (2003) Trends Biotechnol, 21(11): 484-490; Polonelli L *et al.,* (2008) PLoS ONE, 3(6): e2371). Ví dụ về vùng gắn kết epitop không có nguồn gốc từ globulin miễn dịch có thể có trong các vùng protein nhân tạo được sử dụng làm "khung" để thiết kế vùng gắn kết epitop (Binz HK *et al.,* (2005) *Nat Biotechnol*, 23(10): 1257-1268) hoặc phân tử bắt chước peptit (Murali R & Greene MI (2012) *Pharmaceuticals*, 5(2): 209-235). Tốt hơn nếu, thuật ngữ "vùng gắn kết epitop" bao gồm tổ hợp một hoặc nhiều vùng thay đổi chuỗi nặng và một hoặc nhiều vùng thay đổi chuỗi nhẹ bổ sung cùng nhau tạo ra vị trí gắn kết cho phép phân tử globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu với một hoặc nhiều epitop. Ví dụ về vùng gắn kết epitop theo sáng chế bao gồm scFv và mảnh FAB.

Thuật ngữ "epitop" được dùng trong bản mô tả để chỉ mảnh của polypeptit hoặc protein hoặc phân tử không phải protein có hoạt tính miễn dịch hoặc kháng nguyên ở động vật, tốt hơn nếu ở động vật có vú và tốt nhất nếu ở người. Epitop có hoạt tính miễn dịch là mảnh của polypeptit hoặc protein kích thích đáp ứng kháng thể ở động vật. Epitop có hoạt tính kháng nguyên là mảnh của polypeptit hoặc protein gắn kết đặc hiệu với kháng thể hoặc polypeptit như được xác định bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ bằng phương pháp định lượng miễn dịch. Epitop kháng nguyên không nhất thiết phải có hoạt tính miễn dịch. Tốt hơn nếu, thuật ngữ "epitop" được dùng trong bản mô tả để chỉ trình tự polypeptit có ít nhất khoảng 3 đến 5, tốt hơn nếu khoảng 5 đến 10 hoặc 15 và không lớn hơn khoảng 1000 axit amin (hoặc trị số nguyên bất kỳ nằm giữa

các khoảng trị số này), mà xác định trình tự mà bởi bản thân nó hoặc là một phần của trình tự có kích cỡ lớn hơn, gắn kết với kháng thể được tạo ra trong đáp ứng với trình tự này. Không có tiêu chuẩn giới hạn trên đối với chiều dài của mảnh này, có thể bao gồm trình tự protein có chiều dài gần như đầy đủ, hoặc protein dung hợp chứa một hoặc nhiều epitop. Epitop để sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn bởi polypeptit có trình tự chính xác của vùng của protein ban đầu là nguồn gốc của polypeptit này. Do đó, thuật ngữ "epitop" bao gồm các trình tự giống hệt với trình tự tự nhiên, cũng như các gốc axit amin cải biến vào trình tự tự nhiên, như loại bỏ, bổ sung và thay thế (thường là vùng bảo thủ trong trình tự tự nhiên). Epitop của kháng nguyên protein được chia thành hai nhóm, epitop cấu trúc và epitop mạch thẳng, dựa trên cấu trúc và tương tác của chúng với vị trí gắn kết epitop (Goldsby R *et al.*, (2003) "*Antigens (Chapter 3)" Immunology* (Fifth edition ed.), New York: W. H. Freeman and Company. pp. 57-75, ISBN 0-7167-4947-5). Epitop cấu trúc chứa các phần không liên tục của trình tự axit amin của kháng nguyên. Các epitop này tương tác với paratop dựa trên dựa trên các dấu hiệu bề mặt và hình dạng trong không gian ba chiều hoặc cấu trúc bậc ba của kháng nguyên. Hầu hết epitop là epitop cấu trúc. Trái lại, epitop mạch thẳng tương tác với paratop dựa trên cấu trúc bậc hai của chúng. Epitop mạch thẳng được tạo ra bởi trình tự liên tục của các axit amin có nguồn gốc từ kháng nguyên.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch dị dime" hoặc "mảnh dị dime" hoặc "dị dime" hoặc "kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng" được dùng trong bản mô tả để chỉ phân tử globulin miễn dịch hoặc đoạn của nó chứa ít nhất một polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, như vùng thứ nhất và vùng thứ hai, trong đó polypeptit thứ hai có trình tự axit amin khác với polypeptit thứ nhất. Tốt hơn nếu, globulin miễn dịch dị dime chứa hai chuỗi polypeptit, trong đó chuỗi thứ nhất có ít nhất một vùng không giống với chuỗi thứ hai, và cả hai chuỗi lắp ráp, tức là tương tác thông qua các vùng không giống nhau của chúng. Tốt hơn nữa nếu, globulin miễn dịch dị dime, có độ đặc hiệu gắn kết đối với ít nhất hai phối tử, kháng nguyên hoặc vị trí gắn kết khác nhau, tức là đặc hiệu kép. Globulin miễn dịch dị dime được dùng trong bản mô tả để chỉ nhưng không chỉ giới hạn ở kháng thể đặc hiệu kép có chiều dài đầy đủ, Fab đặc hiệu kép, $F(ab')_2$ đặc hiệu kép, scFv đặc hiệu kép được dung hợp với vùng Fc, kháng thể chứa hai mảnh globulin miễn dịch được dung hợp với vùng Fc và vùng kháng thể được dung hợp với vùng Fc.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch đồng dime" hoặc "mảnh đồng dime" hoặc "đồng dime" hoặc "đồng dime của chuỗi nặng" được dùng trong bản mô tả để chỉ phân tử globulin miễn dịch hoặc đoạn của nó chứa ít nhất một polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, như vùng thứ nhất và vùng thứ hai, trong đó polypeptit thứ hai có trình tự axit amin giống hệt polypeptit thứ nhất. Tốt hơn nếu, globulin miễn dịch đồng dime chứa hai chuỗi polypeptit, trong đó chuỗi thứ nhất có ít nhất một vùng giống hệt với chuỗi thứ hai, và cả hai chuỗi lắp ráp, tức là tương tác thông qua các vùng giống hệt nhau của chúng. Tốt hơn nếu, mảnh globulin miễn dịch đồng dime chứa ít nhất hai vùng, trong đó the vùng thứ nhất là giống hệt với vùng thứ hai, và cả hai vùng lắp ráp, tức là tương tác thông qua các mặt phân cách protein-protein của chúng.

Toàn bộ các vùng hằng định globulin miễn dịch theo sáng chế được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT® (IMGT®).

Toàn bộ các vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch CH1, CH2, CH3 được chọn từ nhóm bao gồm IGHG1, IGHG2, IGHG3 và IGHG4 có thể được đánh số thứ tự theo "hệ thống đánh số thứ tự EU" (Edelman GM *et al.*, (1969) Proc Natl Acad Sci USA, 63(1): 78-85). Vùng hằng định CH1, vùng bản lề, vùng hằng định CH2 và vùng hằng định CH3 của người của IGHG1 cũng có thể được đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT (IMGT®).

Vùng hằng định chuỗi nhẹ kappa globulin miễn dịch của người (IGKC) có thể được đánh số thứ tự theo "hệ thống đánh số thứ tự EU" (Edelman GM et al.). Vùng CK của người cũng có thể được đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT (IMGT®).

Vùng hằng định chuỗi nhẹ lambda globulin miễn dịch của người (IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 và IgLC7) có thể được đánh số thứ tự theo "hệ thống đánh số thứ tự Kabat" (Kabat EA *et al.*). Vùng IGLC của người cũng có thể được đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT (IMGT®).

Vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch IGHG1 của người theo sáng chế có các vùng ranh giới sau: vùng CH1 (đánh số thứ tự theo hệ thống EU: 118-215), vùng bản lề γ1 (đánh số thứ tự theo hệ thống EU: 216-230), vùng CH2 (đánh số thứ tự theo hệ thống EU: 231-340) và miền CH3 (đánh số thứ tự theo hệ thống EU: 341-447). Vùng CK của người theo sáng chế kéo dài quas các gốc 108 to 214 (đánh số thứ tự theo hệ thống

EU). Các vùng IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC6 và IgLC7 của người theo sáng chế kéo dài qua các gốc 108-215 (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Thuật ngữ "axit amin" hoặc "gốc axit amin" được dùng trong bản mô tả để chỉ các axit amin cũng như các axit amin không có trong tự nhiên. Tốt hơn nếu, thuật ngữ này được dùng để chỉ các axit amin tự nhiên.

Thuật ngữ "gốc axit amin cải biến" hoặc "gốc axit amin cải biến" được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc axit amin thay thế, chèn thêm và/hoặc loại bỏ trong trình tự polypeptit. Thuật ngữ "gốc thay thế" hoặc "axit amin thay thế" hoặc "gốc axit amin thay thế" được dùng trong bản mô tả để chỉ việc thay thế gốc axit amin thứ nhất trong trình tự axit amin bằng gốc axit amin thứ hai, trong đó gốc axit amin thứ nhất khác với gốc axit amin thứ hai, tức là gốc axit amin được thế khác với axit amin đã được thế. Ví dụ, gốc thay thế R94K được dùng trong bản mô tả để chỉ biến thể polypeptit, trong đó arginin ở vị trí số 94 được thay thế bằng lysin. Ví dụ 94K thể hiện việc thay thế gốc axit amin ở vị trí số 94 bằng lysin. Theo sáng chế, nhiều gốc thay thế thường được phân cách bởi dấu gạch chéo hoặc dấu chấm phẩy. Ví dụ, "R94K/L78V" hoặc "R94K, L78V" được dùng trong bản mô tả để chỉ biến thể cặp đôi chứa gốc axit amin thay thế R94K và L78V. Thuật ngữ "axit amin chèn thêm" hoặc "gốc chèn thêm" được dùng trong bản mô tả để chỉ việc bổ sung gốc axit amin ở vị trí cụ thể trong trình tự polypeptit ban đầu. Ví dụ, gốc chèn thêm-94 thể hiện việc chèn thêm gốc axit amin ở vị trí số 94. Thuật ngữ "axit amin loại bỏ" hoặc "gốc loại bỏ" được dùng trong bản mô tả để chỉ việc loại bỏ axit amin ở vị trí cụ thể trong trình tự polypeptit ban đầu. Ví dụ, R94- thể hiện việc loại bỏ gốc arginin ở vị trí số 94.

Theo một số phương án, thuật ngữ "làm giảm", "giảm" hoặc "việc làm giảm" về mức độ gắn kết với protein A được dùng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ giảm tổng số ít nhất bằng 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, hoặc 99% lên đến 100% (loại bỏ) về mức độ gắn kết của globulin miễn dịch cải biến hoặc mảnh kháng thể của nó với protein A được phát hiện bằng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực này, như các phương pháp được mô tả trong sáng chế, như so với phân tử globulin miễn dịch ban đầu, tức là globulin miễn dịch không cải biến hoặc IgG thể dại hoặc IgG có vùng Fc thể dại của IgG của người. Theo một số phương án khác, các thuật ngữ này được

dùng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ giảm tổng số bằng 10 lần (tức là 1 log), 100 lần (2 log), 1000 lần (hoặc 3 log), 10000 lần (hoặc 4 log), hoặc 100000 lần (hoặc 5 log).

Thuật ngữ "hủy bỏ", "loại bỏ", "việc hủy bỏ" hoặc "việc loại bỏ" mức độ gắn kết với protein A được dùng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ giảm tổng số bằng 100% về mức độ gắn kết của globulin miễn dịch cải biến hoặc mảnh kháng thể của nó với protein A, tức là làm mất hoàn toàn mức độ gắn kết của globulin miễn dịch cải biến hoặc mảnh kháng thể của nó với protein A, được phát hiện bằng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực này, như các phương pháp được mô tả trong sáng chế, như so với phân tử globulin miễn dịch ban đầu, tức là globulin miễn dịch không cải biến hoặc IgG thể dại hoặc IgG có vùng Fc thể dại của IgG của người.

Tương tự, thuật ngữ "làm giảm", "giảm" hoặc "việc làm giảm" về mức độ gắn kết với thuốc thử ái lực được dùng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ giảm tổng số ít nhất bằng 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, hoặc 99% lên đến 100% (loại bỏ) về mức độ gắn kết của globulin miễn dịch cải biến hoặc mảnh kháng thể của nó với thuốc thử ái lực được phát hiện bằng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực này, như các phương pháp được mô tả trong sáng chế, như so với phân tử globulin miễn dịch ban đầu, tức là globulin miễn dịch không cải biến hoặc IgG thể dại hoặc IgG có vùng Fc thể dại của IgG của người. Theo một số phương án khác, các thuật ngữ này được dùng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ giảm tổng số bằng 10 lần (tức là 1 log), 100 lần (2 log), 1000 lần (hoặc 3 log), 10000 lần (hoặc 4 log), hoặc 100000 lần (hoặc 5 log).

Thuật ngữ "hủy bỏ", "loại bỏ", "việc hủy bỏ" hoặc "việc loại bỏ" mức độ gắn kết với thuốc thử ái lực được dùng trong bản mô tả để chỉ tỷ lệ giảm tổng số bằng 100% về mức độ gắn kết của globulin miễn dịch cải biến hoặc mảnh kháng thể của nó với thuốc thử ái lực, tức là làm mất hoàn toàn mức độ gắn kết của globulin miễn dịch cải biến hoặc mảnh kháng thể của nó với thuốc thử ái lực được phát hiện bằng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực này, như các phương pháp được mô tả trong sáng chế, như so với phân tử globulin miễn dịch ban đầu, tức là globulin miễn dịch không cải biến hoặc IgG thể dại hoặc IgG có vùng Fc thể dại của IgG của người.

Thuật ngữ "kháng thể đặc hiệu kép" được dùng trong bản mô tả để chỉ kháng thể đơn dòng có độ đặc hiệu gắn kết với ít nhất hai kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép là kháng thể đặc hiệu kép có một hoặc nhiều gốc axit

amin cải biến ở vùng VH so với kháng thể ban đầu. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có thể là kháng thể của người hoặc kháng thể nhân tạo. Kháng thể đặc hiệu kép cũng có thể được sử dụng để định vị các chất gây độc tế bào vào các tế bào biểu hiện kháng nguyên đích. Các kháng thể này có sợi gắn kết kháng nguyên đích và sợi gắn kết chất gây độc tế bào, ví dụ saporin, hợp chất kháng interferon-α, alkaloit dừa cạn, chuỗi ricin A, metotrexat hoặc hapten isotop có hoạt tính phóng xạ. Kháng thể đặc hiệu kép có thể được sản xuất dưới dạng kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh kháng thể. Phương pháp sản xuất kháng thể đặc hiệu kép đã biết trong lĩnh vực này. Thông thường, kháng thể đặc hiệu kép tái tổ hợp được sản xuất bằng cách đồng biểu hiện hai cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng của globulin miễn dịch, ở đó hai chuỗi nặng có độ đặc hiệu khác nhau (Milstein and Cuello, (1983) Nature, 305: 537-40). Do sự sắp xếp ngẫu nhiên của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch, nên các thể lai này (kháng thể lai) tạo ra hỗn hợp chứa các phân tử kháng thể khác nhau, trong đó chỉ một phân tử có cấu trúc đặc hiệu kép chính xác. Quá trình tinh chế phân tử có cấu trúc đặc hiệu kép chính xác, mà thường được thực hiện bằng các bước sắc ký ái lực, là khá phức tạp và hiệu suất sản phẩm thấp. Các quy trình tương tự được mô tả trong WO1993/08829 và Traunecker *et al.*, (1991) EMBO J, 10: 3655-9. Theo cách thức khác, các vùng thay đổi kháng thể có độ đặc hiệu gắn kết mong muốn (vị trí kết hợp kháng thể-kháng nguyên) được dung hợp với các trình tự vùng hằng định globulin miễn dịch. Ví dụ các vùng thay đổi này được dùng hợp với vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch, chứa ít nhất một phần vùng bản lề, vùng CH2 và miền CH3. Theo một số phương án, vùng hằng định chuỗi nặng thứ nhất (CH1), chứa vị trí cần thiết để gắn kết chuỗi nhẹ, có mặt trong ít nhất một phân tử dung hợp. ADN mã hóa các phân tử dung hợp globulin miễn dịch chuỗi nặng, và khi cần, chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, được chèn vào các vectơ biểu hiện riêng biệt và đồng chuyển nạp vào cơ quan vật chủ ổn định. Theo một số phương án, điều này tạo ra sự linh hoạt trong việc điều chỉnh tỷ lệ phần trăm tương hợp của 3 mảnh polypeptit khi 3 chuỗi polypeptit được sử dụng ở tỷ lệ không bằng nhau trong thiết kế tạo ra hiệu suất tối ưu. Tuy nhiên có thể chèn các trình tự mã hóa hai hoặc toàn bộ ba chuỗi polypeptit vào một vectơ biểu hiện khi sự biểu hiện của ít nhất hai chuỗi polypeptit ở các tỷ lệ bằng nhau tạo ra hiệu suất cao hoặc khi các tỷ lệ này không khác biệt đáng kể.

Kháng thể đặc hiệu kép bao gồm kháng thể liên kết chéo hoặc kháng thể "dị tiếp hợp". Ví dụ, một kháng thể trong thể dị tiếp hợp có thể được ghép cặp với avidin, kháng

thể còn lại được ghép cặp với biotin. Các kháng thể này đã được sử dụng cho các tế bào hệ miễn dịch đích để loại bỏ các tế bào không mong muốn (US4,676,980) và điều trị lây nhiễm HIV (WO1991/00360, WO1992/00373 và EP03089). Các kháng thể dị tiếp hợp có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp tạo liên kết chéo thông thường. Các chất tạo liên kết chéo thích hợp là đã biết trong lĩnh vực này (xem US4,676,980), cùng với nhiều kỹ thuật tạo liên kết chéo. Kháng thể đặc hiệu kép cũng bao gồm kháng thể có nhiều hơn hai hóa trị. Ví dụ, các kháng thể đặc hiệu ba lần có thể được sản xuất (xem Tutt A *et al.* (1991) J. Immunol. 147: 60-9).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime đặc hiệu kép hoặc mảnh kháng thể của nó hoặc kháng thể đặc hiệu kép có chiều dài đầy đủ gắn kết với CD3 và kháng nguyên gây bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: kháng nguyên khối u, xytokin, yếu tố tăng trưởng mạch máu yếu tố tăng trưởng tạo mạch lympho. Tốt hơn nếu, globulin miễn dịch dị dime đặc hiệu kép này hoặc mảnh kháng thể của nó hoặc kháng thể đặc hiệu kép này gắn kết với CD3 và kháng nguyên gây bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: CD33, TROP2, CD105, GD2, GD3, CEA, VEGFR1, VEGFR2, NCAM, CD133, CD123, ADAM17, MCSP, PSCA, FOLR1, CD19, CD20, CD38, EpCAM, HER2, HER3, EGFR, PSMA, IgE, Integrin a4b1, CCR5, LewisY, FAP, MUC-1, Wue-1, MSP, EGFRvIII, glycoprotein P, AFP, ALK, protein BAGE, CD30, CD40, CTLA4, ErbB3, ErbB4, Mesothelin, OX40, CA125, CAIX, CD66e, cMet, EphA2, HGF/SF, MUC1, Phosphatiđylserin, TAG-72, TPBG, β-catenin, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, caspase-8, CDK4, Cyclin-B1, CYP1B1, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, GAGE-1, GAGE-2, GloboH, glypican-3, GM3, gp100, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE1, MAGE2, MAGE3, MAGE4, MAGE6, MAGE12, MART-1, ML-IAP, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16, MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR-85, NY-ESO1, p15, p53, PAP, PAX3 PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, protein RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, survivin, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TRP-1, TRP-2, tyrosinaza, uroplakin-3, PSMA.

Tốt hơn nếu, globulin miễn dịch dị dime đặc hiệu kép này hoặc mảnh kháng thể của nó hoặc kháng thể đặc hiệu kép này gắn kết với CD3 và HER2 hoặc CD3 và CD38 hoặc CD3 và OX40.

Protein A

Protein A là thành phần của thành tế bào được tạo ra bởi một số chủng *Staphylococcus aureus* chứa chuỗi polypeptit đơn. Sản phẩm gen protein A chứa 5 đoạn lặp tương đồng được gắn theo phương thức tiếp nối với thành tế bào của tác nhân gây bệnh. 5 vùng này có chiều dài khoảng 58 axit amin và EDABC được biểu hiện, mỗi vùng có hoạt tính gắn kết globulin miễn dịch (Tashiro M & Montelione GT (1995) Curr. Opin. Struct. Biol., 5(4): 471-481). Năm vùng gắn kết globulin miễn dịch tương đồng này uốn gấp thành cuộn gồm 3 sợi xoắn. Mỗi vùng có khả năng gắn kết protein có nguồn gốc từ nhiều động vật có vú, tốt nhất là IgG (Hober S *et al.,* (2007) J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 848(1): 40-47). Protein A gắn kết chuỗi nặng của hầu hết globulin miễn dịch ở vùng Fc nhưng cũng ở vùng Fab trong trường hợp họ VH3 của người (Jansson B *et al*, (1998) FEMS Immunol. Med. Microbiol., 20(1): 69-78). Protein A gắn kết với IgG có nguồn gốc từ nhiều loài bao gồm người, chuột, thỏ và chuột lang nhưng không gắn kết IgG_3 của người (Hober S *et al.,* (2007). IgG_3 của người không có khả năng gắn kết với protein A là do kháng thể này chứa các gốc thay thế H435R và Y436F ở vùng Fc của IgG3 của người (đánh số thứ tự theo hệ thống EU, Jendeberg *et al.*, (1997) J. Immunol. Methods, 201(1): 25-34). Bên cạnh IgG, protein A cũng tương tác với IgM và IgA.

Trong số các phân nhóm VH của người, chỉ VH3 là phân nhóm có khả năng gắn kết với protein A (Graille M *et al.*, (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(10): 5399-5404), và toàn bộ 5 vùng của protein A đều gắn kết với phân nhóm vùng thay đổi này (Jansson B et al, (1998) FEMS Immunol. Med. Microbiol., 20(1): 69-78. Các kháng thể chứa VH3 hoặc mảnh kháng thể của nó là đối tượng quan trọng trong công nghệ sinh học. Các phân tử chứa VH3 đã được phát triển nhiều do chúng có khả năng gắn kết với protein A tạo điều kiện thuận lợi cho việc sàng lọc trước chức năng của chúng, và nhiều thư viện biểu hiện thực khuẩn thể dựa trên thể cho hoặc tổng hợp hoặc công nghệ động vật chuyển gen được sử dụng để phát triển kháng thể và dựa trên phân nhóm VH3. Ngoài ra, các phân tử chứa VH3 thường được chọn lọc về độ ổn định và mức độ biểu hiện cao dựa trên các phân nhóm vùng thay đổi chuỗi nặng đã biết.

Khả năng gắn kết của protein A với các kháng thể với ái lực cao là yếu tố thúc đẩy việc sử dụng protein này trong sinh dược học bào chế. Protein A được sử dụng để sản xuất các kháng thể trong sinh dược học bào chế thường được tạo ra bằng phương pháp tái

tổ hợp trong *E. coli* và có chức năng gần như giống với protein A tự nhiên (Liu HF *et al.,* (2010) MAbs, 2(5): 480-499). Thông thường, protein A tái tổ hợp được liên kết với nhựa sắc ký pha tĩnh để tinh chế các kháng thể. Mức độ gắn kết tối ưu xuất hiện ở độ pH = 8,2, mặc dù mức độ gắn kết cũng cao ở điều kiện trung tính hoặc điều kiện sinh lý (độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,6). Quá trình rửa giải thường đạt được khi độ pH chuyển sang độ pH axit(Glyxin-HCl, pH2,5-3,0). Quá trình này làm phân ly hiệu quả hầu hết các tương tác gắn kết protein-protein và kháng thể-kháng nguyên mà không hề ảnh hưởng đến cấu trúc protein. Tuy nhiên, một kháng thể và protein bị phá hủy bởi độ pH thấp và tốt nhất cần trung hòa ngay sau khi thu hồi bằng cách bổ sung 1/10 thể tích dung dịch đệm kiềm, như Tris-HCl 1M, độ pH = 8,0 để giảm thiểu khoảng thời gian ở điều kiện độ pH thấp.

Các nhựa sắc ký protein A có bán trên thị trường. Sự khác biệt chủ yếu giữa các nhựa này bao gồm loại chất nền, phối tử protein A cải biến, kích cỡ khoang rỗng và kích cỡ hạt. Sự khác biệt về các yếu tố này tạo ra sự khác biệt về độ chịu nén, độ bền hóa học và độ bền vật lý, đặc tính cản khuếch tán và khả năng gắn kết của nhựa hấp thụ này (Hober S *et al.,* (2007). Ví dụ về nhựa sắc ký protein A bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở nhựa sắc ký protein A MabSelect SuRe™ và MabSelect™ Protein A do GE Healthcare cung cấp như được sử dụng trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Thuật ngữ "sắc ký" được dùng trong bản mô tả để chỉ phương pháp sắc ký lỏng protein và bao gồm phương pháp sắc ký lỏng nhanh protein (FPLC) là phương pháp sắc ký lỏng được sử dụng để phân tích hoặc tinh chế hỗn hợp của protein. Theo phương pháp sắc ký khác, quá trình phân tách có thể được thực hiện do các thành phần khác biệt của hỗn hợp có ái lực khác nhau đối với hai chất, pha di chuyển (pha động) chảy qua chất rắn xốp (pha tĩnh). Trong FPLC, pha động là dung dịch nước, hoặc "dung dịch đệm". Tốc độ dòng của dung dịch đệm có thể được điều chỉnh theo dòng chảy trọng lực hoặc kiểm soát bởi bơm thể tích thường được giữ ở tốc độ không đổi, trong khi đó thành phần của dung dịch đệm có thể thay đổi bằng hút các dịch lỏng theo tỷ lệ khác nhau từ hai hoặc nhiều khoang chứa nước bên ngoài. Pha tĩnh là nhựa chứa các hạt, thường là agaroza liên kết chéo, được nhồi vào cột dẻo hoặc thủy tinh hình trụ. Nhựa FPLC là có bán trên thị trường có nhiều kích cỡ hạt hấp thụ và phối tử bề mặt phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể.

Phương pháp "sắc ký ái lực" bao gồm việc sử dụng thuốc thử ái lực làm các phối tử được liên kết chéo với pha tĩnh và có ái lực gắn kết với các phân tử hoặc nhóm phân tử đặc hiệu. Các phối tử có thể phân tử sinh học, như phối tử protein hoặc phân tử tổng hợp. Cả hai loại phối tử có độ đặc hiệu cao. Phối tử protein thường được sử dụng trong sản xuất thuốc thử ái lực protein A. Trong sắc ký ái lực, khi dung dịch (ví dụ dịch nổi nuôi cấy tế bào chứa protein quan tâm) được nạp vào cột, thì protein đích thường được hấp thụ, trong khi đó các tạp chất (protein khác, lipit, carbohydrat, ADN, chất màu, v.v) chảy qua cột. Nhựa hấp thụ thường được nhồi trong cột sắc ký; nhờ đó giai đoạn hấp thụ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nhựa hấp thụ dưới dạng hỗn dịch đặc được khuấy theo cách thức gắn kết theo mẻ. Sau giai đoạn hấp thụ là giai đoạn rửa, trong đó nhựa hấp thụ được rửa để loại bỏ tạp chất còn dư. Sau đó, protein đã gắn kết được rửa giải ở dạng tinh khiết hoặc bán tinh khiết. Quá trình rửa giải thường đạt được bằng cách thay đổi dung dịch đệm hoặc thành phần muối sao cho protein không tương tác với phối tử cố định và được giải phóng. Trong một số trường hợp, protein quan tâm không gắn kết nhựa ái lực và sắc ký ái lực sẽ trực tiếp gắn kết các tạp chất không mong muốn, do đó phân đoạn không gắn kết được thu nhận để phân lập protein quan tâm. Sắc ký ái lực có thể được thực hiện trong thiết bị tĩnh hoặc thiết bị tầng sôi.

Thuật ngữ "sắc ký gradient nồng độ" được dùng trong bản mô tả để chỉ phương pháp sắc ký, trong đó tỷ lệ phần trăm của "dung dịch đệm rửa giải" (dung dịch đệm B) được tăng từ 0% đến 100% theo phương thức từng bậc hoặc từng bước.

Thuật ngữ "phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải" hoặc "kỹ thuật tinh chế cộng kết rửa giải" hoặc "phương pháp cộng kết rửa giải" được dùng trong bản mô tả để chỉ phương pháp sắc ký, trong đó tỷ lệ phần trăm của "dung dịch đệm rửa giải" (dung dịch đệm B) không tăng từ 0% đến 100% theo phương thức từng bậc hoặc từng bước nhưng được sử dụng trực tiếp ở tỷ lệ 100% sau cộng kết và tùy ý bước rửa bằng dung dịch đệm làm việc (dung dịch đệm A).

Thiết kế globulin miễn dịch dị dime hướng đích CD3

Sáng chế đề cập đến vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ CDR như nêu trên và còn chứa vùng khung thay đổi chuỗi nặng là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ gen IGHV3-23*04 của người (SEQ ID NO.22). Vùng khung thay đổi chuỗi nặng chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ

vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể tương ứng ở chuột OKT3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18. Tốt hơn nếu, gốc axit amin cải biến là gốc axit amin thay thế. Thông thường, không lớn hơn 7, tốt hơn nếu không lớn hơn 6, tốt hơn nếu không lớn hơn 5, tốt hơn nếu không lớn hơn 4, tốt hơn nữa nếu không lớn hơn 3, còn tốt hơn nữa nếu, không lớn hơn 2, tốt nhất nếu không lớn hơn 1 gốc axit amin cải biến được tạo ra trong vùng khung. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3, trong đó gốc axit amin cải biến của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nặng chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 34, 48, 49, 58, 69, 71 và 73 và vị trí của mỗi axit amin trong nhóm được đánh số thứ tự theo phương pháp Kabat. Tốt hơn nếu, các gốc axit amin thay thế của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm: I34M, V48I, A49G, R58N, R58Y, I69L, A71T và T73K. Tốt hơn nếu, gốc axit amin thay thế của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nặng là ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 34, 49 và 71. Tốt hơn nữa nếu, các gốc axit amin thay thế của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm I34M, A49G và A71T.

Theo khía cạnh khác, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ là sản phẩm của hoặc có nguồn gốc từ gen người được chọn từ nhóm bao gồm: IGKV1-39*01 (SEQ ID NO.23) và IGKV3-20*01 (SEQ ID NO.24). Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ chứa ít nhất một gốc axit amin cải biến có nguồn gốc từ vùng khung tương ứng của vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể tương ứng ở chuột OKT3 có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19. Tốt hơn nếu, gốc axit amin cải biến là gốc axit amin thay thế. Thông thường, không lớn hơn eight, tốt hơn nếu không lớn hơn 7, tốt hơn nếu không lớn hơn 6, tốt hơn nếu không lớn hơn 5, tốt hơn nếu không lớn hơn 4, tốt hơn nữa nếu không lớn hơn 3, còn tốt hơn nữa nếu, không lớn hơn 2, tốt nhất nếu không lớn hơn 1 gốc axit amin cải biến được thực hiện trong vùng khung. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến vùng gắn kết epitop gắn kết với phức hợp protein CD3, trong đó gốc axit amin cải biến của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nhẹ chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 4, 33, 34, 46, 47, 66, 71 và 96. Tốt hơn nếu, các gốc axit amin thay thế của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y và P96F. Tốt hơn nếu, gốc axit amin thay thế của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nhẹ là ở các vị trí được chọn từ nhóm bao

gồm 4, 46 và 47. Tốt hơn nữa nếu, các gốc axit amin thay thế của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm M4L, L46R, L47W và F71Y. Theo một số phương án, vùng gắn kết epitop của polypeptit thứ nhất gắn kết với phức hợp protein CD3 có thể chứa các gốc axit amin cải biến của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nặng như nêu trên và các gốc axit amin cải biến của các vùng khung của vùng thay đổi chuỗi nhẹ như nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa trình tự chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.27- SEQ ID NO.38, SEQ ID NO.64- SEQ ID NO.68 và SEQ ID NO.359, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.359. Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa trình tự chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.39- SEQ ID NO.47, SEQ ID NO.69- SEQ ID NO.90 và SEQ ID NO.360. Tốt hơn nếu, kháng thể hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với phức hợp protein CD3 chứa trình tự chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.360.

Đã biết rằng mỗi vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ này có thể gắn kết với phức hợp protein CD3, vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có thể "nối và bắt cặp với nhau" để tạo ra phân tử gắn kết kháng CD3 theo sáng chế. Mức độ gắn kết của các kháng thể "nối và bắt cặp" này với CD3 được đánh giá bằng các thử nghiệm gắn kết được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Thiết kế vùng hằng định globulin miễn dịch để tạo ra dị dime nhiều hơn đồng dime

Phương pháp sản xuất globulin miễn dịch dị dime đã biết trong lĩnh vực này và một trong số các phương pháp đơn giản nhất dựa trên biểu hiện hai chuỗi globulin miễn dịch riêng biệt trong một tế bào (WO95/33844, Lindhofer H & Thierfelder S). Không bị giới hạn bởi phương pháp thiết kế cụ thể, nhược điểm của phương pháp này là tạo ra kháng thể đồng dime đồng thời với dị dime quan tâm (Kufer P *et al.*, (2004) Trends Biotechnol., 22(5): 238-244). Khi sử dụng các phương pháp bổ sung tạo ra nhiều chuỗi nặng dị dime (Merchant AM *et al.*, (1998) Nat. Biotechnol., 16(7): 677-681), thì kháng thể dị dime có thể được tạo ra nhiều hơn nhưng vẫn tạo ra lượng đáng kể đồng dime không mong muốn (Jackman J *et al.*, (2010) J Biol Chem., 285(27):20850-9, Klein C *et al.*, (2012) MAbs, 4(6):653-63). Do đó, sáng chế sử dụng phương pháp BEAT®

(WO2012/131555), là dựa trên mô hình bắt chước quá trình tạo dị dime nổi trội hơn các phương pháp đã biết. Phương pháp BEAT là dựa trên sự trao đổi mặt phân cách giữa các cặp vùng globulin miễn dịch dị dime hoặc đồng dime có trong tự nhiên để tạo ra dị dime thế hệ mới có thể được sử dụng dưới dạng các khối cấu trúc đối với kháng thể đặc hiệu kép chứa Fc.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó chứa polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai chứa vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế có miền CH3 biến đổi có mặt phân cách protein-protein, trong đó mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ nhất chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®), và mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ hai chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 84,4 và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai chứa vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế có miền CH3 biến đổi có mặt phân cách protein-protein, trong đó mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ nhất chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 88 và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®), và mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ hai chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 85,1 và/hoặc 86 và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 88 và 90 (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®), trong đó gốc axit amin được thế ở vị trí số 88 trong vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất tương tác với gốc axit amin được thế ở vị trí số 85,1 và/hoặc 86 trong vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai, trong đó vị trí của mỗi axit amin trong nhóm được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT®.

Tốt hơn nếu, gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất ở vị trí số 88 là 88W và gốc axit amin thay thế bảo thủ của nó, trong đó vị trí axit amin được đánh số thứ thự theo phương pháp IMGT®. Tốt hơn nữa nếu, gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-

protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất ở vị trí số 88 là 88W và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm: 3A, 20V, 20T, 20A, 20N, 20Q, 20E, 20S, 20K, 20W, 22A, 22G, 22T, 22L, 22I, 22V, 26R, 26Q, 26T, 26K, 26V, 26S, 26N, 26E, 79Y, 85,1T, 85,1M, 85,1A, 85,1S, 85,1R, 85,1H, 85,1K, 85,1F, 85,1C, 85,1N, 85,1W, 86S, 86I, 86T, 86H, 86Q, 86V, 86W, 86Y, 86F và 90N, trong đó vị trí axit amin được đánh số thứ thự theo phương pháp IMGT®.

Tốt hơn nếu, gốc axit amin được thế ở vị trí số 85 và 86 trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: 85,1A, 85,1S, 85,1C và 86S và gốc axit amin thay thế bảo thủ của nó (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®). Tốt hơn nữa nếu, gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: 85,1A, 85,1S, 85,1C và 86S và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: 3E, 5A, 7F, 20T, 22V, 26T, 81D, 84L, 84,2E, 88R và 90R và gốc axit amin thay thế bảo thủ của nó (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Theo phương án ưu tiên gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất ở vị trí số 88 là 88W và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất là: 3A, 20K, 22V, 26T, 79Y, 85,1S, 86V và 90N và các gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai ở các vị trí số 85,1 và 86 là 85,1A, 85,1S hoặc 85,1A và 86S và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai là: 3E, 5A, 7F, 20T, 22V, 26T, 81D, 84L, 84,2E, 84,4Q, 88R và 90R (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó, trong đó polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai chứa vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế có miền CH3 biến đổi có mặt phân cách protein-protein, trong đó mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ nhất chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 20, và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 22, 26, 27, 79, 81, 84,

84,2, 85,1, 86, 88 và 90 và mặt phân cách protein-protein của polypeptit thứ hai chứa gốc axit amin thay thế ở vị trí số 26 và ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 22, 27, 79, 81, 84, 85,1, 86, và 88, trong đó gốc axit amin được thế ở vị trí số 20 trong vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất tương tác với gốc axit amin được thế ở vị trí số 26 trong vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai, trong đó vị trí của mỗi axit amin trong nhóm được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT®.

Tốt hơn nếu, các gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của chuỗi globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất chứa các gốc axit amin ở các vị trí số 20 và 22, và tùy ý chứa các gốc axit amin ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 và 90 và các gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của chuỗi globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai chứa các gốc axit amin ở các vị trí số 26 và ở vị trí khác được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 20, 22, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 và 90, trong đó vị trí của mỗi axit amin trong nhóm được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT®. Tốt hơn nếu, các gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của chuỗi globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất chứa các gốc axit amin ở các vị trí số 20 và 22, và tùy ý chứa các gốc axit amin ở vị trí được chọn từ nhóm bao gồm: 3, 5, 7, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 và 90 và các gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của chuỗi globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai chứa các gốc axit amin ở các vị trí số 26 và 86 và tùy ý ở vị trí khác được chọn từ nhóm bao gồm 3, 5, 7, 20, 22, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 88 và 90, trong đó vị trí của mỗi axit amin trong nhóm được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT®.

Tốt hơn nữa nếu, gốc axit amin được thế ở vị trí số 20 trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm 20V, 20T, 20A, 20N, 20Q, 20K, 20S, 20W và 20E và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm 3A, 22A, 22G, 22L, 22I, 22V, 22T, 26K, 26R, 26Q, 26T, 26V, 26S, 26N, 26E, 79Y, 85,1W, 85,1F, 85,1T, 85,1M, 85,1A, 85,1S, 85,1R, 85,1H, 85,1K, 85,1C, 85,1N, 86W, 86Y, 86S, 86I, 86H, 86Q, 86V, 86T, 86F, 88Q, 88L, 88V, 88R, 88E, 88T, 88I, 88Y, 88K, 88W và 90N, và gốc axit amin được thế ở vị trí số 26 trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin

miễn dịch được thiết kế thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm 26T và 26E và gốc axit amin thay thế bảo thủ của nó, trong đó vị trí axit amin được đánh số thứ thự theo phương pháp IMGT®.

Theo phương án ưu tiên nhất, gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất ở vị trí số 20 is 20K và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ nhất là 3A, 22V, 26T, 79Y, 85,1S, 86V, 88W và 90N và các gốc axit amin được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai ở vị trí số 26 is 26T và gốc axit amin khác được thế trong mặt phân cách protein-protein của vùng hằng định globulin miễn dịch được thiết kế thứ hai là 3E, 5A, 7F, 20T, 22V, 81D, 84L, 84,2E, 84,4Q, 85,1C/S/A, 86S, 88R và 90R (đánh số thứ tự theo hệ thống IMGT®).

Thiết kế globulin miễn dịch dị dime hướng đích CD3 và kháng nguyên gây bệnh

Trong bước thứ nhất (ví dụ 1), các gốc thay thế làm giảm hoặc loại bỏ gắn kết với protein A được đánh giá trong các globulin miễn dịch dị dime chứa mảnh FAB hoặc mảnh scFv. Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng sự có mặt của vùng thay đổi chuỗi nặng của phân nhóm VH3 nằm trong chuỗi nặng có các gốc thay thế để làm giảm hoặc loại bỏ gắn kết với protein A, ảnh hưởng bất lợi đến phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A. Để giải quyết các vấn đề bất cập này, các gốc thay thế ở vùng khung được sử dụng để làm giảm hoặc loại bỏ gắn kết với protein A của phân nhóm VH3 cho phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A.

Trong bước thứ hai (ví dụ 2.1), kháng thể nhân tạo hướng đích CD3 của người (tiểu đơn vị epsilon) được tạo ra bằng cách ghép cặp các CDR của kháng thể kháng CD3 của chuột nhắt vào các vùng khung chính IGVH3-23 và IGVK1 hoặc IGVK3 của người. Các biến thể nhân tạo tương thích nhất có vị trí gắn kết với protein A trong vùng VH của chúng được loại bỏ bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat). Các biến thể này được thiết kế dưới dạng mảnh FAB hoặc mảnh scFv.

Trong bước thứ ba, các vị trí gắn kết kháng nguyên của các kháng thể hướng đích kháng nguyên gây bệnh được tạo ra. Các CDR của các kháng thể của chuột nhắt có thể được ghép cặp vào các vùng khung chính của người IGVH3-23 và IGVK1 (ví dụ 2.3, 2.4 và 2.6-2.10). Theo cách khác, các CDR của các kháng thể được phân tách từ thư viện

biểu hiện thực khuẩn thể có thể được thiết kế dựa trên phân nhóm vùng thay đổi VH3 hoặc ghép cặp vào các vùng khung chính của người IGVH3-23 và IGVK1 (ví dụ 2.5 và 2.6). Vị trí gắn kết với protein A trong vùng VH của vùng gắn kết epitop được loại bỏ bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Trong bước thứ tư, các kháng thể dị dime được tạo ra bằng phương pháp BEAT® (như được mô tả trong WO2012/131555), trong đó kháng thể kháng CD3 theo ví dụ 2.1 và vùng gắn kết epitop của kháng nguyên gây bệnh như được mô tả trong ví dụ 2.2-2.10 được sử dụng ở dạng cấu trúc scFv-FAB hoặc ngược lại ví dụ 3.1). Do sự khác biệt về số lượng vị trí gắn kết với protein A giữa các kháng thể dị dime và đồng dime có thể được sử dụng để phân lập các kháng thể dị dime bằng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế được thiết kế tạo ra một trong hai kháng thể đồng dime không có vị trí gắn kết với protein A, do đó không gắn kết với nhựa sắc ký chứa protein A. Ngoài ra, để cải thiện độ an toàn của các kháng thể BEAT, mức độ gắn kết thụ thể Fc được loại bỏ hoặc giảm bằng cách thiết kế hai gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU) vào vùng bản lề bên dưới của vùng Fc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nguyên liệu và phương pháp

Thiết kế vectơ để biểu hiện tạm thời ở tế bào động vật có vú

Trước tiên, các ADN bổ sung mã hóa các chuỗi polypeptit khác nhau có chiều dài đầy đủ hoặc không đầy đủ được tổng hợp bởi GENEART AG (Regensburg, Germany) và cải biến bằng các kỹ thuật sinh học phân tử chuẩn. Các sản phẩm PCR được phân cắt bằng các enzym cắt giới hạn ADN thích hợp, tinh chế và nối vào plasmit pcADN3.1 cải biến (Invitrogen AG, Zug, Switzerland) chứa vùng khởi đầu CMV và vùng polyađenyl hóa hormon của bò (poly(A)) được phân cắt trước bằng các enzym cắt giới hạn ADN tương tự. Toàn bộ các chuỗi peptit được nối độc lập vào vectơ biểu hiện này ở đó quá trình bài tiết hợp chất mong muốn được điều khiển bởi peptit chỉ huy VJ2C của chuột nhắt.

Biểu hiện protein tái tổ hợp

Các kháng thể, protein dung hợp scFv-Fv, kháng thể BEAT và kháng nguyên được biểu hiện như mô tả dưới đây trừ khi có quy định khác. Để biểu hiện tạm thời, mỗi

vectơ được thiết kế có chất lượng tương đương được chuyển nạp đồng thời vào hỗn dịch chứa các tế bào HEK293-EBNA thích ứng (chuẩn ATCC-LGL, Teddington, UK; mã số: CRL-10852) bằng cách sử dụng polyetylenimin (PEI; Sigma, Buchs, Switzerland). Thông thường, hỗn dịch tế bào (100mL) ở mật độ nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2 triệu tế bào/mL được chuyển nạp với hỗn hợp ADN-PEI. Khi các vectơ biểu hiện tái tổ hợp mã hóa mỗi sợi gen được thiết kế được chèn vào tế bào vật chủ, globulin miễn dịch cấu trúc được tạo ra bằng cách tiếp tục nuôi cấy tế bào trong 4-5 ngày để cho phép bài tiết vào môi trường nuôi cấy (EX-CELL 293, môi trường không chứa huyết thanh HEK293 (Sigma), có bổ sung 0,1% axit pluronic, 4mM glutamin và 0,25µg/mL geneticin). Dịch nổi nuôi cấy không chứa tế bào chứa globulin miễn dịch bài tiết được thu nhận bằng cách ly tâm, sau đó lọc vô trùng và sử dụng để tiếp tục phân tích.

Phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A (ví dụ 1)

Tinh chế mảnh Fc 133 và globulin miễn dịch đồng dime scFv-Fc

Phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải

Các dịch nổi được đệm bằng 0,1 thể tích (V) Tris-HCl 1M (độ pH = 8,0) trước khi tinh chế. Protein G Sepharose™ 4 Fast Flow (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland; mã số 17-0618-01) được bổ sung vào các dịch nổi đã được đệm. Các hỗn hợp được ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Sau khi ủ, protein đã gắn kết được rửa bằng 10CV PBS (độ pH = 7,4), rửa giải bằng 4 thể tích cột (CV) Glyxin 0,1M (độ pH = 3,0) và trung hòa bằng 0,1V bằng 1M Tris-HCl pH8,0. Dịch nổi, chảy qua và các phân đoạn rửa giải được phân tích trong các điều kiện không khử bằng SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris 4-12% acrylamit, Invitrogen AG, Basel, Switzerland).

Phương pháp sắc ký gradient nồng độ

Sau khi sản xuất, trước tiên các dịch nổi nuôi cấy tế bào chứa mảnh Fc 133 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải sử dụng protein G Sepharose™ 4 Fast Flow (nêu trên). Chất rửa giải thu được từ phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải lần lượt được nạp vào cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™ 1mL (các đột biến điểm gắn kết với protein A). Các cột được làm cân bằng trước bằng dung dịch đệm phosphat xitrat 0,2M (độ pH = 8,0) và vận hành trên hệ thống sắc ký ÄKTApurifier™ (cột và thiết bị sắc ký đều do GE Healthcare Europe GmbH sản xuất; mã số cột: 11-0034-93) ở tốc độ

dòng bằng 1mL/phút. Quá trình rửa giải được thực hiện với gradient nồng độ tuyến tính pH kết hợp các lượng khác nhau của hai dung dịch đệm (dung dịch đệm làm việc (A): dung dịch đệm phosphat xitrat 0,2M (độ pH = 8,0) và dung dịch đệm rửa giải (B): dung dịch đệm phosphat xitrat 0,04M (độ pH =3,0). Gradient nồng độ tuyến tính nằm trong khoảng từ 0% B đến 100% B trong 5 thể tích cột (CV). Các phân đoạn rửa giải được trung hòa bằng 0,1V Tris-HCl 1M (độ pH = 8,0). Dịch nổi, chảy qua và các phân đoạn rửa giải được phân tích trong các điều kiện không khử bằng SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris 4-12% acrylamit, Invitrogen AG, Basel, Switzerland).

Tinh chế globulin miễn dịch đồng dime FAB-Fc và mảnh FAB.

Sau khi sản xuất, các dịch nổi nuôi cấy tế bào được đệm bằng 0,1V Tris-HCl 1M (độ pH = 8,0). Nhựprotein L (Genescript, Piscataway, USA) được bổ sung vào dịch nổi đã được đệm và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Sau khi ủ, protein đã gắn kết được rửa bằng ten CV PBS pH7,4, rửa giải bằng 4CV 0,1M Glyxin pH 3,0, và cuối cùng trung hòa bằng 0,1V Tris-HCl 1M (độ pH = 8,0). Để đánh giá mức độ gắn kết với protein A, protein L tinh chế FAB được tiêm vào cột HiTrap MabSelect™ 1mL (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland) ở độ pH = 8,0 (Citric acid/Na_2HPO_4 buffer). Quá trình rửa giải được thực hiện với gradient nồng độ tuyến tính pH kết hợp các lượng khác nhau của hai dung dịch đệm (dung dịch đệm làm việc (A): dung dịch đệm phosphat xitrat 0,2M (độ pH = 8,0) và dung dịch đệm rửa giải (B): dung dịch đệm phosphat xitrat 0,04M (độ pH = 3,0). Gradient nồng độ tuyến tính nằm trong khoảng từ 0% B đến 100% B in 5CVs. Các phân đoạn rửa giải được trung hòa bằng 0,1V bằng 1M Tris-HCl pH8,0. Dịch nổi, chảy qua và các phân đoạn rửa giải được phân tích trong các điều kiện không khử bằng SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris 4-12% acrylamit, Invitrogen AG, Basel, Switzerland).

Quá trình tinh chế và đánh giá globulin miễn dịch scFv-Fc và globulin miễn dịch đồng dime FAB-Fc chứa VH3 được loại bỏ vị trí gắn kết với protein A ở các vùng Fc và VH3 của chúng.

Quá trình tinh chế bao gồm bước sắc ký cộng kết rửa giải, sau đó là bước sắc ký gradient nồng độ mô tả nêu trên.

Phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A (ví dụ 1 và 3)

Sau khi sản xuất, các dịch nổi không chứa tế bào được nạp vào cột protein A HiTrap™ MabSelect SuRe™ 1mL được làm cân bằng trước bằng dung dịch đệm phosphat xitrat 0,2M (độ pH = 6,0) và vận hành trên hệ thống sắc ký ÄKTApurifier™ (đều do GE Healthcare Europe GmbH cung cấp; mã cột: 11-0034-93) ở tốc độ dòng bằng 1mL/phút. Dung dịch đệm làm việc là dung dịch đệm phosphat xitrat 0,2M (độ pH = 6,0). Quá trình rửa giải dị dime quan tâm được thực hiện bằng dung dịch đệm natri xitrat 20mM (độ pH = 4,0), trong khi đó các kháng thể đồng dime được rửa giải bằng 0,1 M Glyxin, pH3,0.

Quá trình rửa giải được kiểm soát bằng cách đo mật độ quang ở bước sóng 280nm; phân đoạn chứa dị dime quan tâm được thu gom và trung hòa bằng 0,1 thể tích bằng Tris 1M (độ pH = 8),0 (Sigma).

Dịch nổi, chảy qua và các phân đoạn rửa giải được phân tích trong các điều kiện không khử bằng SDS-PAGE (NuPAGE Bis-Tris 4-12% acrylamit, Invitrogen AG, Basel, Switzerland).

Phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp (DSC)

Độ ổn định nhiệt của các kháng thể được so sánh bằng phương pháp đo nhiệt lượng. Phương pháp đo nhiệt lượng được thực hiện trên nhiệt kế vi cắt lớp VP-DSC (MicroCal-GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland). Thể tích cóng đo bằng 0,128mL, tốc độ gia nhiệt bằng 1°C/phút và áp suất dư được giữ ở 64 p.s.i. Toàn bộ các mảnh protein được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 0,5mg/mL trong PBS (độ pH = 7,4). Nhiệt dung riêng mol của mỗi protein được tính toán bằng cách so sánh hai mẫu lặp lại chứa dung dịch đệm giống nhau từ đó protein đã được tách ra. Nhiệt dung mol riêng phần và đường cong nhiệt độ nóng chảy được phân tích bằng các quy trình chuẩn. Các biểu đồ nhiệt được hiệu chỉnh theo biểu đồ chuẩn và nồng độ được chuẩn hóa trước khi tiếp tục phân tích bằng chương trình Non-Two State trong phần mềm Origin v7,0.

Nhiệt độ nóng chảy dự kiến của các phân nhóm IgG của ngwoif là đã biết (Garber E & Demarest SJ (2007) Biochem Biophys Res Commun, 355(3): 751-7) và toàn bộ biểu đồ nhiệt độ nóng chảy chứa 3 nhiệt độ chuyển tiếp không gãy khúc tương ứng với sự tháo xoắn độc lập của các vùng CH2, CH3 và FAB. Trong tổng số 4 phân nhóm IgG của người, IgHG1 có miền CH3 ổn định nhất (khoảng 85°C); trong khi đó các phân nhóm

chứa miền CH3 còn lại ít ổn định, mặc dù toàn bộ các phân nhóm đều chưa biết là có nhiệt độ nóng chảy nhỏ hơn 70°C. Tương tự, toàn bộ các phân nhóm đã biết là có nhiệt độ nóng chảy khoảng 70°C đối với vùng CH2.

Đánh giá độ tinh khiết bằng phương pháp điện di mao quản trên gel (ví dụ 3.2)

Điều chế mẫu không khử

Mẫu protein đã khử muối (40µg) được đệm trong dung dịch đệm mẫu SDS (Beckman Coulter International S.A., Nyon, Switzerland; IgG Purity Kit, mã số: A10663) chứa 5mM Iođoaxetamit (Sigma). Chất chuẩn nội có trọng lượng phân tử bằng 10kDa được bổ sung vào các mẫu. Các hỗn hợp mẫu được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 10 phút.

Phương pháp điện di mao quản trên gel

Sau khi điều chế mẫu, các mẫu được phân tích trên thiết bị ProteomeLab PA 800 (Beckman Coulter International S.A., Nyon, Switzerland) được trang bị bằng bộ phận phát hiện màng quang điot (DAD) thiết lập ở bước sóng 220nm. Các mao quản silic oxit dung hợp không phủ có đường kính trong 50µm × 30,2 cm (chiều dài có hiệu quả đối với bộ phận phát hiện bằng 20,2cm) được sử dụng làm thiết bị phân tách. Quá trình phân tách và tiêm mẫu được thực hiện ở hiệu điện thế không đổi bằng 5 và 15 kV, tương ứng, với chiều phân cực đảo trong dung dịch đệm gel trọng lượng phân tử SDS. Dữ liệu được ghi ở tần số bằng 2 Hz và dòng điện ổn định trong quá trình phân tách. Mao quản và các mẫu được ổn nhiệt ở nhiệt độ 25°C.

Đo ái lực bằng phương pháp SPR (ví dụ 1)

Thử nghiệm SPR đối với mảnh FAB được loại bỏ gắn kết với protein A

ADN bổ sung mã hóa vùng ngoại bào HER2 của người được dung hợp với mảnh IGHG1 Fc được tách dòng vào vectơ biểu hiện tương tự như vectơ biểu hiện chuỗi nặng và chuỗi nhẹ mô tả nêu trên và chuyển nạp tạm thời vào tế bào HEK293E bằng phương pháp PEI (xem WO2012131555). Các dịch nổi được đệm bằng 0,1V dung dịch Tris-HCl 1M (độ pH = 8,0) và kháng nguyên được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải sử dụng protein A như được mô tả trong ví dụ 1. Để thực hiện các thử nghiệm SPR, chip cảm biến chứa kháng thể đơn dòng của chuột nhắt kháng IgG của người (fc) được sử dụng, chip này cho phép cộng kết kháng nguyên HER2 tái tổ hợp được dung hợp Fc theo

đúng hướng (Kit cộng kết kháng thể của người, mã số BR-1008-39, GE Healthcare Europe GmbH). Các phép đo được ghi bằng thiết bị BIAcore™ 2000 (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland). Dung dịch pha loãng chứa FAB kháng HER2 ở các nồng độ khác nhau (50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,57, 0,78, 0,39nM) được tiêm vào chip cảm biến trong 4 phút ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút. Đối với mỗi phép đo, sau 7 phút phân giải, dung dịch magie clorua 3M được tiêm vào trong 1 phút ở tốc độ dòng bằng 30µL/phút để tái sinh. Dữ liệu (biểu đồ cảm biến: fc2-fc1) được hiệu chỉnh bằng 1:1 Langmuir. Để xác định các biến đổi thử nghiệm trong HER2-Fc đã cộng kết ở thời điểm bắt đầu mỗi phép đo, trị số R cực đại được cài đặt theo cở sở dữ liệu cục bộ trong toàn bộ các lần hiệu chỉnh. Các phép đo được thực hiện lặp lại hai lần, và bao gồm các mẫu có nồng độ bằng 0 để đối chiếu. Cả trị số dư lẫn trị số Chi2 được sử dụng để đánh giá chất lượng hiệu chỉnh giữa dữ liệu thử nghiệm và các mô hình gắn kết riêng biệt.

Đo ái lực bằng phương pháp SPR (ví dụ 2 & 3)

Phân tích SPR được sử dụng để đo các hằng số tốc độ phân ly và liên kết cho các đặc tính động học gắn kết của các kháng thể khác nhau (kháng thể nhân tạo và kháng thể của chuột nhắt). Đặc tính động học gắn kết của các kháng thể được đo trên thiết bị BIAcore 2000 (BIAcore-GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland) ở nhiệt độ phòng và phân tích bằng phần mềm BiaEvaluation (phiên bản 4.1, BIAcore-GE Healthcare Europe GmbH).

Các phép đo được thực hiện trên các chip cảm biến CM5 (GE Healthcare Europe GmbH, mã số: BR-1000-14) được ghép cặp riêng biệt với phối tử quan tâm bằng kit ghép cặp amin có bán trên thị trường (GE Healthcare Europe GmbH, mã số: BR-1000-50). Phối tử protein G do Pierce cung cấp (Thermo Fisher Scientific-Perbio Science S.A., Lausanne, Switzerland, mã số: 21193).

Dữ liệu (biểu đồ cảm biến: fc2-fc1) được hiệu chỉnh bằng mô hình Langmuir 1:1 có hoặc không có chuyển khối như được thể hiện. Trong các thử nghiệm cộng kết, để xác định các biến đổi thử nghiệm trong ở thời điểm bắt đầu mỗi phép đo, trị số R cực đại được cài đặt theo cở sở dữ liệu cục bộ trong toàn bộ các lần hiệu chỉnh. Thời gian phân ly ít nhất bằng 350 giây. Các phép đo được thực hiện lặp lại 3 lần và bao gồm các mẫu có nồng độ bằng 0 để đối chiếu. Cả trị số dư lẫn trị số Chi2 được sử dụng để đánh giá chất lượng hiệu chỉnh giữa dữ liệu thử nghiệm và các mô hình gắn kết riêng biệt.

Đo ái lực trên tế bào HPB-ALL bằng phương pháp FACS

Tế bào HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, Germany, mã số: ACC483) được sử dụng làm dòng tế bào biểu hiện CD3 để nhuộm FACS. HPB-ALL được duy trì trong RPMI 1640 có bổ sung 10% FCS và 100U/mL Penicilin và 100µg/mL streptomycin. các dung dịch pha loãng liên tiếp chứa kháng thể OKT3 thể khảm và các biến thể nhân tạo (100µL) được ủ với $4x10^5$ tế bào HPB-ALL trong PBS có bổ sung 1% BSA và 0,1% Natri Azit (được gọi là dung dịch đệm FACS) trong 45 phút trên nước đá. IgG1 của người không liên quan được sử dụng làm mẫu đối chứng isotyp và kháng thể OKT3 thể khảm được sử dụng làm mẫu đối chứng dương. Sau khi giửa, các tế bào được ủ với dung dịch chứa PE kháng Fc của người ở độ pha loãng 1/200 (EBioscience, Vienna, Austria) trong 45 phút trên nước đá. Sau đó, các tế bào được rửa một lần nữa và tạo hỗn dịch lại trong 200µL dung dịch đệm FACS. Mật độ huỳnh quang trung bình tương đối của mỗi mẫu được đo bằng thiết bị FACSCalibur (BD Biosciences, Allschwil, Switzerland) Các kết quả được thể hiện trên Fig.9 dưới dạng cường độ màu tương đối của HBP-ALL so với kháng thể OKT3 thể khảm.

Các dòng tế bào để thử nghiệm *in vitro*

Dòng tế bào biểu hiện HER2 của người

Các tế bào của người biểu hiện kháng nguyên HER2 được mô tả trong WO2010108127. Các dòng tế bào của người biểu hiện HER2 được sử dụng trong sáng chế bao gồm:

BT474 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: HTB-20)

Điều kiện nuôi cấy: Môi trường RPMI có bổ sung 10% FBS đã bất hoạt bằng nhiệt, 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG, mã số: 10378-016), 1% dung dịch natri pyruvat (PAA Laboratories, Pasching, Austria; mã số: S11-003), 1% các axit amin không thiết yếu MEM (PAA Laboratories, mã số: M11-00dsmz3) và 1% GlutaMAX-1 (Invitrogen AG, mã số: 35050-038) trong bình nuôi cấy mô dung tích $150cm^2$ (TPP, Trasadingen, Switzerland; mã số: 90150). Các tế bào được cấy chuyển hai lần một tuần.

JIMT-1 (DSMZ, Braunschweig, Germany, mã số: ACC589)

Điều kiện nuôi cấy: Môi trường thiết yếu Dulbeco cải tiến (DMEM (1X)) + GlutaMAX-1 (Invitrogen AG, mã số: 31966-012), có bổ sung 10% FBS đã bất hoạt bằng

nhiệt, 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG, mã số: 10378-016), 1% dung dịch natri pyruvat (PAA Laboratories, mã số: S11-003), 1% các axit amin không thiết yếu MEM (PAA Laboratories, mã số: M11-003) và 1% GlutaMAX-1 (Invitrogen AG, mã số: 35050-038). Các tế bào được cấy chuyển 2-3 lần một tuần.

MDA-MB-231 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: HTB-26).

Điều kiện nuôi cấy: tương tự điều kiện nuôi cấy JIMT-1.

HT-1080 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CCL-121).

Điều kiện nuôi cấy: Các tế bào HT1080 được nuôi cấy trong môi trường EMEM có bổ sung 10% FBS đã bất hoạt bằng nhiệt, 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG, mã số: 10378-016), và 1% glutamin (Invitrogen AG, mã số: 25030-024). Các tế bào được nuôi cấy pha loãng 3 lần một tuần (tỷ lệ pha loãng 1:6).

NCI-N87 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CRL-5822).

Điều kiện nuôi cấy: Các tế bào NCI-N87 được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 chứa 10% FBS đã bất hoạt bằng nhiệt, 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG, mã số: 10378-016), 1% dung dịch natri pyruvat (PAA Laboratories, Pasching, Austria; mã số: S11-003), 1% các axit amin không thiết yếu MEM (PAA Laboratories, mã số: M11-00dsmz3), và 1% glutamin (Invitrogen AG, mã số: 25030-024). Các tế bào được nuôi cấy pha loãng hai tuần một lần (tỷ lệ pha loãng 1:3).

Dòng tế bào biểu hiện CD38 của người

Các tế bào của người biểu hiện kháng nguyên CD38 được mô tả trong WO2005103083, WO2008047242, WO2011154453 và WO2012092612. Các dòng tế bào của người biểu hiện CD38 được sử dụng trong sáng chế bao gồm:

Tế bào CHO tái tổ hợp biểu hiện ổn định CD38

Gen mã hóa CD38 của người do Source Biosciences cung cấp (Berlin, Germany, mã số: IRAU37D11, 4309086). CD38 của người được thiết kế bằng các đoạn mồi bổ sung trình tự kozak, bộ ba khởi đầu, tiếp theo là peptit tín hiệu (trình tự chỉ huy V của chuột nhắt) vào đầu 5' và trình tự cắt giới hạn NheI vào đầu 3'. Sản phẩm khuếch đại được cắt bằng NheI và HindIII và tách dòng vào cat-xet biểu hiện pT1, là vectơ có nguồn gốc từ pcADN 3.1 (Invitrogen AG) được phát triển bởi nhà sản xuất. Cat-xet biểu hiện

pT1 liên kết biểu hiện gen quan tâm biểu hiện GFP và PAC (gen kháng puromycin) bằng cách sử dụng hai IRES (các vị trí tiếp nhận bên trong ribosom) trên ADN thông tin polycistron. Plasmit được thiết kế bằng kit midiprep và khung đọc mã mở CD38 đã tách dòng được kiểm chứng bằng cách giải trình tự ADN. Hỗn dịch tế bào CHO (Invitrogen AG) được chuyển nạp bằng cách sử dụng polyetylenimin (JetPEI®, Polyplus-transfection, Illkirch, France) trong thiết bị phản ứng dung tích 50mL (thiết bị phản ứng sinh học TubeSpin 50, TPP, Trasadingen, Switzerland). Để thực hiện quá trình này, các tế bào đang tăng trưởng theo cấp số nhân được tạo mầm trong môi trường OptiMEM (Invitrogen AG, mã số.: 31985-047). Phức hợp JetPEI®:ADN được bổ sung vào các tế bào. Sau 5 giờ ủ các tế bào với phức hợp JetPEI®:ADN ở nhiệt độ 37°C trong điều kiện lắc (200 vòng/phút) để nhập bào, một thể tích môi trường nuôi cấy PowerCHO2 (Lonza, RUWAG Lifescience, Bettlach, Switzerland, mã số:BE12-771Q) có bổ sung 4 mM Gln được bổ sung vào hỗn dịch tế bào. Sau đó, các tế bào được ủ trên máy lắc ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 và độ ẩm 80%. Sau một ngày chuyển nạp, các tế bào được tạo mầm trong đĩa 96 giếng ở các nồng độ khác nhau trong môi trường chọn lọc chứa puromycin (Sigma, mã số: P8833-25mg). Sau khoảng 14 ngày chọn lọc trong điều kiện tĩnh, 46 dòng tế bào biểu hiện mạnh GFP được nuôi cấy tăng sinh bằng thiết bị phản ứng sinh học TubeSpin 50. Khi thu được hỗn dịch thích hợp, các tế bào được phân tích về CD38 bằng phương pháp FACS. Các dòng tế bào CHO biểu hiện ổn định CD38 có bắt màu đồng nhất CD38 được chọn lọc và sử dụng trong sáng chế.

Các dòng tế bào khác biểu hiện CD38 bao gồm:

NCI-H929 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CRL-9068).

Namalwa (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CRL-1432)

U266 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: TIB-196)

RPMI 8226 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CCL-155)

Điều kiện nuôi cấy: Môi trường RPMI 1640 có bổ sung 10% FBS đã bất hoạt bằng nhiệt, 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG) và 1% GlutaMAX-1 (Invitrogen AG)

Raji (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CCL-86)

Daudi (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CCL-213)

Dòng tế bào biểu hiện OX40 của người

Các tế bào của người biểu hiện kháng nguyên OX40 được mô tả trong WO2013008171.

Ví dụ về dòng tế bào biểu hiện OX40 của người bao gồm tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMC) và HBP-ALL.

Tế bào CHO biểu hiện ổn định OX40 được sử dụng trong sáng chế. Dòng tế bào CHO tái tổ hợp chứa ADN bổ sung tổng hợp mã hóa OX40 của người được thiết kế theo quy trình tương tự quy trình thiết kế dòng tế bào CHO tái tổ hợp biểu hiện ổn định CD38 mô tả nêu trên.

Dòng tế bào biểu hiện CD20 của người

Các tế bào của người biểu hiện kháng nguyên CD20 được mô tả trong WO2010095031. Ví dụ về tế bào ung thư biểu hiện CD20 là dòng tế bào ung thư Daudi (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CCL-213), các tế bào ung thư nguyên bào B này được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Sigma) có bổ sung 20% FBS và 1%P/S; 1% L-Glut; 1% Na-Pyr và 1% NEAA. Các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2.

Dòng tế bào biểu hiện EGFR của người

Các tế bào của người biểu hiện kháng nguyên EGFR được mô tả trong WO2010108127. Ví dụ tế bào ung thư biểu hiện EGFR là dòng tế bào ung thư HT-29 (chuẩn ATCC-LGL; mã số: HTB-38), các tế bào ung thư đại tràng này được nuôi cấy được nuôi cấy trong môi trường McCoy 5A (Sigma) có bổ sung 10% FBS và 1%P/S; 1% L-Glut; 1% Na-Pyr và 1% NEAA. Các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C với 5% CO2.

Dòng tế bào biểu hiện CD19 của người

Các tế bào của người biểu hiện kháng nguyên CD19 được mô tả trong WO2010/095031. Ví dụ về dòng tế bào biểu hiện CD19 của người bao gồm Namalwa (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CRL-1432) và Raji (chuẩn ATCC-LGL; mã số: CCL-86).

Dòng tế bào biểu hiện IgE màng của người

WO2010/033736, trang 71 đề cập đến phương pháp để phân chia PBMC của người thành dòng tế bào B sản sinh IgE bằng cách cộng hợp interleukin-4 (IL-4) và kháng thể kháng CD40.

Kháng nguyên đích tái tổ hợp

Protein dung hợp chứa vùng Fc và CD3 gama-CD3 epsion của người

ADN bổ sung mã hóa vùng ngoại bào của CD3 gama của người (mã truy cập UniProt: P09693 các gốc 23-103 (SEQ ID NO.184); UniProt Consortium (2013) Nucleic Acids Res., 41(Phát hành cơ sở dữ liệu): D43-7; http://www.uniprot.org/) được dung hợp với vùng ngoại bào của CD3 epsilon của người (mã truy cập UniProt: P07766, các gốc 22-118 (SEQ ID NO.185)) bằng mối liên kết peptit chứa 26 gốc axit amin (trình tự: GSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGS; SEQ ID NO.186) được tổng hợp bởi GENEART AG (Regensburg, Germany). Gen tổng hợp này được dung hợp với vùng Fc IgG1 của người bằng kỹ thuật PCR trùng lặp chuẩn và khuôn Fc IgG1 ADN bổ sung của người cũng do Geneart AG cung cấp. ADN bổ sung thu được được tách dòng vào plasmit pcADN3.11 cải biến nêu trên.

Để biểu hiện tạm thời protein dung hợp chứa vùng Fc và CD3 gama-CD3 epsion của người (SEQ ID NO.187), vectơ tái tổ hợp này được chuyển nạp vào hỗn dịch tế bào HEK-EBNA thích ứng (ATCC-CRL-10852) bằng cách sử dụng polyetylenimin (PEI) như mô tả nêu trên. Sau đó, protein dung hợp chứa vùng Fc và CD3 gama-CD3 epsion của người được tinh chế từ phần dịch nổi không chứa tế bào bằng môi trường Streamline rProtein A tái tổ hợp (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland) và sử dụng để tiếp tục phân tích.

Protein dung hợp chứa vùng 1-26_Fc và CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài

ADN bổ sung mã hóa CD3 epsilon peptit 1-26 của người (mã truy cập UniProt: P07766, các axit amin 23-48, SEQ ID NO.188) và ADN bổ sung mã hóa CD3 epsilon peptit 1-26 của khỉ đuôi dài (mã truy cập UniProt: Q95LI5, các axit amin 22-47, SEQ ID NO.189) được khuếch đại PCR từ các ADN bổ sung tổng hợp do GENEART A.G cung cấp. cho vùng ngoại bào của CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài, tương ứng. Các sản phẩm khuếch đại được dung hợp lần lượt với vùng Fc IgG1 của người bằng kỹ thuật PCR trùng lặp chuẩn. Khuôn Fc IgG1 ADN bổ sung của người do Geneart AG cung cấp. ADN bổ sung thu được được tách dòng vào plasmit pcADN3.11 cải biến nêu trên.

Để biểu hiện tạm thời protein dung hợp cấu trúc chứa CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài (tương ứng có trình tự nêu trong SEQ ID NO.190 và SEQ ID NO.191), các

vectơ tái tổ hợp này được chuyển nạp vào hỗn dịch tế bào HEK-EBNA thích ứng (ATCC-CRL-10852) bằng cách sử dụng polyetylenimin (PEI) như mô tả nêu trên. Sau đó các protein dung hợp cấu trúc chứa CD3 epsilon này được tinh chế từ phần dịch nổi không chứa tế bào bằng môi trường Streamline rProtein A tái tổ hợp (GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland) và sử dụng để tiếp tục phân tích. Hai protein dung hợp này là protein dung hợp chứa vùng 1-26_Fc và CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài.

Vùng ngoại bào của HER2 của người

Vùng ngoại bào hòa tan của HER2 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2012131555. Vùng ngoại bào hòa tan của HER2 được dung hợp với trình tự đánh dấu polyhistidin (sau đây được gọi tắt là HER2-his) hoặc dung hợp với vùng Fc IgG1 của người (sau đây được gọi tắt là HER2-Fc) được điều chế.

Vùng ngoại bào của CD38 của người và khỉ đuôi dài

ADN bổ sung mã hóa CD38 của người do Source Biosciences cung cấp (Erwin-Negelein-Haus, Germany, mã số.: IRAU37D11, 4309086), vùng ngoại bào của nó (mã truy cập UniProt: P28907 các gốc 43-300) được khuếch đại PCR và tách dòng vào vectơ biểu hiện có nguồn gốc từ pcADN3.1 (Invitrogen AG). Vectơ biểu hiện này chứa trình tự kozak và bộ ba khởi đầu, tiếp theo là peptit chỉ huy VJ2C của chuột nhắt vào đầu 5' và trình tự đánh dấu 6-His vào đầu 3' ở nhiều vị trí tách dòng của nó. Vùng ngoại bào hòa tan của CD38 của người được dung hợp với trình tự đánh dấu 6-His (SEQ ID NO.192) được biểu hiện và tinh chế như sau: một thể tích môi trường RPMI 1640 (PAA Laboratories, mã số: E15-039) chứa tế bào HEK, 0,1% axit pluronic (Invitrogen AG), vectơ biểu hiện và polyetylenimin (JetPEI®, *Polyplus-transfection*, Illkirch, France) được ủ trong bình lắc ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 và độ ẩm 80%. Một thể tích môi trường ExCell293 có bổ sung 6mM glutamin được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau 4 giờ và tiếp tục ủ trong tổng cộng 5 ngày. Sau khi sản xuất, dịch nổi không chứa tế bào được ly tâm và lọc bằng màng lọc có kích cỡ 0,2µm, độ pH được điều chỉnh ở 7,4 (4°C) bằng dung dịch Tris 1M (độ pH = 8,7). Các hạt Ni-Sepharose Excell (GE Healthcare, mã số: 17-3712-03) được bổ sung vào dung dịch và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C trong điều kiện khuấy. Dung dịch thu được được nạp vào cột Econo (Bio-Rad Laboratories AG, Reinach, Switzerland, mã số: 737-4252) để tinh chế bằng trọng lực-dòng chảy. Các hạt được rửa

bằng PBS (2x), 20mM imiđazol và protein được rửa giải trong PBS, 500mM Imiđazol. Các phân đoạn rửa giải được thu gom và trao đổi với dung dịch đệm PBS qua hai bước ly giải ở nhiệt độ 4°C. Vùng ngoại bào của CD38 của người đã tinh chế được lọc bằng màng lọc xi-lanh có kích cỡ 0,22µm.

Bằng cách sử dụng các phương pháp như mô tả nêu trên, vùng ngoại bào hòa tan của kháng nguyên CD38 của khỉ đuôi dài được dung hợp với trình tự đánh dấu 6-His (SEQ ID NO.193) được tách dòng, biểu hiện và tinh chế.

Vùng ngoại bào của OX40 của người

Phương pháp thiết kế vùng ngoại bào hòa tan của OX40 của người được mô tả trong WO2013008171.

Vùng ngoại bào của EGFR của người

Phương pháp thiết kế vùng ngoại bào hòa tan của kháng nguyên EGFR được mô tả trong WO2012131555.

Thử nghiệm tái định hướng tiêu diệt tế bào T *in vitro*

Sản xuất tế bào máu đơn nhân ngoại vi

Để sản xuất tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMC), các máy lọc máu chứa bạch cầu người được thu nhận từ Blood Collection Centre ở La Chaux-de-Fonds, Switzerlvà (Centre de Transfusion Sanguine et Laboratoire de Sérologie, rue Sophie-Mairet 29, CH-2300). Các tế bào được tách ra khỏi máy lọc bằng cách súc rửa bằng 60mL PBS chứa 10U/mL liquemin (Drossapharm AG, Lucern, Switzerland). Sau đó, PBMC được tinh chế bằng các ống lọc máu dung tích 50mL (Brunschwig, Basel, Switzerland) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các ống được ly tâm trong 20 phút ở tốc độ bằng 800g ở nhiệt độ phòng (liên tục) và các tế bào được thu nhận từ mặt phân cách. Các tế bào được rửa ba lần bằng môi trường Roswell Park Memorial Institute (RPMI, PAA Laboratories, Pasching, Austria) không chứa FBS hoặc dung dịch đệm muối phosphat (PBS). PBMC được tạo hỗn dịch lại ở mật độ 10^6 tế bào/mL trong môi trường RDL (RPMI có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò bất hoạt bằng nhiệt (FBS) và penicilin/streptomycin) và nuôi cấy qua đêm ở nhiệt độ 37°C trong tủ cấy 5% CO_2 trước khi thử nghiệm.

Sản xuất tế bào T

Tế bào T được tinh chế trực tiếp tsau khi phân lập PBMC bằng kit phân lập tế bào T dạng quạt II (Myltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany, mã số: 130-091-156) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau khi tinh chế, tế bào T được tạo hỗn dịch lại ở mật độ 10^6 tế bào/mL trong môi trường RDL và nuôi cấy qua đêm ở nhiệt độ 37°C trong tủ cấy 5% CO_2 trước khi thử nghiệm.

Phân tích thử nghiệm

Hai phân tích thử nghiệm khác nhau có kết quả tương đương được sử dụng để định lượng khả năng tái định hướng tiêu diệt tế bào T.

Phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy, sau đây được gọi tắt là phương pháp RDL-FACS, dựa trên phương pháp đếm tế bào huỳnh quang như được mô tả trong Schlereth B *et al.* ((2005) Cancer Res, 65: 2882-2889), Moore PA *et al.* ((2011) Blood, 117(17): 4542-51) và Friedrich M *et al.* ((2012) Mol Cancer Ther, 11: 2664-2673). Các tế bào đích được thu nhận, đếm, rửa một lần và hỗn dịch hóa lại ở mật độ $5x10^6$ tế bào/mL trong PBS có bổ sung 1µM carboxyfluorescein sucxinimiđyl este (CFSE, Sigma). Các tế bào được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 37°C kết hợp khuấy nhẹ mỗi 5 phút. Các tế bào đã được nạp CFSE được rửa ba lần bằng môi trường RDL và hỗn dịch hóa lại ở mật độ $2x10^5$ tế bào/mL trong môi trường RDL. PBMC được thu nhận, đếm, và hỗn dịch hóa lại ở mật độ 2x106 tế bào/mL trong môi trường RDL. Các dung dịch kháng thể pha loãng liên tiếp (các dung dịch 3x) được điều chế trong môi trường RDL. Các tế bào đích (50µL/giếng), tế bào T (50µL/giếng) và và các dung dịch kháng thể 3x (50µL/giếng) được phân bố vào đĩa 96-giếng đáy bằng (TPP, Trasadingen, Switzerland). Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Các đĩa được ủ trong 48 giờ trong tủ cấy 5% CO_2 ở nhiệt độ 37°C. Sau khi ủ, các đĩa được ly tâm trong 3 phút ở tốc độ 300g, các dịch nổi được gạn bằng cách gõ nhẹ các đĩa. Các đĩa được rửa một lần bằng 200µL PBS, ly tâm một lần nữa và PBS được loại bỏ. Dung dịch đã được làm ấm chứa acctuaza (Invitrogen AG) được bổ sung vào và các đĩa được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ 37°C. Các tế bào bám dính đã tách ra được tạo hỗn dịch lại bằng cách hút pipet lên xuống sau khi bổ sung 100µL môi trường RDL. Dung dịch được chuyển vào đĩa 96-giếng đáy hình chữ U (TPP). Các đĩa đáy hình chữ U được ly tâm trong 3 phút ở tốc độ bằng 300g, các dịch nổi được loại bỏ và các tế bào được tạo hỗn dịch lại trong 200µL dung dịch đệm FACS lạnh (PBS + 2% FBS + 10% Versene) có bổ sung 7-AAD (Becton Dickinson AG, Allschwil,

Switzerland) ở tỷ lệ pha loãng 1/40. Các đĩa được chuyển ngay vào thiết bị đếm dòng tế bào Guava easyCyte™ (Millipore AG, Zug, Switzerland). Đối với mỗi giếng, số lượng tuyệt đối của các tế bào đích sống được xác định bằng cách chọn lọc quần thể dương tính CFSE và quần thể âm tính 7ADD bằng phần mềm Flowjo® (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany). Tỷ lệ phần trăm gây độc tế bào đặc hiệu đối với mỗi mẫu được xác định bằng cách sử dụng điều kiện ở đó chỉ các tế bào đích được ủ là tín hiệu nền. Các trị số EC_{50} được xác định bằng phương pháp hồi quy phi tuyến biến thay đổi bằng phần mềm Prsim (GraphPad software, La Jolla, CA, USA). Tỷ lệ phần trăm ly giải tái định hướng đặc hiệu (RDL) được tính toán bằng cách lấy tỷ lệ phần trăm gây độc tế bào đặc hiệu ở điều kiện không chứa kháng thể trừ đi các điều kiện ở đó kháng thể thử nghiệm được bổ sung vào.

Phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào, sau đây được gọi tắt là phương pháp RDL-MTS dựa trên phương pháp đo màu để đánh giá khả năng sống sót của tế bào như được mô tả trong Bühler P *et al.* ((2008) Cancer Immunol Immunother, 57: 43-52, Labrijn AF *et al.* ((2013) Proc Natl Acad Sci USA, 110(13): 5145-50) và WO2012143524. Các tế bào đích được thu nhận, đếm, rửa một lần và hỗn dịch hóa lại ở mật độ $2x10^5$ tế bào/ml trong môi trường RDL. PBMC được thu nhận, đếm, và hỗn dịch hóa lại ở mật độ $2x10^6$ tế bào/mL trong môi trường RDL. Các dung dịch kháng thể pha loãng liên tiếp (các dung dịch 3x) được điều chế trong môi trường RDL. Các tế bào đích (50µL/giếng), tế bào T (50µL/giếng) và và các dung dịch kháng thể 3x (50µL/giếng) được phân bố vào đĩa 96-giếng đáy bằng (TPP). Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Các đĩa được ủ trong 48 giờ trong tủ cấy 5% CO_2 ở nhiệt độ 37°C. Sau khi ủ các dịch nổi được loại bỏ và các đĩa được rửa 3 lần bằng 200µL PBS để loại bỏ PBMC, sau đó 100µL môi trường RDL được bổ sung vào mỗi giếng. Phân tích thử nghiệm được thực hiện bằng kit CellTiter 96® (Promega AG, Dübendorf, Switzerland) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Cụ thể, 10-20µL thuốc thử MTS được bổ sung vào mỗi giếng và các đĩa được ủ trong 2-6 giờ trong tủ cấy 5% CO_2 ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, độ hấp thụ ở bước sóng 490nm được đọc bằng máy đọc đĩa BioTek synergy (BioTek AG, Luzern, Switzerland). Tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tế bào đặc hiệu được xác định bằng công thức: Tỷ lệ phần trăm tiêu diệt tế bào đặc hiệu = 100 x [(SD-Sp)/(SD-MD)]. SD là độ hấp thụ được đo ở điều kiện gây chết đồng thời ở đó các tế bào đích được ủ riêng. Sp là độ hấp thu được đo ở mỗi điều kiện thử nghiệm (các tế bào đích + PBMC + kháng thể). MD là độ

hấp thụ được đo ở điều kiện gây chết tối đa trong đó các tế bào đích được ly giải bằng 3 chu kỳ kết đông và rã nhiệt. Tỷ lệ phần trăm ly giải tái định hướng đặc hiệu (RDL) được tính toán bằng cách lấy tỷ lệ phần trăm gây độc tế bào đặc hiệu ở điều kiện không chứa kháng thể trừ đi các điều kiện ở đó kháng thể thử nghiệm được bổ sung vào. Các trị số EC_{50} được xác định bằng phương pháp hồi quy phi tuyến biến thay đổi bằng phần mềm Prsim (GraphPad software).

Mô hình động vật ghép ngoại lai

Mô hình động vật ghép ngoại lai JIMT-1

Các dòng tế bào và thuốc thử

Dòng tế bào ung thư biểu mô vú JIMT-1 do DSMZ cung cấp (mã số: ACC589). Các tế bào được duy trì trong DMEM (1X) with GlutaMAX™-1 (Invitrogen AG, mã số: 31966-021) có bổ sung 10% huyết thành bào thai bò bất hoạt bằng nhiệt (FBS) (AMIMED, London, UK, mã số: Z10834P), 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG, mã số: 10378-016), 1% dung dịch natri pyruvat (PAA Laboratories, mã số: S11-003), 1% các axit amin không thiết yếu MEM (PAA Laboratories, mã số: M11-003) và 1% GlutaMAX™-1 (Invitrogen AG, mã số: 35050-038). Các tế bào được nuôi cấy pha loãng hai tuần một lần bằng StemPro Accutaza (Invitrogen AG, mã số: A11105-01).

Tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PMBC) được thu nhận từ các máy lọc máu chứa bạch cầu người từ Blood Collection Centre ở La Chaux-de-Fonds, Switzerlvà (*Centre de Transfusion Sanguine et Laboratoire de Sérologie, rue Sophie-Mairet* 29, CH-2300). Các tế bào được tách ra khỏi máy lọc bằng cách súc rửa bằng 60mL PBS chứa 10U/mL liquemin (Drossapharm AG, Lucern, Switzerland). Sau đó, PBMC được phân lập bằng các ống lọc máu dung tích 50mL (Brunschwig, Basel, Switzerland) theo hướng dẫn của nhà sản xuất: các ống được ly tâm 20 phút ở tốc độ 800g ở nhiệt độ phòng (liên tục) và các tế bào được thu nhận từ mặt phân cách. Các tế bào được rửa 3 lần bằng môi trường Roswell Park Memorial Institute không chứa FBS (RPMI, Invitrogen AG, mã số: 21875-091). PBMC được tạo hỗn dịch lại ở mật độ 106 tế bào/mL in Môi trường RPMI có bổ sung 10% FBS (AMIMED), 1% penicilin-streptomycin (Invitrogen AG) và nuôi cấy qua đêm ở nhiệt độ 37°C under 5% CO_2. Các tế bào đích được thu nhận, đếm, rửa một lần và hỗn dịch hóa lại ở mật độ $5x10^6$ tế bào/ml trong PBS.

Các điều kiện thử nghiệm và chuột thử nghiệm

Các thử nghiệm *in vivo* được thực hiện trên chuột cái NOD.CB17/AlhnRj-Prkdcscid/Rj (NOD/SCID) 5 tuần tuổi bị thiếu hụt miễn dịch tế bào T, tế bào B và tế bào giết tự nhiên (Janvier Labs, St Berthevin, France). Các chuột thử nghiệm được nuôi trong các điều kiện môi trường vô trùng tiêu chuẩn trong chuồng nhốt tiêu chuẩn(nhiệt độ phòng 20 +/- 1°C, độ ẩm tương đối 50 ± 10%, 12 giờ chiếu sáng/12 giờ trong bóng tối). Chuột thử nghiệm được cho ăn thực phẩm đã thanh trùng bằng tia xạ, và trang bị ổ rơm và nước uống lọc qua màng lọc kích cỡ 0,22µm. Toàn bộ các thử nghiệm được thực hiện theo Swiss Animal Protection Law với sự cho phép của cơ quan có thẩm quyền (Neuchatel Canton, Switzerland). Theo quy định của Animal Protection Law, chuột thử nghiệm phải bị giết chết khi thể tích khối u vượt quá 2000mm^3. Phân tích thống kê thể tích khối u trung bình của các nhóm thử nghiệm tương ứng so với nhóm đối chứng giả dược được thực hiện bằng phép kiểm định một chiều ANOVA và thông số Bonferroni.

Toàn bộ các chuột được cạo sạch lông trước khi bôi kem VEET (Reckitt Benckiser AG, Wallisellen, Switzerland) trên sườn phải. Các phép đo hình ảnh và khối lượng chuột được thực hiện vào ngày bôi và sau đó một lần mỗi tuần. Đối với mỗi chuột thử nghiệm, 5x10^6 PBMC của người được trộn với 5x10^6 tế bào ung thư biểu mô vú JIMT-1 trong thể tích cuối cùng bằng 0,2mL PBS. PBMC được lấy từ 4 người tình nguyện khác nhau. Hỗn hợp PBMC/JIMT-1 được tiêm dưới da tiêm vào sườn phải của mỗi chuột NOD/SCID. Nhóm đối chứng được tiêm bằng 5x10^6 tế bào ung thư biểu mô vú JIMT-1 trong thể tích cuối cùng bằng 0,2mL PBS không chứa PBMC của người. Đối với mỗi nhóm gồm 10 chuột được cấy ghép JIMT-1/PBMC (một nhóm cho mỗi PBMC thể cho), 5 chuột thử nghiệm được tiêm tĩnh mạch bằng kháng thể đặc hiệu kép HER2/CD3-1 ở liều lượng bằng 0,05mg/kg sau 3 giờ cấy ghép bằng cách sử dụng thể tích bằng 100µL. Thử nghiệm được lặp lại 3 lần một tuần, cách nhau 2 ngày, trong hai tuần. Khối u được đo hai tuần một lần bằng thước kẹp theo hai hướng vuông góc, kích thước và thể tích khối u được xác định theo công thức sau: thể tích khối u = [(chiều rộng2 x chiều dài)/2].

Ví dụ 1: Xác định các đột biến làm giảm hoặc loại bỏ gắn kết với protein A ở phân nhóm VH3

Phương pháp loại bỏ gắn kết với protein A ở vùng hằng định globulin miễn dịch là đã biết (Lindhofer H. *et al.*, (1995) J Immunol, 155(1): 219-225; US6,551,592; Jendeberg L. *et al.*, (1997) J Immunol Methods, 201(1): 25-34; WO2010151792). Để đánh giá việc sử dụng các phương pháp loại bỏ protein A ở các globulin miễn dịch đồng dime có chiều dài đầy đủ, globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 chứa tổ hợp IGHG1-IGHG3 Fc và mảnh Fc 133 đối chứng tương ứng được điều chế. Globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 được định dạng tương tự với kháng thể có trong tự nhiên và chứa mảnh FAB kháng đặc hiệu HER2 được dung hợp với mảnh Fc 133 (trình tự Fc có nguồn gốc từ IGHG3 isotýp của người có trong tự nhiên, trong đó trình tự vùng bản lề được thay thế cho trình tự vùng bản lề có chiều dài đầy đủ từ IGHG1 isotýp của người có trong tự nhiên, được viết tắt là Fc 133 có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.1-trong đó các chữ số trong danh pháp tương ứng với phân nhóm isotýp globunlin miễn dịch gama của mỗi vùng theo thứ tự: vùng bản lề/CH2/CH3; globulin miễn dịch kháng HER2 có chiều dài đầy đủ tương ứng sau đây được gọi tắt là mảnh FAB-Fc 133 kháng HER2; chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.2 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3). Sau khi chuyển nạp, kháng thể đồng dime FAB-Fc 133 kháng HER2 và mảnh Fc133 được đánh giá về mức độ gắn kết với protein A bằng phương pháp sắc ký gradien nồng độ theo quy trình được mô tả trong phần nguyên liệu và phương pháp. Như được thể hiện trong Fig.3 và Fig.4A, mảnh Fc 133 không gắn kết nhựa sắc ký chứa protein A MabSelect SuRe™ có bán trên thị trường (GE Healthcare Europe GmbH) trong khi đó kháng thể đồng dime FAB-Fc 133 kháng HER2 có khả năng gắn kết.

Để đánh giá chức năng của các vùng hằng định FAB, kháng thể đồng dime kháng HER2 mô tả nêu trên được thiết kế dưới dạng phân tử scFv-Fv kháng HER2, trong đó đơn vị cFv chứa các vùng thay đổi của globulin miễn dịch ban đầu được dung hợp bởi trình tự liên kết gồm 15 axit amin (sau đây được viết tắt là mảnh scFv-Fc 133 kháng HER2; chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.4). Do đó, kháng thể đồng dime scFv-Fc 133 kháng HER2 thu được giống hệt với globulin miễn dịch đồng dime FAB-Fc 133 kháng HER2 ban đầu nhưng không chứa các vùng hằng định CK và vùng CH1. Như được thể hiện trong Fig.4B, kháng thể đồng dime scFv-Fc 133 có khả năng gắn kết với protein A giống như globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 ban đầu. Do đó, các vùng thay đổi của mảnh FAB kháng HER2 sẽ làm giảm hiệu quả của phương pháp loại bỏ gắn kết với protein A ở vùng Fc củglobulin miễn dịch đồng dime. Quan trọng hơn,

mức độ gắn kết với protein A ở các vùng thay đổi củglobulin miễn dịch đồng dime sẽ ngăn ngừa sản sinh globulin miễn dịch dị dime dựa trên phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A.

Toàn bộ 5 vùng của protein A có khả năng gắn kết các vùng thay đổi chuỗi nặng có nguồn gốc từ phân nhóm vùng thay đổi VH3 (Jansson B *et al.*, (1998) FEMS Immunol. Med. Microbiol., 20(1): 69-78), là dấu hiệu làm giảm sản sinh các mảnh FAB chứa VH3 sau khi phân cắt toàn bộ phân tử kháng thể bằng papain, do protein A gắn kết cả mảnh Fc lẫn mãnh FAB có cấu trúc VH3. Vùng thay đổi chuỗi nặng này có trong globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 hoặc dạng cấu trúc scFv-Fc của nó thuộc phân nhóm VH3-23, và giải thích tại sao các phân tử đồng dime này có khả năng gắn kết với protein A mặc dù không có vị trí gắn kết với protein A trong các vùng Fc được thiết kế của chúng.

Các kháng thể chứa VH3 hoặc mảnh kháng thể của nó là đối tượng quan trọng trong công nghệ sinh học. Các phân tử chứa VH3 đã được phát triển nhiều do chúng có khả năng gắn kết với protein A tạo điều kiện thuận lợi cho việc sàng lọc trước chức năng của chúng, và nhiều thư viện biểu hiện thực khuẩn thể dựa trên thể cho hoặc tổng hợp hoặc công nghệ động vật chuyển gen được sử dụng để phát triển kháng thể dựa trên phân nhóm VH3. Ngoài ra, các phân tử chứa VH3 thường được chọn lọc về độ ổn định và mức độ biểu hiện cao dựa trên các phân nhóm vùng thay đổi chuỗi nặng đã biết. Protein A tái tổ hợp không gắn kết các mảnh FAB chứa VH3 đã được phát triển và bán trên thị trường bởi GE Healthcare với nhãn hiệu MabSelect SuRe™.

Do nhựa MabSelect SuRe™ được sử dụng trong sáng chế để đánh giá mức độ gắn kết với protein A của hai globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 nêu trên, nên nhựa MabSelect SuRe™ không thích hợp để sản xuất globulin miễn dịch dị dime có ít nhất một vùng thay đổi VH3 khi sử dụng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A-Do các kháng thể đồng dime không gắn kết với protein A trong các vùng Fc của chúng sẽ vẫn gắn kết với protein A nhờ các vùng VH3 của chúng.

Để kiểm chứng các gốc thay thế sẽ loại bỏ hoặc giảm gắn kết với protein A từ globulin miễn dịch đồng dime chứa VH3 hoặc mảnh kháng thể của nó, các biến thể FAB chứa VH3 sẽ cần được đánh giá về khả năng gắn kết với protein A. Mặc dù nhựa MabSelect SuRe™không có khả năng gắn kết phân nhóm VH3, nhưng một nhựa sắc ký

chứa protein A khác có bán trên thị trường với nhãn hiệu MabSelect™ có khả năng gắn kết với phân nhóm VH3 (cũng do GE healthcare cung cấp) và được chọn để phân tích các biến thể FAB chứa VH3 về khả năng gắn kết với protein A.

Việc sử dụng nhựa MabSelect™ được kiểm chứng bằng cách điều chế mảnh FAB tái tổ hợp kháng HER2 có nguồn gốc từ globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 ban đầu là phân nhóm vùng thay đổi VH3-23 (sau đây được viết tắt là mảnh FAB kháng HER2; chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.5 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), và định lượng mảnh này bằng cột MabSelect™ và MabSelect SuRe™ (có chuỗi nhẹ chứa phân nhóm VKI, trước tiên mảnh FAB được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải sử dụng protein L trước khi phương pháp sắc ký gradien nồng độ protein A được thực hiện trên cột MabSelect™ hoặc MabSelect SuRe™, như được mô tả phần nguyên liệu và phương pháp). Như được thể hiện trong Fig.4C, FAB chứa VH3 kháng HER2 chỉ gắn kết với cột MabSelect™, cho thấy nhựa MabSelect SuRe™ không gắn kết với các mảnh FAB chứa VH3; ít nhất cho đến khi các mảnh FAB monome chứa VH3 được quan tâm, và tiếp tục đối chiếu với các kết quả thu được đối với globulin miễn dịch đồng dime chứa VH3 có các vùng Fc được thiết kế không gắn kết với protein A. Ngược lại, FAB kháng HER2 gắn kết mạnh với cột MabSelect™ có thể được sử dụng để đánh giá đối với các biến thể FAB chứa VH3 có mức độ gắn kết với protein A giảm hoặc không gắn kết với protein A.

Để loại bỏ gốc gắn kết với protein A ở các mảnh FAB chứa VH3, các gốc quan trọng gắn kết với protein A ở các vùng VH3 được xác định từ cấu trúc tinh thể của mảnh FAB của người tạo phức hợp với vùng D của protein A (mã PDB: 1DEE; www.pdb.org; Graille M *et al.*, (2000) Proc Natl Acad Sci USA, 97(10): 5399-5404). Phân tích này được sử dụng làm nguyên lý ban đầu để thiết kế hợp lý, trong đó bản chất của các gốc thay thế được tạo ra là dựa trên trình tự so sánh giữa các phân nhóm VH gắn kết với protein A và các phân nhóm VH không gắn kết với protein A có nguồn gốc từ người. Fig.5 thể hiện sự sắp thẳng hàng của một vùng khung đại diện đối với mỗi phân nhóm vùng thay đổi chuỗi nặng của người. Các vị trí axit amin 15, 17, 19, 57, 59, 64, 65, 66, 68, 70, 81, 82a, và 82b (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) được xác định là một phần của mặt phân cách tương tác protein-protein giữa vùng D của protein A và mảnh FAB chứa VH3 trong cấu trúc 1DEE. Trong số các phân nhóm VH của người, chỉ VH3 là

phân nhóm có khả năng gắn kết với protein A, và các gốc ở các vị trí trình tự axit amin tương đương trong các phân nhóm còn lại được chọn làm nguồn thay thế dưới góc độ để loại bỏ hoặc để làm giảm gắn kết với protein A đồng thời có khả năng làm giảm đáp ứng miễn dịch -Do các gốc thay thế này tham gia vào việc thay thế một gốc bằng một gốc khác có trong tự nhiên ở cùng vị trí axit amin tương đương có trong phân nhóm VH của người không gắn kết với protein A.

Các đột biến được tạo ra trong trình tự của mảnh FAB kháng HER2 nêu trên bằng các phương pháp PCR tạo đột biến tiêu chuẩn, các gốc thay thế sau được tạo ra: G65S (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.6 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), R66Q (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.7 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), T68V (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.8 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), Q81E (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.9 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), N82aS (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.10 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), và tổ hợp R19G/T57A/Y59A (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.11 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3).

Ngoài ra, gốc thay thế T57A (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.12 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), và gốc thay thế T57E (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.13 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3) được tạo ra. T57A được loại bỏ khả năng gắn kết với protein A như trong WO2010075548, và T57E được thiết kế để chèn thêm gốc tích điện có thể hạn chế tương tác VH3-protein A. Trước tiên, các thể đột biến FAB có chuỗi nhẹ chứa phân nhóm VKI được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cộng kết rửa giải sử dụng protein L, và tiếp tục đánh giá về khả năng gắn kết với protein A bằng cách sử dụng cột MabSelect™ được vận hành theo phương pháp gradien nồng độ như được mô tả trong phần nguyên liệu và phương pháp. Fig.6 thể hiện rằng chỉ T57A, T57E, G65S, Q81E, N82aS và tổ hợp R19G/T57A/Y59A được loại bỏ hoặc giảm mức độ gắn kết của FAB kháng HER2 với nhựa MabSelect™. Tốt hơn nếu, các gốc thay thế G65S, Q81E và N82aS được tạo ra, khi loại bỏ gốc gắn kết với protein A ở các mảnh FAB chứa VH3 Do các đột biến này thay

thế cho gốc trình tự tương đương có trong các phân nhóm VH không gắn kết với protein A nhờ đó có khả năng làm giảm đáp ứng miễn dịch.

Ái lực và độ đặc hiệu của kháng thể bị hạn chế bởi các vùng CDR, tuy nhiên, các gốc thay thế vùng khung có thể ảnh hưởng đến các đặc tính kháng thể như được thể hiện trong trường hợp một số kháng thể nhân tạo. Để đánh giá liệu các gốc thay thế nêu trên có ảnh hưởng đến độ đặc hiệu và/hoặc ái lực của các kháng thể chứa VH3 hay không, hai thể đột biến FAB ưu tiên được đánh giá về mức độ gắn kết với kháng nguyên HER2 bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Các phép đo SPR với kháng nguyên HER tái tổ hợpđược thực hiện như được mô tả trong phần nguyên liệu và phương pháp. Cả hai thể đột biến ưu tiên này đều có khả năng gắn kết với kháng nguyên HER2 khi so với phân tử FAB ban đầu (Fig.7) cho thấy các gốc thay thế này không ảnh hưởng đến độ đặc hiệu hoặc ái lực. Do đó, các gốc thay thế này có thể được sử dụng để thiết kế các kháng thể chứa VH3 không gắn kết với protein A mà không làm giảm đáng kể ái lực gắn kết với kháng nguyên.

Hai gốc thay thế ưu tiên được chèn vào globulin miễn dịch đồng dime kháng HER2 và phân tử scFv-Fv kháng HER2 nêu trên, và các biến thể được đánh giá về mức độ gắn kết với nhựa MabSelect SuRe™. Các biến thể sau được điều chế: scFv(G65S)-Fc 133 kháng HER2 (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.14), scFv(N82aS)-Fc 133 kháng HER2 (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.15), FAB(G65S)-Fc 133 kháng HER2 (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.16 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3), và FAB(N82aS)-Fc 133 kháng HER2 (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.17 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3).

Fig.8 thể hiện dữ liệu sắc ký MabSelect SuRe™ đối với 4 thể đột biến. Toàn bộ các biến thể hầu như không gắn kết với cột MabSelect SuRe™ cho thấy các gốc thay thế nêu trên đã loại bỏ thành công khả năng gắn kết với protein A. Quan trọng hơn, khi kết hợp với các phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A, các gốc thay thế loại bỏ hoặc làm giảm ái lực gắn kết với protein A của FAB chứa VH3 sẽ cho phép sản xuất globulin miễn dịch dị dime, trong đó ít nhất một vùng thay đổi VH3 có mặt.

Ví dụ 2: Vị trí gắn kết kháng nguyên hướng đích kháng nguyên CD3 của người, kháng nguyên khối u và kháng nguyên bề mặt tế bào gây viêm

Vị trí gắn kết kháng nguyên kháng CD3 của người

Tiểu đơn vị CD3 epsilon của người được chọn để tái định hướng tiêu diệt tế bào T nhờ cơ chế đặc hiệu kép.

Biến thể nhân tạo của kháng thể OKT3 của chuột nhắt

Vị trí gắn kết kháng nguyên kháng CD3 epsilon của người được sử dụng trong sáng chế có nguồn gốc từ kháng thể OKT3 của chuột nhắt (Muromonab-CD3, nhãn hiệu Orthodòng OKT3, do Janssen-Cilag cung cấp và sau đó ngừng cung cấp; các vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.18 và 19, tương ứng). Các vùng thay đổi của OKT3 của chuột nhắt được nhân tạo và thiết kế dưới dạng mảnh scFv và mảnh FAB.

Phương pháp nhân tạo mô tả trong bài báo Jung S & Plückthun A (1997, protein Eng, 10(8): 959-66) để sản xuất biến thể nhân tạo có độ ổn định cao có thể tích hợp để thiết kế cả mảnh FAB lẫn mảnh scFv. Phương pháp này sử dụng cặp vùng VH/VL có độ ổn định cao có trong kháng thể Herceptin® (rhuMAbHER2, huMAB4D5-8, trastuzumab hoặc nhãn hiệu Herceptin®; Đơn công bố Patent Mỹ số 5,821,337; các vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.20 và 21, tương ứng) và sau đó thực hiện quá trình nhân tạo vào các vùng khung cố định (Almagro JC & Fransson J (2008), Front Biosci, 13: 1619-33). Do kháng thể Herceptin® có nguồn gốc từ các nhóm vùng khung chính VH3 và VK1 có độ ổn định cao của người, các vùng khung chính có nguồn gốc từ hai nhóm này có thể được sử dụng tương đương làm nguồn các vùng khung cố định. Theo cách khác, nhóm vùng khung chuỗi nhẹ chính VK3 của người có thể được sử dụng thay cho VK1 do có độ ổn định cao (Ewert S *et al.*, (2003) J Mol Biol, 325: 531-553). Ngoài các kháng thể của chuột nhắt, các kháng thể của người có thể được thiết kế bằng cách sử dụng phương pháp tạo vùng khung cố định này để cải thiện độ ổn định. Tốt hơn nếu, sử dụng vùng khung chính của người IGHV3-23*04, IGKV1-39*01 và IGKV3-20*01 có SEQ ID NO.22, 23 và 24, tương ứng (được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT® (*the international ImMunoGeneTics information system* (Lefranc MP *et al.* (1999) Nucleic Acids Res, 27(1): 209-12; Ruiz M *et al.* (2000) Nucleic Acids Res, 28(1): 219-21; Lefranc MP (2001) Nucleic Acids Res, 29(1): 207-9; Lefranc MP (2003) Nucleic Acids Res, 31(1): 307-10; Lefranc MP *et al.*, (2005) Dev

Comp Immunol, 29(3): 185-203; Kaas Q *et al.*, (2007) *Briefings in Functional Genomics & Proteomics*, 6(4): 253-64; http://www.imgt.org).

Để đạt được mục tiêu này, kháng thể nhân tạo thứ nhất được thiết kế, trong đó các CDR ở các vùng thay đổi của kháng thể Herceptin® được thay thế tương ứng bằng các CDR từ kháng thể OKT3 của chuột nhắt và sử dụng làm chất chuẩn đối với kháng thể OKT3 thể khảm của chuột nhắt (chuỗi nặng thay đổi và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.25 và 26, sau đây được gọi tắt là kháng thể OKT3 thể khảm).

Kháng thể prototýp (chuỗi nặng thay đổi và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.27 và SEQ ID NO.39, và được viết tắt là VH/VL) có mức độ sản sinh tăng trong các thử nghiệm biểu hiện tạm thời và độ ổn định FAB tăng như được đo bằng phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp nhưng không gắn kết với tế bào HPB-ALL (được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình trong các thử nghiệm FACS, xem phần nguyên liệu và phương pháp), là dòng tế bào T khối u biểu hiện CD3 epsilon của người (Fig.9A).

Dựa trên mô hình 3D của cặp prototýp thứ nhất của các vùng thay đổi, tổ hợp các đột biến ngược (từ Herceptin® prototýp được cấy ghép CDR với OKT3 của chuột nhắt) được chọn lọc và thử nghiệm: I34M, V48I, A49G, R58N, R58Y, I69L, A71T và T73K trong vùng thay đổi chuỗi nặng và M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y và P96F trong vùng thay đổi chuỗi nhẹ (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat). Lưu ý rằng gốc thay thế R58N tương đương với gốc đột biến Herceptin® prototýp được cấy ghép CDR với OKT3 của chuột nhắt trong khi đó gốc thay thế R58Y tương đương với gốc thay thế chính Herceptin® prototýp được cấy ghép CDR với IGHV3-23*04 của người. Phương pháp thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp các gốc thay thế là dựa trên sự bổ sung của các gốc thay thế khác nhau có ảnh hưởng tích cực đến các vùng CDR và/hoặc bao gói vùng thay đổi và/hoặc độ đặc hiệu miễn dịch.

Theo phương thức thứ nhất, toàn bộ các kháng thể quan tâm được thiết kế dưới dạng kháng thể IgG1 của người. Các biến thể tương thích nhất được chọn theo mức độ biểu hiện, độ ổn định nhiệt của mảnh FAB và ái lực gắn kết tế bào HPB-ALL bằng phương pháp FACS. Các biến thể nhân tạo tương thích nhất có vị trí gắn kết với protein A trong vùng VH của chúng được loại bỏ bằng cách sử dụng gốc thay thế G65S hoặc

N82aS. Bước thiết kế này là cần thiết để tiếp tục tạo ra các kháng thể BEAT an toàn tái hướng đích tế bào T không chứa các đồng dime kháng CD3.

Các đột biến ngược ở vùng VH của: I34M, A49G và A71T cùng với các đột biến ngược ở vùng VL của: M4L, L46R, L47W và F71Y có ái lực được phục hồi. Các tổ hợp vùng thay đổi tương thích nhất là VH8/VL4, VH8/VL8, VH11/VL4 và VH11/VL8 Do các tổ hợp này hầu hết vẫn còn khả năng gắn kết tế bào như ban đầu (Fig.9A-C). Ngoài ra, các tổ hợp VH8/VL8 (các vùng thay đổi có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.48 và SEQ ID NO.51) và VH11/VL8 (các vùng thay đổi có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.49 và SEQ ID NO.51) có độ ổn định FAB được cải thiện (+2,8°C và +1,6°C, tương ứng, Fig.9D).

Cuối cùng, các biến thể nhân tạo tương thích nhất được thiết kế dưới dạng cấu trúc dung hợp scFv-Fc và biểu hiện tạm thời. Các biến thể được phân loại theo ái lực tương đối, độ ổn định, mức độ biểu hiện khi chuyển nạp tạm thời ở cấu trúc này (Fig.9E). Các tổ hợp tương thích nhất của các vùng thay đổi ở dạng cấu trúc dung hợp scFv-Fc là tương tự như các tổ hợp được xác định ở dạng cấu trúc kháng thể: VH8-VL4 (mảnh scFv có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.58) và VH8-VL8 (mảnh scFv có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.59). Cả hai mảnh scFv này đều có độ ổn định nhiệt cao với dạng cấu trúc dung hợp scFv-Fc (Fig.9F).

Biến thể nhân tạo của kháng thể SP34 của chuột nhắt

Kháng thể SP34 của chuột nhắt lần đầu được mô tả vào năm 1985(Pessano S *et al.*, (1985) EMBO J, 4(2):337-44). Kháng thể SP34 của chuột nhắt được tạo ra bởi tế bào lai thu được từ chuột được gây miễn dịch bằng chiết xuất protein biến tính từ tế bào HPB-ALL, kháng thể này có độ đặc hiệu với người và phản ứng chéo với khỉ đuôi dài. Các epitop SP34 trên tiểu đơn vị CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài là đã biết.

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ này, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể SP34 của chuột nhắt có vùng VH có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.60 và vùng VL có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.61 được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK3, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được có thể tiếp tục được loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng thể BEAT.

Để đạt được mục tiêu này, kháng thể nhân tạo thứ nhất được thiết kế, trong đó các CDR ở các vùng thay đổi của kháng thể của người có vùng chuỗi nặng chính VH3 và vùng chuỗi nhẹ chính VK3 được thay thế tương ứng bằng các CDR từ kháng thể SP34 của chuột nhắt. Kháng thể nhân tạo thu được được sử dụng để cải thiện ái lực của chúng và sử dụng làm chất chuẩn đối với kháng thể SP34 thể khảm (chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.62 và SEQ ID NO.63, sau đây được gọi tắt là kháng thể SP34 thể khảm).

Kháng thể prototýp (chuỗi nặng thay đổi và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.64 và SEQ ID NO.69, và được viết tắt là VH1/VL1) có khả năng gắn kết yếu với protein dung hợp 1-26_Fc CD3 epsilon của người (được đánh giá bằng phương pháp SPR, xem phần nguyên liệu và phương pháp và Fig.10A).

Dựa trên mô hình 3D của cặp prototýp thứ nhất của các vùng thay đổi, tổ hợp các gốc thay thế tương ứng với các đột biến ngược giữa VH3/VK3 prototýp chính của người được ghép cặp CDR và trình tự SP34 của chuột nhắt (các gốc thay thế của người ghép cặp vào chuột hoặc các gốc thay thế của chuột nhắt ghép cặp vào người) hoặc các gốc axit amin biến đổi được thiết kế thích hợp được chọn lọc. Các gốc biến đổi sau được tạo ra và thử nghiệm trong các tổ hợp khác nhau: W100eF, và W100eY trong vùng thay đổi chuỗi nặng và A2I, S25A, T27A, G27aA, V27cA, T28A, T29A, S30A, N31A, Y32A, E38Q, F44P, G46L, T51A, N52A, K53A, R54A, P56A, L66G, D69T, F87Y, Q89A, W91F, Y92A, S93A, N94A, và Q100G trong vùng thay đổi chuỗi nhẹ (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat; Fig.10A). Phương pháp thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp các gốc thay thế là dựa trên sự bổ sung của các gốc thay thế khác nhau có ảnh hưởng tích cực đến các vùng CDR và/hoặc bao gói vùng thay đổi và/hoặc độ đặc hiệu miễn dịch và/hoặc ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện tạm thời ở các tế bào động vật có vú.

Theo phương thức thứ nhất, toàn bộ các kháng thể quan tâm được thiết kế dưới dạng kháng thể IgG1 của người và thử nghiệm ở cấu trúc protein dung hợp scFv-Fc(Fig.10B) có một số các biến thể có vị trí gắn kết với protein A trong vùng VH của chúng được loại bỏ bằng cách sử dụng gốc thay thế G65S. Các kháng thể nhân tạo tương thích nhất được chọn theo mức độ biểu hiện và ái lực để gắn kết protein dung hợp chứa vùng 1-26_Fc và CD3 epsilon của người và khỉ đuôi dài bằng phương pháp SPR.

Tốt hơn nếu, các tổ hợp các vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ được chọn theo ái lực gắn kết kháng nguyên và mức độ biểu hiện tái tổ hợp bao gồm: VH1 (SEQ ID NO.101) hoặc VH2 (SEQ ID NO.102) hoặc VH3 (SEQ ID NO.103) hoặc VH5 (SEQ ID NO.104) được ghép cặp với các vùng chuỗi nhẹ VL21 (SEQ ID NO.105) và VL32 (SEQ ID NO.106).

HER2

Kháng thể đặc hiệu kép sẽ tái định hướng tế bào T để tiêu diệt các tế bào ung thư biểu hiện HER2 hữu ích để điều trị các thể bệnh ung thư vú khác nhau ở người. Các kháng thể kháng HER2 đã được mô tả (Blumenthal GM *et al.*, (2013) Clin Cancer Res, 19(18): 4911-6) có một số đang được sử dụng trên lâm sàng để điều trị cho người (Tsang RY & Finn RS (2012) Br J Cancer, 106(1): 6-13).

Vị trí gắn kết kháng kháng nguyên HER2 được sử dụng trong sáng chế có nguồn gốc từ kháng thể nhân tạo tái tổ hợp kháng HER2 Herceptin® (xem phần 1.1) được thiết kế dưới dạng mảnh FAB (mảnh chuỗi nặng FAB có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.5 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3) hoặc mảnh scFV (SEQ ID NO.107). Trong một số cấu trúc, mức độ gắn kết proteinA trong vùng VH của kháng thể nhân tạo kháng HER2 4D5 (phân nhóm VH3) được loại bỏ bằng cách sử dụng gốc thay thế G65S (mảnh FAB với chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.108 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3 hoặc mảnh scFv có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.109) hoặc gốc thay thế N82aS (mảnh FAB với chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.110 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.3 hoặc mảnh scFv có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.111).

CD38

CD38 là glycoprotein xuyên màng týp II thường có trong tế bào tạo máu và khối u rắn. CD38 cũng được biểu hiện ở nhiều bệnh máu ác tính. Kháng thể đặc hiệu kép sẽ tái định hướng tế bào T để tiêu diệt tế bào ung thư biểu hiện CD38 sẽ hữu ích để điều trị nhiều bệnh máu ác tính, bao gồm bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu lympho bào B mãn tính, bệnh bạch cầu lympho bào B cấp tính, bệnh macroglobulin huyết, bệnh thoái hóa tinh bột hệ thống nguyên phát, u lympho tế bào vỏ, bệnh bạch cầu tiền lympho bào/bệnh bạch cầu tủy, bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ mãn tính, u lympho thể nang, bệnh bạch cầu tế bào NK và bệnh cầu tế bào huyết tương. Một số

kháng thể kháng CD38 đã được mô tả làm các thuốc thử nghiên cứu hoặc dược chất điều trị bệnh (WO2006099875). Trong số đó các kháng thể kháng CD38 của người tương thích nhất bao gồm các kháng thể lai HB-7 và OKT-10 của chuột nhắt (Hoshino S *et al.*, (1997) J Immunol, 158(2): 741-7).

Theo phương thức thứ nhất, vị trí gắn kết kháng kháng nguyên CD38 có thể có nguồn gốc từ kháng thể lai của chuột nhắt OKT10 (chuỗi nặng thay đổi và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.112 và SEQ ID NO.113) hoặc HB-7 (chuỗi nặng thay đổi và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.114 và SEQ ID NO.115) và biến thể nhân tạo của chúng có thể tiếp tục thiết kế dưới dạng mảnh FAB hoặc các mảnh scFv. Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể lai HB-7 có thể được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng.

Theo phương thức thứ hai, theo phương pháp thiết kế kháng thể nhân tạo tương thích nhất được mô tả bởi Almagro JC & Fransson J (Front Biosci, (2008) 13: 1619-33), các vùng VH và VL nhân tạo tương thích nhất đối với kháng thể lai HB-7 được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính IGHV4-59*03 và IGKV1-NL1*01 của người, tương ứng (được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT®). Các biến thể VH và VL nhân tạo có mức độ đột biến ngược khác nhau được nghiên cứu *in silico* và một tổ hợp VH và VL nhân tạo ưu tiên chọn lọc được biểu hiện tạm thời dưới dạng cấu trúc IgG1 của người sau đây được gọi tắt là vùng VH HB-7 tương thích nhất (SEQ ID NO.116) và vùng VL HB-7 tương thích nhất (SEQ ID NO.117). Các đột biến ngược ở chuột sau được tạo ra: (VH) S35H, I37V, I48L, V67L, V71K, T73N, F78V, Y91F và (VL): M4L, L48I, Y49S, T69K (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.118 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.119) bắt màu các tế bào CHO tái tổ hợp biểu hiện CD38 bằng phương pháp FACS (dữ liệu không được thể hiện). Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất có ái lực gắn kết đối với vùng ngoại bào của CD38 tương tự như kháng thể HB-7 thể khảm (chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.120 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.121) khi đánh giá bằng phương pháp SPR (K_D bằng 3,6 và 2,5nM, tương ứng; Fig.11A (thể khảm) và Fig.11B (nhân tạo)). Ngạc nhiên là, kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất có độ ổn

định mảnh FAB (+14,6°C) cao hơn kháng thể HB-7 kháng thể HB-7 thể khảm như được đánh giá bằng phân tích đo nhiệt lượng (76,4°C (thể khảm) so với 91,0°C (nhân tạo), Fig.11F).

Theo phương thức thứ ba, chuột được gây miễn dịch bằng vùng ngoại bào của CD38 của người và tế bào biểu hiện CD38 của người được sử dụng để tạo ra kháng thể lai kháng CD38 của người. Phương pháp sản xuất kháng thể lai là đã biết và phương pháp được sử dụng trong sáng chế tương tự như phương pháp mô tả trong WO2013008171. Kháng thể 9G7 của chuột nhắt có ái lực mạnh đối với cả CD38 của người và khỉ đuôi dài (chuỗi nặng thay đổi và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.122 và SEQ ID NO.123). Trước tiên, kháng thể của chuột nhắt này được nhân tạo theo phương pháp được mô tả trong ví dụ này. Bằng cách sử dụng phương pháp tương thích nhất, vùng khung VH chính IGHV2-5*09 và vùng khung VK IGKV1-33*01 (được đánh số thứ tự theo phương pháp IMGT®) được chọn để thiết kế kháng thể nhân tạo. Sau khi ghép cặp CDR, kháng thể prototýp thứ nhất (được thiết kế dưới dạng IgG1 isotýp của người, chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.124 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.125) có ái lực gắn kết mạnh với CD38 của người chỉ yếu hơn 3 lần kháng thể ban đầu của chuột nhắt như được đo bằng phương pháp SPR (kháng thể 9G7 thể khảm với chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.126 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.127; KD bằng 0,3 nM và 1 nM đối với kháng thể 9G7 thể khảm (dữ liệu không được thể hiện) và kháng thể nhân tạo prototýp thứ nhất (dữ liệu không được thể hiện), tương ứng). Ái lực được cải thiện gấp 2 lần khi chèn đột biến ngược F36Y trong vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể này (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) (kháng thể thu được sau đây được gọi tắt là kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất với chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.124 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.128; KD bằng 0,5nM đối với CD38 của người, Fig.11C). Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất cũng có ái lực gắn kết mạnh với kháng nguyên CD38 của khỉ đuôi dài (KD bằng 3,2 nM, dữ liệu không được thể hiện), và độ ổn định nhiệt mảnh FAB (nhiệt độ nóng chảy của mảnh FAB thu được từ phân tích nhiệt cắt lớp) cao hơn kháng thể 9G7 thể khảm (94°C so với 82,2°C tương ứng đối với kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất và kháng thể 9G7 thể khảm; Fig.11G). Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất có vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.129 và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.130.

Ngoài ra, kháng thể 9G7 của chuột nhắt được nhân tạo theo phương pháp tạo vùng khung tương thích nhất bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1. Các biến thể VH và VL nhân tạo có mức độ đột biến ngược khác nhau được nghiên cứu *in silico* và một tổ hợp VH và VL nhân tạo ưu tiên chọn lọc được biểu hiện tạm thời dưới dạng kháng thể IgG1 của người (kháng thể thu được sau đây được gọi tắt là kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất với chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.131 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.132). Các đột biến ngược ở chuột sau được tạo ra: (VH) A24F, V37I, V48L, S49A, F67L, R71K, N73T, L78V, K94R, và (VL) F36Y (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat). Kháng thể này có ái lực gắn kết mạnh với CD38 của người và CD38 của khỉ đuôi dài với các hằng số ái lực tương tự như kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất (KD bằng 0,4 và 1nM đối với human và CD38 của khỉ đuôi dài, tương ứng; Fig.11D). Độ ổn định nhiệt mảnh FAB (nhiệt độ nóng chảy của mảnh FAB thu được từ phân tích nhiệt cắt lớp) cũng rất tương tự như độ ổn định nhiệt mảnh FAB của biến thể nhân tạo F36Y 9G7 tương thích nhất (89,2°C, Fig.11H). Fig.11J thể hiện các kháng thể nhân tạo 9G7 khác nhau mô tả nêu trên. Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất có vùng thay đổi chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.133 và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.134.

Theo phương thức thứ tư, thư viện thực khuẩn thể kháng thể được sàng lọc để tạo ra các mảnh scFv khác kháng CD38 của người. Thư viện này có độ đa dạng dựa trên gen V có trong tự nhiên của người. Thư viện biểu hiện thực khuẩn thể kháng thể có nguồn gốc từ thể cho này sử dụng các ADN bổ sung được khuếch đại từ các lympho bào máu có nguồn gốc từ 48 người tình nguyện trong đó 70% mắc bệnh tự miễn (bệnh viêm mạch, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lý cột sống, bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh xơ cứng bì). Thư viện được thiết kế theo quy trình được mô tả bởi Schofield et al. (2007, Genome Biol., 8(11): R254) với độ đa dạng tổng cộng bằng 2,53 x 10^{10} dòng. Các mảnh scFv nhận diện CD38 của người và/hoặc CD38 của khỉ đuôi dài được phân lập từ thư viện biểu hiện thực khuẩn thể có nguồn gốc từ thể cho này như sau. Các mảnh scFv được phân lập trong một loạt các chu trình chọn lọc lặp lại trên kháng nguyên CD38 của người và/hoặc kháng nguyên CD38 của khỉ đuôi dài tái tổ hợp (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Phương pháp sàng lọc thư viện biểu hiện thực khuẩn thể kháng thể là đã biết (Viti F et al., (2000) Methods Enzymol, 326: 480-505). Cụ thể, sau khi ủ với thư viện thực khuẩn thể, kháng nguyên cố định đã được phủ trước trên ống miễn dịch bằng chất

dẻo (qua đêm trong PBS ở nồng độ bằng 20µg/mL) hoặc cộng kết trên các hạt streptaviđin (khi sử dụng biotin được đánh dấu từ kháng nguyên, kháng nguyên được cộng kết ở nồng độ bằng 50nM thông qua quá trình chọn lọc), các thực khuẩn thể đã gắn kết được thu nhân trong khi đó các thực khuẩn thể không gắn kết được loại bỏ. Các thực khuẩn thể đã gắn kết được phục hồi như được mô tả bởi Marks et al (Marks JD et al., (1991) J Mol Biol, 222(3): 581-97) và quá trình chọn lọc được lặp lại 3 lần. Hơn một ngàn dòng từ quá trình phân tích thứ hai và thứ ba được biểu hiện và phân tích bằng phương pháp ELISA đối với kháng nguyên CD38 của người và khỉ đuôi dài. Các dòng biểu hiện được giải trình tự ADN và một số dòng nổi trội được tiếp tục đánh giá về khả năng gắn kết với dòng tế bào biểu hiện CD38 của người. Sau quá trình phân tích thứ nhất trên biến thể được đánh dấu biotin của kháng nguyên CD38 của người được cố định trên hạt streptaviđin và quá trình phân tích thứ hai trên biến thể được đánh dấu biotin của kháng nguyên CD38 của khỉ đuôi dài được cố định trên hạt streptaviđin, một mảnh scFv ưu tiên (dòng số 767) có trình tự chuỗi nặng thay đổi có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.135 và chuỗi nhẹ thay đổi có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.136 được chọn lọc về khả năng gắn kết với cả CD38 của người lẫn CD38 của khỉ đuôi dài. Khi được thiết kế dưới dạng kháng thể IgG1 của người, dòng 767 có KD bằng khoảng 300nM đối với CD38 của người (Fig.11E) và khoảng 1,2µM đối với CD38 của khỉ đuôi dài (dữ liệu không được thể hiện) (dòng kháng thể 767 IgG1 sau đây được gọi tắt là kháng thể 767 của người với chuỗi nặng có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.137 và chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.138). Độ ổn định nhiệt mảnh FAB (nhiệt độ nóng chảy của mảnh FAB thu được từ phân tích nhiệt cắt lớp) bằng 70,2°C (Fig.11I). Vùng VH của dòng 767 VH thuộc phân nhóm VH3.

OX40

Kháng thể đặc hiệu kép hướng đích CD3 và OX40 sẽ cho phép hướng đích và tiêu diệt lympho bào T hoạt hóa. Trong tổ hợp này, lympho bào T hoạt hóa, mà biểu hiện cả phân tử CD3 lẫn phân tử OX40, sẽ tiêu diệt lẫn nhau dẫn đến tiêu diệt nhanh tế bào. Các kháng thể đặc hiệu kép kháng đồng thời CD3 và OX40 của người có thể giúp loại bỏ nhanh các tế bào T gây bệnh. OX40 thuộc siêu nhóm thụ thể TNFR và được xác định lần đầu vào năm 1987 dưới dạng glycoprotein có trọng lượng phân tử bằng 50kDa được biểu hiện trên các tế bào T hoạt hóa biểu hiện CD4 từ chuột (Paterson DJ *et al.*, (1987) Mol.

Immunol. 24: 1281-90). Không giống như CD28, OX40 không được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào T tự nhiên nhưng được tạo ra sau khi cấy ghép thụ thể tế bào T (TCR). OX40 là phân tử đồng kích thích thứ cấp, được biểu hiện sau 24 đến 72 giờ sau khi hoạt hóa; phối tử của nó, OX40L, cũng không được biểu hiện trên các tế bào nhận diện kháng nguyên ở trạng thái nghỉ, nhưng được biểu hiện sau khi hoạt hóa chúng.

Kháng thể của chuột nhắt kháng OX40 của người được mô tả trong WO2013008171 (vùng chuỗi nặng và vùng chuỗi nhẹ có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.139 và SEQ ID NO.140) có thể được sử dụng làm vị trí gắn kết kháng nguyên kháng OX40. Biến thể nhân tạo của kháng thể này dựa trên phương pháp tạo kháng thể nhân tạo tương thích nhất cũng được mô tả trong WO2013008171 (vùng chuỗi nặng và vùng chuỗi nhẹ có trình tự tương ứng như nêu trong SEQ ID NO.141 và SEQ ID NO.142 và với cả hai kháng thể có thể được cải biến để thiết kế thành cấu trúc BEAT.

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo kháng thể lai kháng OX40 của người được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được được tiếp tục loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng thể BEAT. Chỉ hai vùng VH và VL nhân tạo được nghiên cứu theo mức độ khác biệt về các đột biến ngược. Các đột biến ngược được xác định từ các trình tự sắp thẳng hàng giữa các vùng thay đổi của kháng thể ban đầu và VH3 và VK1 đã ghép cặp CDR tương tự như kháng thể prototýp thứ nhất và phương thức được mô tả trong ví dụ 2.1. Các vùng thay đổi đã ghép cặp CDR này không có các đột biến ngược và được gọi tắt là ghép cặp tối thiểu. Sau đó các trình tự này tiếp tục được cải biến để chứa toàn bộ các đột biến ngược được xác định từ trình tự sắp thẳng hàng đã biết và tạo ra các trình tự vùng thay đổi cải biến được gọi là ghép cặp tối đa. Các trình tự thu được được thể hiện dưới đây:

VH kháng OX40 nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là VH/kháng OX40 ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.278).

VH kháng OX40 nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là VH/kháng OX40 ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.279).

VL kháng OX40 nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là VL/kháng OX40 ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.280).

VL kháng OX40 nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là VL/kháng OX40 ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.281).

CD20

Kháng thể đặc hiệu kép sẽ tái định hướng tế bào T để tiêu diệt tế bào B biểu hiện CD20 có thể hữu ích để điều trị nhiều bệnh u lympho ác tính. Một số kháng thể kháng CD20 của người đã được mô tả làm các thuốc thử nghiên cứu hoặc dược chất điều trị bệnh. Kháng thể kháng CD20 của người có hoạt lực mạnh nhất là kháng thể thể khảm rituximab và các biến thể nhân tạo của nó (kháng thể thể khảm rituximab, nhãn hiệu Rituxan®, WO1994011026; vùng VH của chuột nhắt of SEQ ID NO.143 và vùng VL of SEQ ID NO.144).

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể thể khảm rituximab được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được được tiếp tục loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng thể BEAT. Hai vùng VH và VL nhân tạo được nghiên cứu theo mức độ khác biệt về các đột biến ngược. Các đột biến ngược được xác định từ các trình tự sắp thẳng hàng giữa các vùng thay đổi của kháng thể ban đầu và VH3 và VK1 đã ghép cặp CDR tương tự như kháng thể prototýp thứ nhất và phương thức được mô tả trong ví dụ 2.1. Các vùng thay đổi đã ghép cặp CDR này không có các đột biến ngược và được gọi tắt là ghép cặp tối thiểu. Sau đó các trình tự này tiếp tục được cải biến để chứa toàn bộ các đột biến ngược được xác định từ trình tự sắp thẳng hàng đã biết và tạo ra các trình tự vùng thay đổi cải biến được gọi là ghép cặp tối đa. Các trình tự thu được được thể hiện dưới đây:

Rituximab VH nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Rituximab/VH ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.282).

Rituximab VH nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Rituximab/VH ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.283).

Rituximab VL nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Rituximab/VL ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.284).

Rituximab VL nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Rituximab/VL ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.285).

EGFR

Kháng thể đặc hiệu kép sẽ tái định hướng tế bào T để tiêu diệt tế bào ung thư biểu hiện EGFR có thể hữu ích để điều trị nhiều bệnh ung thư, tốt hơn nếu bệnh ung thư tuyến tụy và bệnh ung thư đại tràng. Một số kháng thể EGFR đã được mô tả làm các thuốc thử nghiên cứu hoặc dược chất điều trị bệnh. Các kháng thể kháng EGFR của người có hoạt lực mạnh nhất là kháng thể cetuximab thể khảm và các biến thể nhân tạo của nó. (kháng thể cetuximab thể khảm, nhãn hiệu Erbitux®, C225, IMC-C225; WO199640210; vùng VH của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.145 và vùng VL của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.146).

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể thể khảm Erbitux® được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được được tiếp tục loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng thể BEAT. Hai vùng VH và VL nhân tạo được nghiên cứu theo mức độ khác biệt về các đột biến ngược. Các đột biến ngược được xác định từ các trình tự sắp thẳng hàng giữa các vùng thay đổi của kháng thể ban đầu và VH3 và VK1 đã ghép cặp CDR tương tự như kháng thể prototýp thứ nhất và phương thức được mô tả trong ví dụ 2.1. Các vùng thay đổi đã ghép cặp CDR này không có các đột biến ngược và được gọi tắt là ghép cặp tối thiểu. Sau đó các trình tự này tiếp tục được cải biến để chứa toàn bộ các đột biến ngược được xác định từ trình tự sắp thẳng hàng đã biết và tạo ra các trình tự vùng thay đổi cải biến được gọi là ghép cặp tối đa. Các trình tự thu được được thể hiện dưới đây:

Erbitux VH nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Erbitux/VH ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.286).

Erbitux VH nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Erbitux/VH ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.287).

Erbitux VL nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Erbitux/VL ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.288).

Erbitux VL nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Erbitux/VL ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.289).

Ví dụ khác về kháng thể kháng EGFR của người là kháng thể panitumumab của người và các biến thể nhân tạo của nó (kháng thể panitumumab của người, nhãn hiệu Vectibix®, WO2012138997; vùng VH của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.290 và vùng VL của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.291).

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể thể khảm Vectibix® được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được được tiếp tục loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng thể BEAT. Hai vùng VH và VL nhân tạo được nghiên cứu theo mức độ khác biệt về các đột biến ngược. Các đột biến ngược được xác định từ các trình tự sắp thẳng hàng giữa các vùng thay đổi của kháng thể ban đầu và VH3 và VK1 đã ghép cặp CDR tương tự như kháng thể prototýp thứ nhất và phương thức được mô tả trong ví dụ 2.1. Các vùng thay đổi đã ghép cặp CDR này không có các đột biến ngược và được gọi tắt là ghép cặp tối thiểu. Sau đó các trình tự này tiếp tục được cải biến để chứa toàn bộ các đột biến ngược được xác định từ trình tự sắp thẳng hàng đã biết và tạo ra các trình tự vùng thay đổi cải biến được gọi là ghép cặp tối đa. Các trình tự thu được được thể hiện dưới đây:

Vectibix VH nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Vectibix /VH ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.292).

Vectibix VH nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Vectibix/VH ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.293).

Vectibix VL nhân tạo và ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Vectibix/VL ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.294).

Vectibix VL nhân tạo và ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Vectibix /VL ghép cặp tối đa nhân tạo (SEQ ID NO.295).

CD19

Kháng thể đặc hiệu kép sẽ tái định hướng tế bào T để tiêu diệt tế bào B biểu hiện CD19 sẽ hữu ích để điều trị nhiều bệnh ung thư máu và ung thư tủy. Phân tử CD19 của

người là thụ thể bề mặt tế bào có cấu trúc riêng biệt được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào B của người, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tiền tế bào B, tế bào B ở giai đoạn phát triển sớm (tức là, tế bào B chưa trưởng thành), tế bào B trưởng thành trong giai đoạn biệt hóa cuối cùng thành tế bào huyết tương và tế bào B ác tính. CD19 được biểu hiện bởi hầu hết các bệnh bạch cầu cấp thể tiền lympho bào B (ALL), bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh bạch cầu thể lympho bào B mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu tiền lympho bào, bệnh bạch cầu tế bào nhung mao, bệnh bạch cầu cấp thể lympho thông thường và một số bệnh bạch cầu cấp thể lympho Null (Nadler LM *et al.* (1983) J Immunol, 131: 244-250; Anderson KC *et al.*, (1984) Blood, 63: 1424-1433; Loken MR *et al.* (1987) Blood, 70: 1316-1324; Uckun FM *et al.* (1988) Blood, 71: 13-29; Scheuermann RH & Racila E (1995) Leuk Lymphoma, 18: 385-397). Sự biểu hiện của CD19 trên các tế bào huyết tương chứng tỏ rằng nó có thể được biểu hiện trên các khối u tế bào B đã biệt hóa, như bệnh đa u tủy, bệnh ung thư tế bào huyết tương, bệnh macroglobulin huyết (Grossbard ML *et al.* (1998) Br J Haematol, 102: 509-15; Treon SP *et al.* (2003) Semin Oncol, 30: 248-52).

Kháng thể nhân tạo kháng CD19 của người được mô tả trong WO2010/095031 sử dụng các vùng thay đổi VH3-23 và VK1 và có thể được sử dụng để sản xuất kháng thể đặc hiệu kép như được mô tả trong ví dụ 2.1. Kháng thể nhân tạo kháng CD19 của người có vùng VH có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.296 và vùng VL có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.297 được sử dụng và tiếp tục được loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào việc sử dụng nó trong cấu trúc kháng thể BEAT.

IgE

Kháng thể đặc hiệu kép sẽ tái định hướng tế bào T để tiêu diệt các tế bào B biểu hiện IgE gắn kết màng có thể hữu ích để điều trị các bệnh viêm khác nhau, như bệnh hen hoặc bệnh xơ hóa. Một số kháng thể kháng IgE của người đã được mô tả làm các thuốc thử nghiên cứu hoặc dược chất điều trị bệnh. Kháng thể kháng IgE của người có hoạt lực mạnh nhất là kháng thể Omalizumab (nhãn hiệu Xolair®, Đơn công bố USPTO sốUS6,761,889, US6,329,509 và US20080003218A1; Presta LG *et al.*, (1993) J lmmunol, 151: 2623-2632; vùng VH nhân tạo có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.298 và vùng VL có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.299) và các biến thể của chúng.

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể Omalizumab được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được được tiếp tục loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng thể BEAT. Hai vùng VH và VL ổn định được nghiên cứu theo mức độ khác biệt về các đột biến ngược. Các đột biến ngược được xác định từ các trình tự sắp thẳng hàng giữa các vùng thay đổi của kháng thể ban đầu và VH3 và VK1 đã ghép cặp CDR tương tự như kháng thể prototýp thứ nhất và phương thức được mô tả trong ví dụ 2.1. Các vùng thay đổi đã ghép cặp CDR này không có các đột biến ngược và được gọi tắt là ghép cặp tối thiểu. Sau đó các trình tự này tiếp tục được cải biến để chứa toàn bộ các đột biến ngược được xác định từ trình tự sắp thẳng hàng đã biết và tạo ra các trình tự vùng thay đổi cải biến được gọi là ghép cặp tối đa. Các trình tự thu được được thể hiện dưới đây:

Omalizumab VH ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Omalizumab/VH ghép cặp tối thiểu ổn định (SEQ ID NO.300).

Omalizumab VH ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Omalizumab/VH ghép cặp tối đa ổn định (SEQ ID NO.301).

Omalizumab VL ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là stabilized Omalizumab/VL ghép cặp tối thiểu nhân tạo (SEQ ID NO.302).

Omalizumab VL ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Omalizumab/VL ghép cặp tối đa ổn định (SEQ ID NO.303).

Ví dụ khác về kháng thể kháng IgE của người là kháng thể của chuột nhắt Bsw17 (Vogel M *et al.*, (2004) J Mol Biol, 341(2): 477-89; vùng VH của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.304 và vùng VL của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.305).

Theo phương pháp và sơ đồ được mô tả trong ví dụ 2.1, các vùng VH và VL nhân tạo đối với kháng thể nhân tạo Bsw17 được thiết kế bằng cách ghép cặp CDR vào các vùng khung chính VH3-23 và VK1, tương ứng. Các vùng thay đổi chứa VH3 thu được được tiếp tục loại bỏ gắn kết với protein A bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) phụ thuộc vào mục đích sử dụng chúng trong cấu trúc kháng

thể BEAT. Hai vùng VH và VL ổn định được nghiên cứu theo mức độ khác biệt về các đột biến ngược. Các đột biến ngược được xác định từ các trình tự sắp thẳng hàng giữa các vùng thay đổi của kháng thể ban đầu và VH3 và VK1 đã ghép cặp CDR tương tự như kháng thể prototýp thứ nhất và phương thức được mô tả trong ví dụ 2.1. Các vùng thay đổi đã ghép cặp CDR này không có các đột biến ngược và được gọi tắt là ghép cặp tối thiểu. Sau đó các trình tự này tiếp tục được cải biến để chứa toàn bộ các đột biến ngược được xác định từ trình tự sắp thẳng hàng đã biết và tạo ra các trình tự vùng thay đổi cải biến được gọi là ghép cặp tối đa. Các trình tự thu được được thể hiện dưới đây:

Bsw17 VH ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Bsw17/VH ghép cặp tối thiểu ổn định (SEQ ID NO.306).

Bsw17 VH ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Bsw17/VH ghép cặp tối đa ổn định (SEQ ID NO.307).

Bsw17 VL ổn định không có các đột biến ngược; được viết tắt là Bsw17/VL ghép cặp tối thiểu ổn định (SEQ ID NO.308).

Bsw17 VL ổn định có toàn bộ các đột biến ngược có thể xảy ra; được viết tắt là Bsw17/VL ghép cặp tối đa ổn định (SEQ ID NO.309).

Ví dụ 3: Sản xuất globulin miễn dịch dị dime tái hướng đích tế bào T

3.1 Phương pháp BEAT® và hệ thống tinh chế tích hợp

Các kháng thể BEAT là các dị dime chuỗi nặng dựa trên mô hình bắt chước quá trình tạo đị dime ưu việt hơn so với phương pháp "chèn các chuỗi axit amin mạch bên vào giữa các sợi xoắn kép alpha liền kề" (WO2012131555). Cấu trúc BEAT là dựa trên sự trao đổi mặt phân cách các axit amin ở các vị trí tương đương trong không gian 3 chiều giữa các cặp vùng globulin miễn dịch dị dime hoặc đồng dime có trong tự nhien để tạo ra dị dime thế hệ mới that có thể used as building blocks đối với kháng thể đặc hiệu kép chứa Fc. Phương pháp này cho phép thiết kế kháng thể đặc hiệu kép chứa Fc bằng cách sử dụng cấu trúc gắn kết kháng nguyên bất kỳ. Cấu trúc scFv-FAB được sử dụng trong sáng chế để thiết kế kháng thể đặc hiệu kép chứa Fc mà không cần phát triển chuỗi nhẹ thông thường cho cả hai vị trí gắn kết kháng nguyên.

Do các kháng thể BEAT là các dị dime chuỗi nặng, nên cần phân biệt giữa hai chuỗi nặng khác nhau này. Sau đây, các chuỗi này được gọi tắt là các chuỗi BTA và

BTB. Các chuỗi BTA và BTB như được sử dụng trong sáng chế chứa vị trí gắn kết kháng nguyên, vùng bản lề IgG1 của người, vùng CH2 có nguồn gốc từ IgG1 hoặc IgG3 isotýp của người và miền CH3 cải biến có nguồn gốc từ IgG1 hoặc IgG3 isotýp của người. Một số vùng BTA và BTB CH3 là giống hệt nhau hoặc là các biến thể cải biến của các vùng được mô tả trong WO2012131555. Các vùng BTA và BTB CH3 được chọn từ nhóm bao gồm: (BTA) SEQ ID NO.147, SEQ ID NO.148, SEQ ID NO.149, SEQ ID NO.153, SEQ ID NO.154, và SEQ ID NO.155, và (BTB) SEQ ID NO.150, SEQ ID NO.151, SEQ ID NO.152, SEQ ID NO.156, SEQ ID NO.157, và SEQ ID NO.158. Tốt hơn nếu, các cặp vùng BTA-BTB CH3 được chọn từ nhóm bao gồm: SEQ ID NO.147-SEQ ID NO.150, SEQ ID NO.148-SEQ ID NO.150, SEQ ID NO.149-SEQ ID NO.151, SEQ ID NO.147-SEQ ID NO.152, và SEQ ID NO.148-SEQ ID NO.152. Tốt nhất nếu, các cặp vùng BTA-BTB CH3 được chọn từ nhóm bao gồm: SEQ ID NO.147-SEQ ID NO.156, SEQ ID NO.148 -SEQ ID NO.156, SEQ ID NO.154-SEQ ID NO.150, và SEQ ID NO.154-SEQ ID NO.152.

Như mô tả nêu trên, kháng thể dị dime BEAT chuỗi nặng có vị trí gắn kết với protein A không đối xứng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các vùng ban đầu có nguồn gốc từ globulin miễn dịch isotýp không gắn kết với protein A (WO2012131555). Sự khác biệt về số lượng vị trí gắn kết với protein A giữa các kháng thể dị dime và đồng dime là đặc biệt hữu ích để phân tách các phân tử kháng thể này bằng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A. Để hạn chế gốc gắn kết còn dư ảnh hưởng đến quá trình phân tách các kháng thể bằng phương pháp sắc ký ái lực sử dụng protein A, cần loại bỏ các vị trí gắn kết với protein A thứ cấp bất kỳ có một cách tự nhiên trong phân nhóm VH3 của các vùng thay đổi chuỗi nặng của người. Khi vị trí gắn kết kháng nguyên có nguồn gốc từ nhóm VH3, việc loại bỏ vị trí gắn kết với protein A của chúng có thể đạt được nhờ các gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat).

Khi sản xuất kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế, bằng cách sử dụng một vị trí gắn kết kháng nguyên của VH3 ban đầu và một vị trí gắn kết kháng nguyên không có nguồn gốc từ VH3, vị trí gắn kết kháng nguyên của VH3 ban đầu cần nằm trên chuỗi nặng gắn kết với protein A ở vùng Fc của nó. Theo cách khác, vị trí gắn kết kháng nguyên của VH3 ban đầu có thể được thay thế bằng gốc thay thế N82aS hoặc G65S hoặc các gốc thay thế tương đương của chúng để loại bỏ gốc gắn kết với protein A. Khi sản

xuất kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế bằng cách sử dụng cặp vị trí gắn kết kháng nguyên có nguồn gốc từ VH3, chỉ có thể loại bỏ gốc gắn kết với protein A trong ít nhất một trong số các vị trí gắn kết kháng nguyên có cấu trúc VH3 nhờ các gốc axit amin thay thế mô tả nêu trên. Tốt hơn nếu, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế được thiết kế để tạo ra một trong hai đồng dime không có vị trí gắn kết với protein A. Tốt hơn nữa nếu, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế được thiết kế để tạo ra một đồng dime không có vị trí gắn kết với protein A, và đồng dime còn lại có sự khác biệt đáng kể về số lượng vị trí gắn kết với protein A của nó (ít nhất một vị trí gắn kết kháng nguyên protein A, tốt hơn nếu hai vị trí gắn kết với protein A) so với dị dime quan tâm.

Cơ chế gây độc được hoạt hóa bởi các kháng thể đơn đặc hiệu kháng CD3 epsilon của người đã được nghiên cứu chuyên sâu; cơ chế trực tiếp là liên quan đến ái lực, epitop và hóa trị của các kháng thể nhưng cơ chế gây độc gián tiếp cũng đã được mô tả. Các cơ chế gây độc gián tiếp này được điều hòa bởi vùng Fc của các kháng thể kháng CD3 epsilon của người tương tác với các tế bào miễn dịch biểu hiện thụ thể Fc dẫn đến hoạt hóa tế bào T tạm thời và giải phóng xytokin. Để cải thiện độ an toàn, các kháng thể BEAT hướng đích CD3 epsilon của người được loại bỏ các gốc gắn kết thụ thể Fc ở vùng bản lề ben dưới của chúng. Các gốc gắn kết thụ thể Fc được loại bỏ hoặc giảm bằng cách sử dụng các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU; Strohl WR *et al.*, (2009) Curr Opin Biotechnol, 20(6): 685-91); được gọi là các gốc thay thế LALA.

Ví dụ về các kháng thể BEAT chứa ít nhất một vùng VH3 được loại bỏ gắn kết với protein A

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích HER2/CD3

Sợi kháng HER2 và kháng CD3 epsilon có thể được thiết kế dưới dạng chuỗi nặng kiểu scFv-Fc chứa mảnh scFV được dung hợp với chuỗi BEAT hoặc chuỗi nặng chứa mảnh FAB được dung hợp với chuỗi BEAT tương tự như kháng thể có trong tự nhiên. Chuỗi nặng dạng FAB cần liên hợp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó để lắp ráp vào vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng.

Các gốc thay thế L234A và L235A được chèn vào các vùng CH2 và gốc gắn kết với protein A được loại bỏ bên trong bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) khi thích hợp. Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên HER2 của người và CD3 epsilon của người được thiết kế như sau:

Kháng thể BEAT HER2/CD3 thứ nhất được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.2 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng HER2 của người, tương ứng. Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.159) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng with gốc thay thế N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat), vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.47). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ phân nhóm VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế N82aS nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sợi kháng HER2 của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.160) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT HER2/CD3-1 (Fig.12A cấu trúc A).

Kháng thể BEAT HER2/CD3 thứ hai được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.2 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng HER2 của người, tương ứng. Sợi kháng HER2 của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.161) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.3). Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.162) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ phân nhóm VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế N82aS nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT HER2/CD3-2 (Fig.12A cấu trúc B).

Kháng thể BEAT HER2/CD3 thứ ba được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.2 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng HER2 của người, tương ứng. Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.163) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng with gốc thay thế G65S (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat), vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.47). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ phân nhóm VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sợi kháng HER2 của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.164) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Vùng scFv của kháng thể đặc hiệu kép tiếp tục được làm ổn định bằng cách sử dụng liên kết disulfua được thiết kế giữa vùng chuỗi nặng và vùng chuỗi nhẹ ở vị trí Kabat chuỗi nặng 44 (G44C) và chuỗi nhẹ 100 (Q100C) như được mô tả trong WO 1994029350. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT HER2/CD3-3 (Fig.12B dạng C).

Kháng thể BEAT HER2/CD3 thứ tư được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.2 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng HER2 của người, tương ứng. Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.165) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.166). Chuỗi nặng này và chuỗi nhẹ lắp ráp chứa biến thể nhân tạo của kháng thể kháng CD3 epsilon của người (SP34) như được mô tả trong WO2008119565. Sợi kháng HER2 của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.167) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, miền CH3γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng

chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ phân nhóm VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế N82aS nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) (Fig.12B cấu trúc D).

Kháng thể BEAT HER2/CD3 thứ năm được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.2 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng HER2 của người, tương ứng. Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.168) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.89). Sợi này của kháng thể đặc hiệu kép chứa các vùng thay đổi của kháng thể nhân tạo SP34 VH1/VL21 được mô tả trong ví dụ 2.1. Sợi kháng HER2 của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.167) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, miền CH3γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Sợi này tương đương với sợi BEAT HER2/CD3(SP34) kháng HER2 mô tả nêu trên (xem Fig.12B cấu trúc D). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ phân nhóm VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế N82aS nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) (Fig.12C cấu trúc E).

Các kháng thể BEAT HER2/CD3-1, BEAT HER2/CD3-2, BEAT HER2/CD3-3, BEAT HER2/CD3(SP34), và BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) được biểu hiện tạm thời, tinh chế và thử nghiệm *in vitro* về ái lực với các kháng nguyên HER2 và CD3 epsilon, độ ổn định và khả năng tái định hướng tiêu diệt tế bào T. Mức độ biểu hiện tạm thời nằm trong khoảng từ 5 đến 15mg/L dịch nổi nuôi cấy đối với toàn bộ các kháng thể BEAT. Quan trọng là, toàn bộ các kháng thể đặc hiệu kép này chứa hàm lượng tạp kháng thể đồng dime rất thấp sau bước sắc ký protein A đơn.

Do toàn bộ các kháng thể BEAT này được thiết kế với cả hai sợi chứa vùng VH3, chỉ loại bỏ gốc gắn kết với protein A trong ít nhất một vùng VH3 cho phép dễ dàng tinh

chế dị dime quan tâm bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp tinh chế vi phân (xem Fig.2E). Ví dụ về lượng vết tinh chế vi phân protein A đối với kháng thể BEAT HER2/CD3-1 được thể hiện trong Fig.13, và Fig.14 thể hiện kết quả phân tích điện di mao quản của kháng thể dị dime tinh chế. Chỉ hàm lượng rất thấp của tạp kháng thể đồng dime có thể được xác định từ phân tích này. Đồng dime của chuỗi nặng được thiết kế để chứa mảnh FAB không phát hiện được Do các kháng thể này không gắn kết với protein A. Tỷ lệ phần trăm đồng dime của chuỗi nặng được thiết kế để chứa các mảnh scFv thấp (2,5%), dẫn đến hàm lượng kháng thể dị dime bằng 97% sau bước sắc ký protein A đơn. Các kháng thể BEAT HER2/CD3-2, BEAT HER2/CD3-3, BEAT HER2/CD3(SP34), và BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) được tinh chế đến độ đồng nhất và độ tinh khiết tương đương sau bước sắc ký protein A đơn. Các kháng thể BEAT HER2/CD3-3 có tỷ lệ phần trăm kháng thể dị dime chứa liên kết disulfua tăng sau khi thực hiện sắc ký protein A (27%) được loại bỏ bằng phương pháp sắc ký trao đổi cation.

Để tiếp tục kiểm chứng việc loại bỏ gốc gắn kết với protein A trong kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng có cấu trúc VH3 ảnh hưởng nhiều đến độ tinh khiết thu được sau khi thực hiện sắc ký protein A, kháng thể BEAT HER2/CD3-1 được thiết kế không chứa gốc thay thế N82aS nêu trên. Fig.15A và 15B thể hiện kết quả phân tích SDS-PAGE của các phân đoạn sắc ký protein A được rửa giải đối với kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và biến thể chứa gốc thay thế N82aS của nó, tương ứng. Ở độ pH = 4, phân đoạn rửa giải đối với biến thể chứa gốc thay thế N82aS có băng bổ sung tương ứng với đồng dime của chuỗi nặng được thiết kế để chứa sợi FAB (Fig.15B) trong khi đó biến thể BEAT HER2/CD3 chứa gốc thay thế N82aS không có băng bổ sung (Fig.15A), do chuỗi nặng này được thiết kế để chứa sợi FAB không gắn kết với protein A ở vùng Fc của nó (vùng Fc dạng IgG3 isotýp của người), nên chỉ các vùng thay đổi có cấu trúc VH3 có trong các kháng thể đồng dime này có khả năng gắn kết với protein A. Kết quả này chứng minh tính hữu dụng của loại bỏ gốc gắn kết với protein A trong kháng thể dị dime chứa chuỗi nặng có cấu trúc VH3.

Cả kháng thể BEAT HER2/CD3-1 lẫn BEAT HER2/CD3-2 có các trị số KD tương đương đối với các kháng nguyên HER2 của người và CD3 epsilon của người. Các trị số KD nằm trong khoảng từ 0,50 đến 2nM đối với kháng nguyên HER2 của người và nằm trong khoảng từ 1 đến 2 μM đối với kháng nguyên CD3 epsilon của người (được đo

bằng phương pháp SPR bằng cách sử dụng cấu trúc CD3 gama-epsilon của người-Fc (xem phần nguyên liệu và phương pháp; Fig.16A và 16B). Kết quả phân tích nhiệt cắt lớp của hai kháng thể đặc hiệu kép này là giống nhau, trong cả hai trường hợp các mảnh scFv ghép cặp HER2 của người hoặc CD3 epsilon của người đều có độ ổn định nhiệt cao với nhiệt độ nóng chảy khoảng 68°C. Mảnh FAB trong cả hai kháng thể có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 82 đến 83°C (Fig.16C).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên HER2 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng vùng VH và VL của kháng thể nhân tạo Herceptin được thiết kế như sau: BEAT HER2/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.2 đối với các vị trí kháng CD3 epsilon của người và kháng kháng nguyên HER2 của người, tương ứng.

Sợi kháng HER2 của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.310) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.3). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa2).

Thử nghiệm tiêu diệt tế bào T in vitro

Cơ chế tác dụng của kháng thể BEAT HER2/CD3 là dựa trên hướng đích tế bào T gây độc tiêu diệt tế bào đích bằng cách tạo cầu liên kết kháng nguyên CD3 trên bề mặt của tế bào T gây độc và kháng nguyên HER2 được biểu hiện trên tế bào đích.

Hoạt lực của kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và BEAT HER2/CD3-2 để tái định hướng tiêu diệt tế bào T được đo bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy (sau đây được gọi tắt là phương pháp RDL-FACS) hoặc phương pháp đo màu (sau đây được gọi tắt là phương pháp RDL-MTS). Dòng tế bào JIMT-1 biểu hiện mạnh HER2, dòng tế bào ung thư biểu mô vú kháng Herceptin® (trastuzumab), dòng tế bào BT-474 biểu hiện mạnh HER2, dòng tế bào ung thư biểu mô vú nhạy Herceptin® (trastuzumab) và dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến vú biểu hiện yếu HER2 MDA-MB-231 được nuôi cấy riêng trong 48 giờ trong sự có mặt của PBMC của người và các dung dịch pha loãng liên tiếp chứa kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và BEAT HER2/CD3-2 hoặc kháng thể đối chứng. Trong các thử nghiệm này, PBMC của người từ những người tình nguyện máu được sử dụng làm nguồn lympho bào T gây độc. Tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1 được sử dụng trong toàn bộ các thử nghiệm. Các mẫu đối chứng âm là các mẫu không chứa kháng thể (chỉ chứa tế bào đích và PBMC của người). Hoạt tính gây độc tế bào được xác định bằng cách sử dụng phương pháp RDL-FACS hoặc phương pháp RDL-MTS sau khi ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy kháng thể đối chứng không tạo ra hoạt tính gây độc tế bào đặc hiệu qua trung gian tế bào T. Trái lại, kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và kháng thể BEAT HER2/CD3-2 có hoạt lực rất mạnh theo cơ chế phụ thuộc liều và gây chết tế bào khối u đích. Hoạt tính tiêu diệt tối đa gần bằng 100%. Cả hai phương pháp phân tích này đều cho kết quả tương đương. Mức độ kháng biệt về các trị số EC_{50} giữa các người tình nguyện giữa các phương pháp. Các trị số EC_{50} đo được tương quan với mức độ biểu hiện kháng nguyên HER2 bởi dòng tế bào đích.

Tế bào BT-474 biểu hiện hầu hết kháng nguyên HER2 và các trị số EC_{50} đối với cả kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và BEAT HER2/CD3-2 nằm trong khoảng từ dưới picomol đến picomol (0,6 và 2 pM, tương ứng, Fig.17A). Các tế bào JIMT-1 có kháng nguyên HER2 được đánh dấu trên bề mặt của chúng (Nagy P *et al.* (2005), Cancer Res, 65(2): 473-482) và do đó có ái lực gắn kết yếu với Herceptin® mặc dù có biểu hiện mạnh HER2. Ngạc nhiên là, cả kháng thể BEAT HER2/CD3-1 lẫn kháng thể BEAT HER2/CD3-2 có trị số EC_{50} nằm trong khoảng picomol kháng tế bào JIMT-1 như được đo bằng phương pháp RDL-MTS (21 và 16 pM, tương ứng; Fig.17B). Khi được đo bằng phương pháp RDL-FACS, kháng thể BEAT HER2/CD3-1 có trị số EC_{50} bằng 1,4 pM. Dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến vú biểu hiện yếu HER2 MDA-MB-231 ít nhạy cảm

hơn hai dòng tế bào với cả hai kháng thể có trị số EC_{50} ở nồng độ dưới nanomol (cả hai trị số này khoảng 0,2nM; Fig.17C). Khi được đo bằng phương pháp RDL-FACS, kháng thể BEAT HER2/CD3-1 có trị số EC_{50} bằng 0,08 nM. Tóm lại, các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT HER2/CD3-1 và kháng thể BEAT HER2/CD3-2 có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng nhiều dòng tế bào ung thư vú biểu hiện HER2.

Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) chứa biến thể nhân tạo của kháng thể kháng CD3 epsilon của người (SP34) được mô tả trong WO2008119565. Khả năng của kháng thể cấu trúc BEAT này để tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng tế bào biểu hiện HER2 được kiểm chứng *in vitro*. Hai dòng tế bào biểu hiện HER2 khác nhau được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt, dòng tế bào biểu hiện mạnh HER2 (NCI-N87) và dòng tế bào biểu hiện yếu HER2 (HT-1080) (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Fig.17D-E thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng Các tế bào NCI-N87 và HT-1080 bởi kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34), tương ứng. Thử nghiệm này sử dụng tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1, và phương pháp phân tích RDL-MTS sau 48 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng dòng tế bào biểu hiện HER2 với các trị số EC_{50} bằng 0,35 và 29pM khi hướng đích các tế bào NCI-N87 và HT-1080, tương ứng.

Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) chứa biến thể nhân tạo của kháng thể kháng CD3 epsilon của người (SP34-Kappa1) VH1/VL21 được mô tả trong ví dụ 2.1. Khả năng của kháng thể cấu trúc BEAT này để tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng tế bào biểu hiện HER2 được kiểm chứng *in vitro*. Hai dòng tế bào biểu hiện HER2 khác nhau được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt, dòng tế bào biểu hiện mạnh HER2 (NCI-N87) và dòng tế bào biểu hiện yếu HER2 (HT-1080) (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Fig.17F-G thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng Các tế bào NCI-N87 và HT-1080 bởi kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1), tương ứng. Thử nghiệm này sử dụng tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1, và phương pháp phân tích RDL-MTS sau 48 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng dòng tế bào biểu hiện HER2 với các trị

số EC_{50} bằng 0,46 và 338pM khi hướng đích các tế bào NCI-N87 và HT-1080, tương ứng.

Nghiên cứu hiệu lực *in vivo*

Mô hình động vật ghép ngoại lai JIMT-1

Hiệu lực *in vivo* của kháng thể BEAT HER2/CD3-1 được kiểm chứng bằng cách sử dụng mô hình động vật ghép ngoại lai JIMT-1/PBMC. PBMC của người từ những người tình nguyện máu được sử dụng làm nguồn lympho bào T gây độc. Các tế bào ung thư biểu mô vú JIMT-1 kháng Herceptin® được trộn ở tỷ lệ 1:1 với PBMC không được kích thích của người (4 người tình nguyện khác nhau) và sau đó tiêm dưới da vào chuột bị thiếu hụt miễn dịch (NOD/SCID) Sau khi cấy ghép, các chuột thử nghiệm được tiêm tĩnh mạch bằng kháng thể BEAT HER2/CD3-1 3 lần một tuần trong hai tuần. Kháng thể được tiêm bắt đầu sau 3 giờ cấy ghép và tiếp tục vào ngày thứ 2, 4, 7, 9 và 11.

Để đánh giá sự sinh trưởng khối u khi không có PBMC, một nhóm gồm 5 chuột thử nghiệm được cấy dưới dang bằng $5x10^6$ tế bào JIMT-1 trong sự vắng mặt của PBMC của người, trong khi đó các nhóm còn lại được tiêm dưới da bằng hỗn hợp chứa $5x10^6$ tế bào JIMT-1 được trộn với $5x10^6$ PBMC không được kích thích của người từ người tình nguyện khỏe mạnh.

PBMC của người, trong sự vắng mặt của kháng thể không ức chế sinh trưởng khối u (Fig.18A). Việc điều trị bằng kháng thể BEAT HER2/CD3-1, trong sự có mặt của các tế bào hoạt hóa của người đã ức chế hoàn toàn sinh trưởng khối u ở hầu hết các chuột thử nghiệm (18/20 khối u, Fig.18B-C). Mười tám ngày sau ngày điều trị cuối cùng, chỉ 11% khối u (2/18) bắt đầu tái phát trở lại. Các dữ liệu này cho thấy kháng thể BEAT HER2/CD3-1 có hiệu lực kháng khối u rất mạnh.

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích CD38/CD3

Sợi kháng CD38 và kháng CD3 epsilon có thể được thiết kế dưới dạng chuỗi nặng kiểu scFv-Fc chứa mảnh scFV được dung hợp với chuỗi BEAT hoặc chuỗi nặng chứa mảnh FAB được dung hợp với chuỗi BEAT tương tự như kháng thể có trong tự nhiên. Chuỗi nặng dạng FAB cần liên hợp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó để lắp ráp vào vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng.

Các gốc thay thế L234A và L235A được chèn vào các vùng CH2 và gốc gắn kết với protein A được loại bỏ bên trong bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) khi thích hợp. Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người và CD3 epsilon của người được thiết kế như sau:

Ví dụ thứ nhất về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo HB7 tương thích nhất được thiết kế như sau:

Kháng thể BEAT CD38/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.3 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và các sợi kháng CD38 của người, tương ứng. Sợi kháng CD38 của người globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.169) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.119). Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.162) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế N82aS nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sợi này tương đương với sợi BEAT HER2/CD3-2 kháng CD3 epsilon mô tả nêu trên (xem Fig.12A cấu trúc B). Sau đây kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 (Fig.19 cấu trúc A).

Kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 được biểu hiện tạm thời, tinh chế và thử nghiệm *in vitro* về ái lực gắn kết với kháng nguyên CD38 và CD3 epsilon, độ ổn định và khả năng tái định hướng tiêu diệt tế bào T. Trị số KD bằng 3,2nM đối với kháng nguyên CD38 của người (được đo bằng phương pháp SPR; Fig.20A). Kết quả phân tích DSC cho thấy kháng thể đặc hiệu kép này có độ ổn định nhiệt cao với nhiệt độ nóng chảy của vùng scFc khoảng 68°C. Vùng FAB có nhiệt độ nóng chảy khoảng 91°C (Fig.20B).

Dòng tế bào biểu hiện CD38 (xem phần nguyên liệu và phương pháp) được sử dụng để đánh giá hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T trong các thử nghiệm tương tự như được mô tả trong ví dụ 3.2.1. Fig.21 thể hiện hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng kháng tế bào u tủy RPMI 8226 bằng cách sử dụng kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3. Lưu ý rằng thử nghiệm này sử dụng tinh chế T các tế bào làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Khi được đo bằng phương pháp RDL-FACS, kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 có trị số EC_{50} bằng 2,2pM (trị số trung bình của 2 người tình nguyện, 48 giờ ủ).

Ví dụ thứ hai về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng the dòng 767 của người VH được thiết kế như sau: kháng thể BEAT CD38/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.3 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và các sợi kháng CD38 của người, tương ứng. Sợi kháng CD38 của người globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.170) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.138). Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.171) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD38-767/CD3 (Fig.19 cấu trúc B).

Kháng thể BEAT CD38-767/CD3 được biểu hiện tạm thời, tinh chế và thử nghiệm *in vitro* về ái lực gắn kết với kháng nguyên CD38 và CD3 epsilon, độ ổn định và khả năng tái định hướng tiêu diệt tế bào T. Dòng tế bào biểu hiện CD38 (xem phần nguyên liệu và phương pháp) được sử dụng để đánh giá hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T trong các thử nghiệm tương tự như được mô tả trong ví dụ 3.2.1. Fig.22 thể hiện hoạt

tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng tế bào Daudi bằng cách sử dụng kháng thể BEAT CD38-767/CD3. Lưu ý rằng thử nghiệm này sử dụng PBMC của người làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 10:1. Khi được đo bằng phương pháp RDL-FACS, kháng thể BEAT CD38-767/CD3 có trị số EC_{50} bằng 244pM (trị số trung bình của 3 người tình nguyện, 24 giờ ủ).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất được thiết kế như sau: BEAT CD38/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.3 đối với vị trí gắn kết kháng CD3 epsilon của người và kháng kháng nguyên CD38, tương ứng.

Sợi kháng CD38 của người globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.312) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.132). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể 767 được thiết kế như sau: BEAT CD38/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.3 đối với vị trí gắn kết kháng CD3 epsilon của người và kháng kháng nguyên CD38, tương ứng.

Sợi kháng CD38 của người globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.313) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng

bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.138). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD38-767/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích OX40/CD3

Sợi kháng OX40 và kháng CD3 epsilon có thể được thiết kế dưới dạng chuỗi nặng kiểu scFv-Fc chứa mảnh scFV được dung hợp với chuỗi BEAT hoặc chuỗi nặng chứa mảnh FAB được dung hợp với chuỗi BEAT tương tự như kháng thể có trong tự nhiên. Chuỗi nặng dạng FAB cần liên hợp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó để lắp ráp vào vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng.

Các gốc thay thế L234A và L235A được chèn vào các vùng CH2 và gốc gắn kết với protein A được loại bỏ bên trong bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) khi thích hợp. Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên OX40 của người và CD3 epsilon của người được thiết kế như sau:

Ví dụ về kháng thể BEAT OX40/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.4 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng OX40 của người, tương ứng. Sợi kháng OX40 của người của globulin miễn dịch dị dime sử dụng các vùng thay đổi của kháng thể nhân tạo kháng OX40 của người được mô tả trong WO2013008171 (các vùng thay đổi chuỗi nặng và vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.141 và 142, tương ứng) và chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.172) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của

nó (SEQ ID NO.173). Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.162) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế N82aS nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sợi này tương đương với sợi BEAT HER2/CD3-2 kháng CD3 epsilon mô tả nêu trên (xem Fig.12A cấu trúc B). Sau đây kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT OX40/CD3 (Fig.23).

Khả năng của kháng thể BEAT OX40/CD3 để tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng tế bào biểu hiện OX40 được kiểm chứng *in vitro*. Dòng tế bào CHO biểu hiện ổn định OX40 được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt. Fig.24 thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng tế bào CHO biểu hiện ổn định OX40 bởi kháng thể BEAT OX40/CD3. Thử nghiệm này sử dụng PBMC của người làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động:tế bào đích bằng 20:1, và phương pháp phân tích RDL-MTS sau 48 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT OX40/CD3 có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng lại the tế bào CHO biểu hiện ổn định OX40 với trị số EC_{50} bằng 0,5nM (trị số trung bình của 3 người tình nguyện).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên OX40 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng the humanized VH/kháng OX40 ghép cặp tối đa được thiết kế như sau: BEAT OX40/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.4 đối với các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên OX40 của người và các vị trí gắn kết kháng CD3 epsilon của người, tương ứng.

Sợi kháng OX40 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.314) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.315). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không

gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT OX40ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên OX40 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo kháng OX40/ghép cặp tối thiểu được thiết kế như sau: BEAT OX40/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.4 đối với các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên OX40 của người và các vị trí gắn kết kháng CD3 epsilon của người, tương ứng.

Sợi kháng OX40 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.316) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.317). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT OX40ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích CD20 /CD3

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD20 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể rituximab của chuột nhắt được thiết kế như sau:

BEAT CD20/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.5 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và các sợi kháng CD20 của người, tương ứng.

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD20 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo rituximab/ghép cặp tối đa được thiết kế như sau: BEAT CD20/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.5 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên CD20 của người, tương ứng.

Sợi kháng CD20 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.318) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.319). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD20ghép cặp tối đa /CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD20 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo rituximab/ghép cặp tối thiểu được thiết kế như sau: BEAT CD20/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.5

đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên CD20 của người, tương ứng.

Sợi kháng CD20 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.320) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.321). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD20ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích EGFR/CD3

Sợi kháng EGFR và kháng CD3 epsilon có thể được thiết kế dưới dạng chuỗi nặng kiểu scFv-Fc chứa mảnh scFV được dung hợp với chuỗi BEAT hoặc chuỗi nặng chứa mảnh FAB được dung hợp với chuỗi BEAT tương tự như kháng thể có trong tự nhiên. Chuỗi nặng dạng FAB cần liên hợp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó để lắp ráp vào vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng.

Các gốc thay thế L234A và L235A được chèn vào các vùng CH2 và gốc gắn kết với protein A được loại bỏ bên trong bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) khi thích hợp. Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người và CD3 epsilon của người được thiết kế như sau:

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người và CD3 epsilon của người được thiết kế như sau: BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và kháng EGFR của người, tương ứng. Sợi kháng

EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.174) dựa trên các vùng thay đổi của kháng thể Erbitux của chuột nhắt (vùng thay đổi chuỗi nhẹ và vùng thay đổi chuỗi nặng của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.145 và 146, tương ứng) that chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.175). Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.171) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3. Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng. Sợi này tương đương với với sợi BEAT CD38-767/CD3 kháng CD3 mô tả nêu trên (xem Fig.19 cấu trúc B). Kháng thể đặc hiệu kép sau đây được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFR/CD3 (Fig.25).

Kháng thể BEAT EGFR /CD3 được biểu hiện tạm thời, tinh chế và thử nghiệm *in vitro* về khả năng tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng dòng tế bào biểu hiện EGFR. The HT-29 cell line được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt. Fig.26 thể hiện hoạt tính tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng tế bào HT-29 bởi kháng thể BEAT EGFR /CD3. Thử nghiệm này sử dụng PBMC của người làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích bằng 10:1, và phương pháp phân tích RDL-MTS sau 48 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT EGFR/CD3 có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng lại Các tế bào HT-29 với trị số EC_{50} bằng 70,6pM (trị số trung bình của 4 người tình nguyện).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo Erbitux/ghép cặp tối đa được thiết kế như sau:

Kháng thể BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên EGFR của người, tương ứng.

Sợi kháng EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.322) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.323). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo Erbitux/ghép cặp tối thiểu được thiết kế như sau:

BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên EGFR của người, tương ứng.

Sợi kháng EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.324) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.325). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1

chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo anized Vectibix/ghép cặp tối đa được thiết kế như sau: BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên EGFR của người, tương ứng.

Sợi kháng EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.326) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.327). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFRpani-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo Vectibix/ghép cặp tối thiểu được thiết kế như sau: BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên EGFR của người, tương ứng.

Sợi kháng EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.328) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1,

vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.329). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFRpani-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT CD19/CD3

Chuỗi nặng kháng CD19 và kháng CD3 có thể được thiết kế dưới dạng chuỗi nặng kiểu scFv-Fc chứa mảnh scFV được dung hợp với chuỗi BEAT thứ nhất hoặc chuỗi nặng chứa mảnh FAB được dung hợp với chuỗi BEAT thứ nhất tương tự như kháng thể có trong tự nhiên. Chuỗi nặng dạng FAB cần liên hợp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó để lắp ráp vào vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng. Các gốc thay thế L234A và L235A được chèn vào các vùng CH2 và gốc gắn kết với protein A được loại bỏ bên trong bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) khi thích hợp. Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD19 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể kháng CD19 được mô tả trong WO2010095031 được thiết kế như sau:

Ví dụ về BEAT CD19/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.7 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 epsilon của người và kháng kháng nguyên C19 của người, tương ứng.

Sợi kháng CD19 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.330) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.331). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không

gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2).

CD19 biểu hiện dòng tế bào được mô tả trong WO2010/095031 được sử dụng để đánh giá hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng trong các thử nghiệm tương tự như được mô tả trong ví dụ 3.2.1.

Ví dụ về các kháng thể BEAT IgE/CD3

Chuỗi nặng kháng IgE và kháng CD3 có thể được thiết kế dưới dạng chuỗi nặng kiểu scFv-Fc chứa mảnh scFV được dung hợp với chuỗi BEAT thứ nhất hoặc chuỗi nặng chứa mảnh FAB được dung hợp với chuỗi BEAT thứ nhất tương tự như kháng thể có trong tự nhiên. Chuỗi nặng dạng FAB cần liên hợp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó để lắp ráp vào vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng. Các gốc thay thế L234A và L235A được chèn vào các vùng CH2 và gốc gắn kết với protein A được loại bỏ bên trong bằng gốc thay thế G65S hoặc N82aS (đánh số thứ tự theo hệ thống Kabat) khi thích hợp.

Kháng thể BEAT IgE/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.8 đối với vị trí gắn kết kháng nguyên kháng CD3 epsilon của người và vị trí gắn kết kháng nguyên kháng IgE của người, tương ứng.

Dòng tế bào biểu hiện IgE trên bề mặt của chúng được mô tả trong WO2010/033736 và có thể được sử dụng để đánh giá hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng trong các thử nghiệm tương tự như được mô tả trong ví dụ 3.2.1.

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên IgE của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể omalizumab/VH ghép cặp tối đa ổn định được thiết kế như sau:

Sợi kháng IgE của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.332) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.333). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT IgEomali-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên IgE của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể omalizumab/VH ghép cặp tối thiểu ổn định được thiết kế như sau:

Sợi kháng IgE của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.334) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.335). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT IgEomali-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2)kháng thể.

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên IgE của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng kháng thể Bsw17/VH ghép cặp tối đa ổn định được thiết kế như sau:

Sợi kháng IgE của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.336) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.337). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên IgE của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể Bsw17/VH ghép cặp tối thiểu ổn định được thiết kế như sau:

Sợi kháng IgE của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.338) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.339). Chuỗi nặng này chứa một phần vùng Fc IgG3 của người, do đó không gắn kết với protein A nhưng do chuỗi nặng được sử dụng trong sáng chế có vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn gốc từ vùng khung VH3, nên vùng VH được đột biến để chứa gốc thay thế G65S nhờ đó loại bỏ được các vị trí gắn kết với protein A bất kỳ khác có trong chuỗi nặng.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1

chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT IgE bsw17-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT chứa only one VH3 domain

Ví dụ về CD38/CD3 các kháng thể BEAT hướng đích

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể nhân tạo HB7/tương thích nhất được thiết kế như sau: BEAT CD38/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.3 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và các sợi kháng CD38 của người, tương ứng. Sợi kháng CD38 của người globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.176) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.119). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3. Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.177) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Chuỗi nặng này và chuỗi nhẹ lắp ráp chứa biến thể nhân tạo của kháng thể kháng CD3 epsilon của người (SP34) như được mô tả trong WO2008119565. Sau đây, kháng thể BEAT này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34) (Fig.27 cấu trúc A).

Khả năng của kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34) để diệt tế bào T tái định hướng kháng tế bào biểu hiện CD38 được kiểm chứng *in -vitro*. Dòng tế bào lympho B Daudi biểu hiện CD38 được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt. Fig.28 thể hiện hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng kháng tế bào Daudi bằng kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34). Thử nghiệm này sử dụng PBMC của người làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích bằng 10:1, và phương pháp phân tích RDL-FACS sau 24 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34) có hoạt lực

mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng lại dòng tế bào Daudi biểu hiện CD38 với trị số EC_{50} bằng 1,8pM (trị số trung bình của 3 người tình nguyện).

Ví dụ thứ hai về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD38 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất (SEQ ID NO.129 và 130, tương ứng) được thiết kế như sau: BEAT CD38/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.3 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và các sợi kháng CD38 của người, tương ứng. Sợi kháng CD38 của người globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.178) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.128). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3. Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.179) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sợi này của kháng thể đặc hiệu kép chứa các vùng thay đổi của kháng thể SP34 VH5/VL32 nhân tạo được mô tả trong ví dụ 2.1. Sau đây, kháng thể BEAT này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) (Fig.27 cấu trúc B). Kháng thể CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) có trị số KD bằng 18nM đối với protein dung hợp Fc 1-26 CD3 của người (Fig.29).

Khả năng của kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) để diệt tế bào T tái định hướng kháng tế bào biểu hiện CD38 được kiểm chứng *in vitro*. Dòng tế bào lympho B Daudi biểu hiện CD38 được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt. Fig.30 thể hiện hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng kháng tế bào Daudi bằng kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2). Thử nghiệm này sử dụng PBMC của người làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích bằng 10:1, và phương pháp phân tích RDL-FACS sau 24 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T

kháng lại dòng tế bào Daudi biểu hiện CD38 với trị số EC_{50} bằng 2pM (trị số trung bình của 3 người tình nguyện).

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích OX40/CD3

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên OX40 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể kháng OX40 nhân tạo (WO2013008171) được thiết kế như sau:

BEAT OX40/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.4 đối với các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên OX40 của người và các vị trí gắn kết kháng CD3 epsilon của người, tương ứng.

Sợi kháng OX40 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.340) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.173). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT OX40/CD3(SP34-Kappa2).

Dòng tế bào biểu hiện OX40 của người mô tả nêu trên được sử dụng để đánh giá hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng trong các thử nghiệm tương tự như được mô tả trong ví dụ 3.2.4.

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích CD20/CD3

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD20 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể rituximab của chuột nhắt được thiết kế như sau:

BEAT CD20/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.5 đối với các sợi kháng CD3 epsilon của người và các sợi kháng CD20 của người, tương ứng.

Sợi kháng CD20 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.180) dựa trên các vùng thay đổi của kháng thể rituximab của chuột nhắt (vùng thay đổi chuỗi nhẹ và vùng thay đổi chuỗi nặng của chuột nhắt có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.143 và 144, tương ứng) that chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.181). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.177) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sợi này tương đương với sợi BEAT CD38-HB7tương thích nhất/CD3 kháng CD3 epsilon mô tả nêu trên (xem Fig.27 cấu trúc A). Mảnh scFv này chứa biến thể nhân tạo của kháng thể SP34 kháng CD3 epsilon của người như được mô tả trong WO2008119565 (các vùng VH và VL có trình tự như nêu trong SEQ ID NO.182 và 183, tương ứng). Sau đây, kháng thể BEAT này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34) (Fig.31).

Kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34) được biểu hiện tạm thời, tinh chế và thử nghiệm *in vitro* về khả năng tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng dòng tế bào biểu hiện CD20 của người. Dòng tế bào lympho B Daudi biểu hiện CD38 được sử dụng trong các thử nghiệm tiêu diệt. Fig.32 thể hiện hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng kháng tế bào Daudi bằng kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34). Thử nghiệm này sử dụng PBMC của người làm tế bào tác động với tỷ lệ tế bào tác động: tế bào đích bằng 10:1, và phương pháp phân tích RDL-FACS sau 24 giờ ủ (xem phần nguyên liệu và phương pháp). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34) có hoạt lực mạnh trong việc tái định hướng tiêu diệt tế bào T kháng lại tế bào Daudi với trị số EC_{50} bằng 25pM (trị số trung bình của 3 người tình nguyện).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên CD20 của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể rituximab thể khảm được thiết kế như sau: BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.5 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên CD20 của người, tương ứng.

Sợi kháng CD20 của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.341) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.181). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích EGFR/CD3

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể Erbitux của chuột nhắt được thiết kế như sau: BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên EGFR của người, tương ứng.

Sợi kháng EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.342) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.175). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần

vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFRcetux/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên EGFR của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể Vectibix của người được thiết kế như sau: BEAT EGFR/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.6 đối với các vị trí gắn kết kháng CD3 của người và các vị trí gắn kết kháng kháng nguyên EGFR của người, tương ứng.

Sợi kháng EGFR của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.343) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.344). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích IgE/CD3

Ví dụ về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên IgE của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể omalizumab được thiết kế như sau: BEAT IgE/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.8 đối với vị trí gắn kết

kháng nguyên kháng CD3 epsilon của người và vị trí gắn kết kháng nguyên kháng IgE của người, tương ứng.

Sợi kháng IgE của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.345) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.346). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2).

Ví dụ khác về các kháng thể BEAT hướng đích cả kháng nguyên IgE của người lẫn CD3 epsilon của người bằng cách sử dụng các trình tự VH và VL của kháng thể Bsw17 của chuột nhắt được thiết kế như sau: BEAT IgE/CD3 được thiết kế bằng cách sử dụng tổ hợp vị trí gắn kết kháng nguyên được mô tả trong ví dụ 2.1 và 2.8 đối với vị trí gắn kết kháng nguyên kháng CD3 epsilon của người và vị trí gắn kết kháng nguyên kháng IgE của người, tương ứng.

Sợi kháng IgE của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.347) chứa vùng thay đổi chuỗi nặng, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng bản lề CH2γ3 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3 BEAT γ3 được lắp ráp với chuỗi nhẹ có cùng nguồn gốc của nó (SEQ ID NO.348). Chuỗi nặng này không gắn kết với protein A do nó chứa một phần vùng Fc IgG3 của người và vùng thay đổi chuỗi nặng của nó có nguồn từ phân nhóm vùng không VH3.

Sợi kháng CD3 epsilon của người của globulin miễn dịch dị dime chứa chuỗi nặng BEAT (SEQ ID NO.311) chứa mảnh scFV, vùng CH1γ1, vùng bản lề γ1, vùng CH2γ1 chứa các gốc thay thế L234A và L235A (đánh số thứ tự theo hệ thống EU), và miền CH3

BEAT γ1. Sau đây, kháng thể đặc hiệu kép này được gọi tắt là kháng thể BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) .

Dòng tế bào biểu hiện IgE màng được mô tả được sử dụng để đánh giá hoạt tính diệt tế bào T tái định hướng trong các thử nghiệm tương tự như nêu trên.

Các trình tự theo sáng chế

SEQ ID NO.1-Fc 133	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.2-FAB-Fc 133 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.3-chuỗi nhẹ kháng HER2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.4-scFv-Fc 133 kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSTVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES SGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.5-FAB chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.6-FAB G65S chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.7-FAB R66Q chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGQFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC

SEQ ID NO.8-FAB T68V chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFVISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.9-FAB Q81E chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLEMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.10-FAB N82aS chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.11-FAB R19G/T57A/Y59 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLGLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYARAADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.12-FAB T57 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYARYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.13-FAB T57E chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYERYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
SEQ ID NO.14-scFv(G65S)-Fc 133 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSTVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES SGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.15-scFv(N82aS)-Fc 133 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSTVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKRGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES SGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.16-FAB(G65S)-Fc 133 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.17-FAB(N82aS)-Fc 133 chuỗi nặng kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.18-OKT3 vùng thay đổi chuỗi nặng	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO.19-OKT3 vùng thay đổi chuỗi nhẹ	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWS SNPFTFGSGTKLEIN
SEQ ID NO.20-Herceptin vùng thay đổi chuỗi nặng	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.21-Herceptin vùng thay đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYT TPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.22-Vùng khung thay đổi chuỗi nặng của người IGHV3-23*04	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISG~~SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAK
SEQ ID NO.23-Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ của người IGKV1-39*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
SEQ ID NO.24-Vùng khung thay đổi chuỗi nhẹ của người IGKV3-20*01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS P
SEQ ID NO.25-OKT3 thể khảm chuỗi nặng IgG1	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.26-OKT3 thể khảm chuỗi nhẹ kappa của người	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWS SNPFTFGSGTKLEINRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.27-OKT3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTIHWVRQAPGKGL

chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH	EWVAYINPSRGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.28-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTIHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.29-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.30-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTIHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTRYADSVKGRFTISTDTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.31-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTRYADSVKGRFTISTDTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.32-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN

	GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.33-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.34-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTNYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.35-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.36-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKSRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.37-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKSRATLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.38-OKT3 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

	TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.39-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLI YDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.40-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLI YDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.41-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLI YDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP PTFGQGTKVEiKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.42-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL3	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKLLI YDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.43-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL4	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRW IYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.44-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL5	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKLLI YDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.45-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL6	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRW IYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.46-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKLLI YDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP FTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.47-OKT3 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL8	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRW IYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.48-OKT3 vùng VH8 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO.49-OKT3 vùng VH11 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.50-OKT3 vùng VL4 nhân tạo	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRW IYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.51-OKT3 vùng VL8 nhân tạo	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGKAPKRW IYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.52-protein dung hợp chứa mảnh scFv OKT3 của chuột nhắt-Fc IgG1 của người	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWS SNPFTFGSGTKLEINGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.53-protein dung hợp chứa mảnh scFv OKT3 VH5-VL3 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWVGYINPSRGYTRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPG KAPKLLIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.54-protein dung hợp chứa mảnh scFv OKT3 VH6-VL4 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGK APKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.55-protein dung hợp chứa mảnh scFv OKT3 VH6-VL5 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTRYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGK APKLLIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQ WSSNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.56-protein dung hợp chứa mảnh scFv OKT3 VH8-VL4 nhân	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

tạo-Fc IgG1 của người	GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGK APKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIKggggtdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckv snkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyk ttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
SEQ ID NO.57-protein dung hợp chứa mảnh scFv OKT3 VH8-VL8 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGK APKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIKggggtdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckv snkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyk ttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
SEQ ID NO.58-mảnh scFv OKT3 VH8-VL4 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGK APKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.59-mảnh scFv OKT3 VH8-VL8 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGK APKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.60-Vùng VH SP34 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKT EDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO.61-Vùng VL SP34 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSS~TGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO.62-SP34 thể khảm chuỗi nặng IgG1	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKT EDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.63-Chuỗi nhẹ SP34 thể khảm (vùng lambda V của chuột nhắt-vùng hằng định lambda của người)	QAVVTQESA~LTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.64-SP34 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.65-SP34 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.66-SP34 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.67-SP34 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.68-SP34 chuỗi nặng nhân tạo chứa vùng VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.69-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL1	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCQL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.70-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL2	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.71-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL3	EAVVTQS~ATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCQL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

	NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.72-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL4	EAVVTQS~ATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.73-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL5	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.74-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL6	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA PRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.75-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL7	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA PRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.76-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL8	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSGSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.77-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL9	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSGSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.78-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo with VL10 domain	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.79-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL11	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSGSGTEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.80-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL12	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.81-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL13	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRASTGAVTTSNYANWVQEKPGQ AFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCA LWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.82-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL14	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRLLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS

	KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.83-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL15	EAVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQ AFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCA LWYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.84-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL16	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.85-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL17	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRASTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.86-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL18	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYFCAL WYSNLWVFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.87-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL19	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYYCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.88-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL20	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGTEATLTISSLQSEDFAVYYCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.89-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL21	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.90-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL22	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCAL WYSNLWVFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.91-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH2-VL21 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.92-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH3-VL23 nhân tạo- Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ

fusion	EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.93-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH4-VL23 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.94-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH5-VL23 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.95-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH1-VL27 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSAAANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.96-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH1-VL28 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGAAARAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.97-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH1-VL29 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKAAAGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA

	VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.98-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH1-VL30 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWAANLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.99-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH1-VL31 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSALWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.100-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 VH5-VL32 nhân tạo-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.101-SP34 vùng VH1 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.102-SP34 vùng VH2 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.103-SP34 vùng VH3 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.104-SP34 vùng VH5 nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.105-SP34 vùng VL21 nhân tạo	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCAL WYSNLWVFGQGTKLEIK
SEQ ID NO.106-SP34 vùng VL32 nhân tạo	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCAL

	FYSNLWVFGQGTKLEIK
SEQ ID NO.107-Kháng thể 4D5-mảnh scFv nhân tạo kháng HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.108-Kháng thể 4D5-mảnh FAB chuỗi nặng (VH-VH1) nhân tạo kháng HER2 chứa gốc thay thế VH:G65S	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.109-Kháng thể 4D5-mảnh scFv nhân tạo kháng HER2 chứa gốc thay thế VH:G65S	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.110-Kháng thể 4D5-mảnh FAB chuỗi nặng (VH-VH1) nhân tạo kháng HER2 chứa gốc thay thế VH:N82aS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.111-Kháng thể 4D5-mảnh scFv nhân tạo kháng HER2 chứa gốc thay thế VH:N82aS	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.112-OKT10 vùng VH của chuột nhắt	QVELVESGGSLKLSCAASGFDFSRSWMNWVRQAPGKGLEWIGEIN PDSSTINYTTSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMTKVRSEDTALYYCARY GNWFPYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.113-OKT10 vùng VL của chuột nhắt	DILMTQSQKIMPTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPK ALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYD SYPLTFGAGTKLDLKR
SEQ ID NO.114-HB-7 vùng VH của chuột nhắt	KVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTA IYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.115-HB-7 vùng VL của chuột nhắt	DIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLI SGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTP TFGGGTKLEIK
SEQ ID NO.116-Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất vùng VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.117-Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất vùng VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYWST PTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO.118-Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất chuỗi nặng	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

	VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.119-Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất chuỗi nhẹ	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEDIYNRLAWYQQKPGKAPKLL ISGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYWST PTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.120-Kháng thể HB-7 thể khảm chuỗi nặng IgG1	KVQLQESGPSLVQPSQRLSITCTVSGFSLISYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTA IYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.121-Kháng thể HB-7 thể khảm chuỗi nhẹ kappa của người	DIELTQSPSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNAPRLLI SGATSLETGVPSRFSGSGSGKDYTLSITSLQTEDVATYYCQQYWSTP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.122-9G7 vùng VH của chuột nhắt	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGLSLSTSGKGVGWIRQPSGKGLE WLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTA TYYCARIELGRSYVMDYWGQGTTVTVSS~
SEQ ID NO.123-9G7 vùng VL của chuột nhắt	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSISCKASQDVITSVAWFQQKPGQSPKL LIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYT IPLTFGAGTKLELK
SEQ ID NO.124-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất chuỗi nặng	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGLSLSTSGKGVGWIRQPPGKAL EWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVD TATYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~
SEQ ID NO.125-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất prototýp thứ nhất chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVITSVAWFQQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYTIP LTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.126-Kháng thể 9G7 thể khảm chuỗi nặng IgG1	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGLSLSTSGKGVGWIRQPSGKGLE WLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTISKDTSSNQVFLKIASVDTADTA TYYCARIELGRSYVMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.127-Kháng thể 9G7 thể khảm chuỗi nhẹ kappa của người	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSISCKASQDVITSVAWFQQKPGQSPKL LIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYT IPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY

	EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.128-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất chuỗi nhẹ (prototýp chuỗi nhẹ chứa gốc thay thế F36Y)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVITSVAWYQQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYTIP LTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.129-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất vùng VH	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGLSLSTSGKGVGWIRQPPGKAL EWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVD TATYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.130-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất vùng VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDVITSVAWFQQKPGKAPKL LIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYTIP LTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO.131-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất chuỗi nặng	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGLSLSTSGKGVGWIRQAPGKG LEWLAHIW~WDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAE DTAVYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.132-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVITSVAWFQQKPGKAPKLL IYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTIP LTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.133-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất vùng VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGLSLSTSGKGVGWIRQAPGKG LEWLAHIW~WDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAE DTAVYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.134-Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất vùng VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVITSVAWFQQKPGKAPKLL IYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTIP LTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.135-Vùng VH dòng 767 của người	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGRTGYFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.136-Vùng VL dòng 767 của người	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGTNYVYWYQQLPGTAPKL LIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWD DSRSGVYAFGTGTKVTVL
SEQ ID NO.137-Chuỗi nặng 767 của người	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGRTGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.138-Chuỗi nhẹ 767 của người	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSTSNIGTNYVYWYQQLPGTAPKL LIYRNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWD DSRSGVYAFGTGTKVTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.139-Vùng VH của kháng thể của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPSGKGL EWLAHIWWDDDKYYNTALKSGLTISKDTSKNQVFLKIASVDTTDT ATYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.140-Vùng VL của kháng thể của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	QIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTINRVEAEDAATYYCQQWSS NPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO.141-Vùng VH của kháng thể nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKAL EWIAHIWWDDDKYYNTALKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVD TATYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.142-Vùng VL của kháng thể nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRPWI YATSNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNP WTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.143-rituximab vùng VH của chuột nhắt	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRG LEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA
SEQ ID NO.144-rituximab vùng VL của chuột nhắt	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMETTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWT SNPPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO.145-cetuximab vùng VH của chuột nhắt	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAI YYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO.146-cetuximab vùng VL của chuột nhắt	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTT FGAGTKLELK
SEQ ID NO.147-BTA CH3 NO: 1 BTA 11 ban đầu	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYYTTPPVLDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~ ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~

	~~
SEQ ID NO.151-BTB CH3 NO: 2 BTB 401R 11	GQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTDPPLLESRGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK~~~~~~~~~~~~~~~

	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPAVYTLPPSRDELTKNQ VKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFSLVS WLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.162-BEAT HER2/CD3-2 kháng thể scFv chuỗi nặng (sợi CD3 epsilon-OKT3 nhân tạo chứa gốc thay thế N82aS)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKGRFTLSTDKSKNTAYLQMSSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGASDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYVAWYQQKPGK APKRWIYDTSKLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQ QWSSNPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKTKGQPREPEVATFPPSREEMTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVE WESSGQPENNYNTDPPLLESDGSFALSSRLRVDKSRWQQGNIFSCS VMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.163-BEAT HER2/CD3-3 kháng thể FAB chuỗi nặng(sợi CD3 epsilon-OKT3 nhân tạo chứa gốc thay thế G65S)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKSRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ FKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVK LVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWL NVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.164-BEAT HER2/CD3-3 kháng thể scFv chuỗi nặng (sợi HER2 chứa liên kết disulfua bổ sung)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGCGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.165-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) FAB chuỗi nặng(sợi CD3 epsilon-SP34 nhân tạo VH từ WO2008/119565)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPAVYTLPPSRD ELTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.166-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) FAB chuỗi nhẹ(sợi CD3 epsilon-SP34 nhân tạo VL từ WO2008/119565)	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.167-Kháng thể BEAT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDT

HER2/CD3(SP34) scFv chuỗi nặng (sợi HER2 chứa gốc thay thế N82aS)	AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHY TTPPTFGQGTKVEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK TKGQPREPEVATFPPSREEMTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESS GQPENNYNTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNIFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.168-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) FAB chuỗi nặng(sợi CD3 epsilon-SP34 nhân tạo VH1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPAVYTLPPSRDE LTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGS FSLVSWLNVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.169-BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.170-BEAT CD38-767/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-dòng 767 của người)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.171-BEAT CD38-767/CD3 kháng thể scFv chuỗi nặng(sợi CD3 epsilon-OKT3 nhân tạo chứa gốc thay thế G65S)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGGTDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVT GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.172-BEAT OX40/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi OX40 chứa vùng VH nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKAL EWIAHIWWDDDKYYNTALKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVD TATYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

	NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.173-BEAT OX40/CD3 kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi OX40 chứa vùng VL nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRPWI YATSNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNP WTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.174-BEAT EGFR/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi EGFR chứa vùng VH Erbitux của chuột nhắt)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAI YYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPAVYTLPPSRDELTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYYTTPPVLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.175-BEAT EGFR/CD3 kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi EGFR chứa vùng VL Erbitux của chuột nhắt)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTT FGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.176-BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34)kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLE WLGVIWRGGSTDYNAAFMSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCAKTLITTGYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.177-BEST CD38-HB7 tương thích nhất/CD3(SP34) kháng thể scFv chuỗi nặng (sợi CD3-SP34 nhân tạo vùng VH/VL từ WO2008/119565)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGGTDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVT GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.178-BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34)kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất VH)	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGLSLSTSGKGVGWIRQPPGKAL EWLAHIWWDDDKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVD TATYYCARIELGRSYVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQ VKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVS WLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.179-Kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) scFv chuỗi nặng (sợi CD3-SP34 nhân tạo VH5/VL32)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDXATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.180-BEAT CD20/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRG LEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTK NQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.181-BEAT CD20/CD3 kháng thể FAB chuỗi nhẹ	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMETTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWT SNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.182-SP34 nhân tạo VH domain từ WO2008/119565	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRG LEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA
SEQ ID NO.183-SP34 nhân tạo vùng VL từ WO2008/119565	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRG LEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA
SEQ ID NO.184-Vùng ngoại bào của CD3 gama của người	QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTE DKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELN AATIS
SEQ ID NO.185-Vùng ngoại bào của CD3 epsilon của người	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGD EDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLR ARVCENCMEMD
SEQ ID NO.186-26-gốc liên kết peptit	GSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGS
SEQ ID NO.187-Protein dung hợp chứa vùng Fc và CD3 gama-CD3 epsion của người	QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTE DKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMGSADDAK KDAAKKDDAKKDDAKKDGSQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVIL TCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSG YYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVGGGGTDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.188-CD3 epsilon của người trình tự axit amin 1-26	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVIL
SEQ ID NO.189-CD3 epsilon của khỉ đuôi dài trình tự axit amin 1-26	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVIL

SEQ ID NO.190-protein dung hợp chứa CD3 epsilon của người 1-26 Fc	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILGGGGTDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.191-protein dung hợp chứa CD3 epsilon của khỉ đuôi dài 1-26 Fc	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILGGGGTDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.192-Vùng ngoại bào của CD38 của người được dung hợp với trình tự đánh dấu polyhistidin-trình tự axit amin	VPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVW DAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAH QFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRK DCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFG SVEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNI QFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEIHHHHHH
SEQ ID NO.193-Vùng ngoại bào của CD38 của khỉ đuôi dài được dung hợp với trình tự đánh dấu polyhistidin-trình tự axit amin	VPRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCVKYTEVHPEMRHVDCQSVW DAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLVKLGTQTVPCNKTLLWSRIKDLA HQFTQVQRDMFTLEDMLLGYLADDLTWCGEFNTFEINYQSCPDWR KDCSNNPVSVFWKTVSRRFAETACGVVHVMLNGSRSKIFDKNSTF GSVEVHNLQPEKVQALEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKR NIRFFCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCLSGIHHHHHH
SEQ ID NO.194-OKT3 CDR H1 của chuội kháng CD3 epsilon của người	GYTFTRYT
SEQ ID NO.195-OKT3 CDR H2 của chuội kháng CD3 epsilon của người	INPSRGYT
SEQ ID NO.196-OKT3 CDR H3 của chuội kháng CD3 epsilon của người	ARYYDDHYCLDY
SEQ ID NO.197-OKT3 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	SSVSY
SEQ ID NO.198-OKT3 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	DTS
SEQ ID NO.199-OKT3 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	QQWSSNPPT
SEQ ID NO.200-SP34 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	GFTFNTYA
SEQ ID NO.201-SP34 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO.202-SP34 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của	VRHGNFGNSYVSWFAY

người	
SEQ ID NO.203-SP34 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	TGAVTTSNY
SEQ ID NO.204-SP34 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	GTN
SEQ ID NO.205-SP34 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người	ALWYSNLWV
SEQ ID NO.206-Herceptin (trastuzumab)CDR H1	GFNIKDTY
SEQ ID NO.207-Herceptin (trastuzumab) CDR H2	IYPTNGYT
SEQ ID NO.208-Herceptin (trastuzumab) CDR H3	SRWGGDGFYAMDY
SEQ ID NO.209-Herceptin (trastuzumab) CDR L1	QDVNTA
SEQ ID NO.210-Herceptin (trastuzumab) CDR L2	SAS
SEQ ID NO.211-Herceptin (trastuzumab) CDR L3	QQHYTTPPT
SEQ ID NO.212-HB-7 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD38 của người	GFSLISYG
SEQ ID NO.213-HB-7 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD38 của người	IWRGGST
SEQ ID NO.214-HB-7 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD38 của người	AKTLITTGYAMDY
SEQ ID NO.215-HB-7 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD38 của người	EDIYNR
SEQ ID NO.216-HB-7 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD38 của người	GAT
SEQ ID NO.217-HB-7 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD38 của người	QQYWSTPT
SEQ ID NO.218-OKT10 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD38 của người	GFDFSRSW
SEQ ID NO.219-OKT10 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD38 của người	INPDSSTI
SEQ ID NO.220-OKT10	ARYGNWFPY

CDR H3 của chuột nhắt kháng CD38 của người	
SEQ ID NO.221-OKT10 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD38 của người	QNVDTN
SEQ ID NO.222-OKT10 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD38 của người	SAS
SEQ ID NO.223-OKT10 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD38 của người	QQYDSYPLTFGAGTK
SEQ ID NO.224-9G7 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD38 của người	GLSLSTSGKG
SEQ ID NO.225-9G7 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD38 của người	IWWDDDK
SEQ ID NO.226-9G7 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD38 của người	ARIELGRSYVMDY
SEQ ID NO.227-9G7 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD38 của người	QDVITS
SEQ ID NO.228-9G7 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD38 của người	SAS
SEQ ID NO.229-9G7 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD38 của người	QQHYTIPLT
SEQ ID NO.230-767 CDR H1 của người kháng CD38 của người	GFTFSSYW
SEQ ID NO.231-767 CDR H2 của người kháng CD38 của người	IKQDGSEK
SEQ ID NO.232-767 CDR H3 của người kháng CD38 của người	AREGRTGYFDY
SEQ ID NO.233-767 CDR L1 của người kháng CD38 của người	TSNIGTNY
SEQ ID NO.234-767 CDR L2 của người kháng CD38 của người	RND
SEQ ID NO.235-767 CDR L3 của người kháng CD38 của người	AAWDDSRSGVYA
SEQ ID NO.236-CDR H1 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	GFSLSTSGMG
SEQ ID NO.237-CDR H2 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	IWWDDDK
SEQ ID NO.238-CDR H3	ARIDWDGFAY

của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	
SEQ ID NO.239-CDR L1 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	SSVSY
SEQ ID NO.240-CDR L2 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	ATS
SEQ ID NO.241-CDR L3 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171	QQWSSNPWT
SEQ ID NO.242-Rituxan (rituximab) CDR H1	GYTFTSYN
SEQ ID NO.243-Rituxan (rituximab) CDR H2	IYPGNGDT
SEQ ID NO.244-Rituxan (rituximab) CDR H3	ARSTYYGGDWYFNV
SEQ ID NO.245-Rituxan (rituximab) CDR L1	ASSSVSY
SEQ ID NO.246-Rituxan (rituximab) CDR L2	ATS
SEQ ID NO.247-Rituxan (rituximab) CDR L3	QQWTSNPPT
SEQ ID NO.248-Erbitux (cetuximab) CDR H1	GFSLTNYG
SEQ ID NO.249-Erbitux (cetuximab) CDR H2	IWSGGNT
SEQ ID NO.250-Erbitux (cetuximab) CDR H3	ARALTYYDYEFAY
SEQ ID NO.251-Erbitux (cetuximab) CDR L1	QSIGTN
SEQ ID NO.252-Erbitux (cetuximab) CDR L2	YAS
SEQ ID NO.253-Erbitux (cetuximab) CDR L3	QQNNNWPTT
SEQ ID NO.254-Vectibix (panitumumab) CDR H1	GGSVSSGDYY
SEQ ID NO.255-Vectibix (panitumumab) CDR H2	IYYSGNT
SEQ ID NO.256-Vectibix (panitumumab) CDR H3	VRDRVTGAFDI
SEQ ID NO.257-Vectibix (panitumumab) CDR L1	QDISNY
SEQ ID NO.258-Vectibix (panitumumab) CDR L2	DAS
SEQ ID NO.259-Vectibix (panitumumab) CDR L3	QHFDHLPLA
SEQ ID NO.260-CDR H1 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031	GVSLPDYG

SEQ ID NO.261-CDR H2 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031	IWGSETT
SEQ ID NO.262-CDR H3 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031	AKHYYYGGSYAMDY
SEQ ID NO.263-CDR L1 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031	QDISKY
SEQ ID NO.264-CDR L2 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031	HTS
SEQ ID NO.265-CDR L3 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031	QQGATLPYT
SEQ ID NO.266-Bsw17 CDR H1	GFTFSSYA
SEQ ID NO.267-Bsw17 CDR H2	ISSGNII
SEQ ID NO.268-Bsw17 CDR H3	TRGRSTYGGFDH
SEQ ID NO.269-Bsw17 CDR L1	SSVTF
SEQ ID NO.270-Bsw17 CDR L2	DTS
SEQ ID NO.271-Bsw17 CDR L3	QHWSGNPLT
SEQ ID NO.272-Omalizumab CDR H1	GYSITSGYS
SEQ ID NO.273-Omalizumab CDR H2	ITYDGST
SEQ ID NO.274-Omalizumab CDR H3	ARGSHYFGHWHFAV
SEQ ID NO.275-Omalizumab CDR L1	QSVDYDGDSY
SEQ ID NO.276-Omalizumab CDR L2	AAS
SEQ ID NO.277-Omalizumab CDR L3	QQSHEDPYT
SEQ ID NO.278-Vùng VH nhân tạo/kháng OX40 ghép cặp tối thiểu	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSTSGMGMSWVRQAPGK GLEWVSAIWWDDDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.279-Vùng VH nhân tạo/kháng OX40 ghép cặp tối đa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTSGMGVGWIRQAPGKG LEWLAHIWWDDDKYYNTALKSGLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAE DTAVYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.280-Vùng VL nhân tạo/kháng OX40 ghép cặp tối thiểu	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYLNWYQQKPGKAPKLLI YATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP WTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.281-Vùng VL nhân tạo/kháng OX40 ghép cặp tối đa domain	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPW IYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO.282-Vùng VH nhân tạo Rituximab/ghép cặp tối thiểu	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGL EWVSAIYPGNGDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.283-Vùng VH nhân tạo Rituximab/ghép cặp tối đa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGL EWIGAIYPGNGDTYYADSVKGRATLSADKSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.284-Vùng VL nhân tạo Rituximab/ghép cặp tối thiểu	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASASSSVSYLNWYQQKPGKAPK LLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTS NPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.285-Vùng VL nhân tạo Rituximab/ghép cặp tối đa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRLSASSSVSYLNWFQQKPGKAPKP WIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTS NPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.286-Vùng VH nhân tạo Erbitux/ghép cặp tối thiểu	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGMSWVRQAPGKGL EWVSAIWSGGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.287-Vùng VH nhân tạo Erbitux/ghép cặp tối đa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGVHWVRQAPGKGL EWLGAIWSGGNTDYNTPFTGRLTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.288-Vùng VL nhân tạo Erbitux/ghép cặp tối thiểu	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNLNWYQQKPGKAPKL LIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNN WPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.289-Vùng VL nhân tạo Erbitux/ghép cặp tối đa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPGKAPKLLI KYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNNWP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.290-Vùng VH Vectibix	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKG LEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAI YYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO.291-Vùng VL Vectibix	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLP LAFGGGTKVEIK
SEQ ID NO.292-Vùng VH nhân tạo Vectibix/ghép cặp tối thiểu	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSVSSGDYYMSWVRQAPGK GLEWVSAIYYSGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.293-Vùng VH nhân tạo Vectibix/ghép cặp tối đa domain	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGSVSSGDYYMSWVRQAPGK GLEWIGAIYYSGNTYYADSVKGRLTISIDTSKNTFYLQMNSLRAED TAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.294-Vùng VL nhân tạo Vectibix/ghép cặp tối thiểu	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFDHL PLAFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.295-Vùng VL nhân tạo Vectibix/ghép cặp tối đa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLP LAFGGGTKVEIK
SEQ ID NO.296-Vùng VH kháng CD19 của người từ WO2010/095031	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGVSLPDYGVSWVRQAPGKG LEWVAVIWGSETTYYNSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.297-Vùng VL kháng CD19 của người từ WO2010/095031	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISKYLNWYQQKPGKAIKLL IYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGATLP YTFGPGTKVDIK
SEQ ID NO.298-Vùng VH Omalizumab	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGL EWVASITYDGSTNYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTA VYYCARGSHYFGHWHFAVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.299-Vùng VL Omalizumab	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPG KAPKLLIYAASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSHEDPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.300-Omalizumab/Vùng VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGL EWVASITYDGSTNYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTA

ghép cặp tối đa ổn định	VYYCARGSHYFGHWHFAVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.301-Omalizumab/Vùng VH ghép cặp tối thiểu ổn định	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYSMSWVRQAPGKGLEWVSAITYDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.302-Omalizumab/Vùng VL ghép cặp tối đa ổn định	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.303-Omalizumab/vùng VL ghép cặp tối thiểu ổn định	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHEDPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.304-Bsw17 vùng VH của chuột nhắt	EVQLLESGGGFVKPGGSLKLSCVVSGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISSGNIIYYPDNVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO.305-Bsw17 vùng VL của chuột nhắt	ELVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVTFIHWYRQKSGTSPKGWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQHWSGNPLTFGTGTKLELK
SEQ ID NO.306-Bsw17/Vùng VH ghép cặp tối thiểu nhân tạo	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSGNIIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.307-Bsw17/Vùng VH ghép cặp tối đa nhân tạo	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVSGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASISSGNIIYYPDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO.308-Bsw17/Vùng VL ghép cặp tối thiểu nhân tạo	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVTFLNWYQQKPGKAPKLLIYDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHWSGNPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.309-Bsw17/Vùng VL ghép cặp tối đa nhân tạo	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTFLNWYQQKPGKAPWLLIYDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQHWSGNPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO.310-BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB kháng HER2 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKSRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.311-BEAT kháng thể scFv chuỗi nặng SP34-Kappa2(sợi kháng CD3 epsilon-SP34 nhân tạo VH5/VL32 BT11 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQEKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCALFYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPEVATFPPSRDELTKNQVTLVCLVTGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTDPPLLESQGSFALSSRLRVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.312-BEAT CD38-9G7tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB kháng CD38 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQ

	DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREE MTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.313-BEAT CD38-767/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB kháng CD38 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREE MTKNQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDG SFSLVSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.314-BEAT OX40ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB ghép cặp tối đa kháng OX40 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTSGMGVGWIRQAPGKG LEWLAHIWWDDDKYYNTALKSGLTISKDTSKNTVYLQMNSLRAE DTAVYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.315-BEAT OX40ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB ghép cặp tối đa kháng OX40 LC)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPW IYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSN PWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.316-BEAT OX40ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB ghép cặp tối thiểu kháng OX40 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSTSGMGMSWVRQAPGK GLEWVSAIWWDDDKYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.317-BEAT OX40ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB ghép cặp tối thiểu kháng OX40 LC)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYLNWYQQKPGKAPKLLI YATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNP WTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.318-BEAT CD20ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB ghép cặp tối đa kháng CD20 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGL EWIGAIYPGNGDTYYADSVKSRATLSADKSKNTAYLQMNSLRAED TAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTK NQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.319-BEAT	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRLSASSSVSYLNWFQQKPGKAPKP

CD20ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB ghép cặp tối đa kháng CD20 LC)	WIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTS NPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.320-BEAT CD20ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB ghép cặp tối thiểu kháng CD20 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMSWVRQAPGKGL EWVSAIYPGNGDTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARSTYYGGDWYFNVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKN QVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLV SWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.321-BEAT CD20ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB ghép cặp tối thiểu kháng CD20 LC)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASASSSVSYLNWYQQKPGKAPK LLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTS NPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.322-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB cetuximab ghép cặp tối đa kháng EGFR chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGVHWVRQAPGKGL EWLGAIWSGGNTDYNTPFTSRLTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.323-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB cetuximab ghép cặp tối đa kháng EGFR)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPGKAPKLLI KYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNNWP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.324-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB cetuximab ghép cặp tối thiểu kháng EGFR chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTNYGMSWVRQAPGKGL EWVSAIWSGGNTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQ VKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVS WLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.325-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB cetuximab ghép cặp tối thiểu kháng EGFR)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTNLNWYQQKPGKAPKL LIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNN WPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.326-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGSVSSGDYYMSWVRQAPGK GLEWIGAIYYSGNTYYADSVKSRLTISIDTSKNTFYLQMNSLRAEDT AVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS

kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB panitumumab ghép cặp tối đa kháng EGFR chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.327-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB panitumumab ghép cặp tối đa kháng EGFR)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLP LAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.328-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB panitumumab ghép cặp tối thiểu kháng EGFR chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSVSSGDYYMSWVRQAPGK GLEWVSAIYYSGNTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCVRDRVTGAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.329-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB panitumumab ghép cặp tối thiểu kháng EGFR)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFDHL PLAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.330-BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB kháng CD19 chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGVSLPDYGVSWVRQAPGKG LEWVAVIWGSETTYYNSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTK NQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.331-BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB kháng CD19)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISKYLNWYQQKPGKAIKLL IYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGATLP YTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.332-BEAT IgEomali-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối đa kháng IgE chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGL EWVASITYDGSTNYADSVKSRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTA VYYCARGSHYFGHWHFAVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQ VKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVS WLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

SEQ ID NO.333-BEAT IgEomali-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối đa kháng IgE)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPG KAPKLLIYAASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSHEDPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.334-BEAT IgEomali-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối thiểu kháng IgE chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGYSMSWVRQAPGKG LEWVSAITYDGSTYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGSHYFGHWHFAVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKN QVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLV SWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.335-BEAT IgEomali-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối thiểu kháng IgE)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSHEDPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.336-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối đa kháng IgE chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAVSGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVASISSGNIIYYPDNVKSRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRGRSTYGGFDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFK WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVC LVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLNVD KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.337-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối đa kháng IgE)	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTFLNWYQQKPGKAPWLL IYDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMQPEDFATYYCQHWSGN PLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.338-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối thiểu kháng IgE chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISSGNIIYYADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRGRSTYGGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFK WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVC LVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLNVD KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.339-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB omalizumab ghép cặp tối thiểu kháng IgE)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVTFLNWYQQKPGKAPKLLI YDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHWSGNP LTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.340-BEAT OX40/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB kháng OX40 1D4 BT33 LALA)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSGMGVGWIRQPPGKAL EWIAHIWWDDDKYYNTALKTRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVD TATYYCARIDWDGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.341-BEAT CD20/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB rituximab kháng CD20 BT33 LALA)	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRG LEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTK NQVKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSL VSWLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.342-BEAT EGFRcetux/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB cetuximab kháng EGFR BT33 LALA)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAI YYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKL VCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLN VDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.343-BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB panitumumab kháng EGFR BT33 LALA)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKG LEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAI YYCVRDRVTGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFK WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVC LVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLNVD KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.344-BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB panitumumab kháng EGFR)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYFCQHFDHLP LAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.345-BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB omalizumab kháng IgE BT33 LALA)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYSWNWIRQAPGKGL EWVASITYDGSTNYADSVKGRFTISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTA VYYCARGSHYFGHWHFAVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQ VKLVCLVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVS WLNVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

SEQ ID NO.346-BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB omalizumab kháng IgE)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVDYDGDSYMNWYQQKPG KAPKLLIYAASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSHEDPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.347-BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi FAB Bsw17 kháng IgE BT33 LALA)	EVQLLESGGGFVKPGGSLKLSCVVSGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLE WVASISSGNIIYYPDNVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMY YCTRGRSTYGGFDHWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFK WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPAVYTLPPSREEMTKNQVKLVC LVTGFYPSDIAVEWESSGQPENNYYTTPPMLDSDGSFSLVSWLNVD KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG
SEQ ID NO.348-BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi FAB Bsw17 kháng IgE)	ELVMTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVTFIHWYRQKSGTSPKGW IYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISTMEAEDAATYYCQHWSG NPLTFGTGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO.349-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 nhân tạo VH1-VL24-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSAAAVTTSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.350-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 nhân tạo VH1-VL25-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAAATSNYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.351-protein dung hợp chứa mảnh scFv SP34 nhân tạo VH1-VL26-Fc IgG1 của người	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSEIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQ EKPGQAFRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFA VYYCALWYSNLWVFGQGTKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.352-SP34 VH5 CDR H1 nhân tạo kháng CD3 epsilon của	GFTFNTYA

người	
SEQ ID NO.353-SP34 VH5 CDR H2 nhân tạo kháng CD3 epsilon của người	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO.354-SP34 VH5 CDR H3 nhân tạo kháng CD3 epsilon của người	VRHGNFGNSYVSYFAY
SEQ ID NO.355-SP34 VL32 CDR L1 nhân tạo kháng CD3 epsilon của người	TGAVTAANY
SEQ ID NO.356-SP34 VL32 CDR L2 nhân tạo kháng CD3 epsilon của người	GAN
SEQ ID NO.357-SP34 VL32 CDR L3 nhân tạo kháng CD3 epsilon của người	ALFYSNLWV
SEQ ID NO.358-Vùng VH9 nhân tạo của OKT3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTYYADSVKSRFTLSTDKSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO.359-SP34 chuỗi nặng IgG1 nhân tạo chứa vùng VH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSYFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO.360-SP34 chuỗi nhẹ nhân tạo chứa vùng VL32	EIVVTQSPATLSVSPGERATLSCRSSTGAVTAANYANWVQEKPGQA FRGLIGGANKRAPGVPARFSGSLSGDEATLTISSLQSEDFAVYYCAL FYSNLWVFGQGTKLEIKKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó chứa polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, trong đó globulin miễn dịch dị dime này hoặc mảnh kháng thể của nó gắn kết với:

i) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.159 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.47 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.160 và gắn kết với HER2;

ii) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.161 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3 và gắn kết với HER2, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.162 và gắn kết với CD3 epsilon;

iii) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.163 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.47 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.164 và gắn kết với HER2;

iv) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.165 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.166 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.167 và gắn kết với HER2;

v) phức hợp protein CD3 và HER2, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.168 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.89 và gắn kết với CD3 epsilon, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.167 và gắn kết với HER2;

vi) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.169 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.119 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.162 và gắn kết với CD3 epsilon;

vii) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.170 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có

trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.138 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.171 và gắn kết với CD3 epsilon;

viii) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.176 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.119 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.177 và gắn kết với CD3 epsilon;

ix) phức hợp protein CD3 và CD38, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.178 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.128 và gắn kết với CD38, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.179 và gắn kết với CD3 epsilon;

x) phức hợp protein CD3 và OX40, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.172 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.173 và gắn kết với OX40, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.162 và gắn kết với CD3 epsilon;

xi) phức hợp protein CD3 và EGFR, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.174 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.175 và gắn kết với EGFR, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.171 và gắn kết với CD3 epsilon;

xii) phức hợp protein CD3 và CD20, trong đó polypeptit thứ nhất có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.180 và được lắp ráp với chuỗi nhẹ cùng nguồn gốc có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.181 và gắn kết với CD20, và polypeptit thứ hai có trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.177 và gắn kết với CD3 epsilon.

2. Phương pháp *in vitro* sản xuất globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó theo điểm 1, bao gồm các bước sau:

ia) tổng hợp vectơ ADN mã hóa chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất và vectơ ADN mã hóa chuỗi nặng của polypeptit thứ hai, trong đó một hoặc cả hai vectơ ADN này hoặc vectơ ADN thứ ba tùy ý mã hóa chuỗi nhẹ thông thường hoặc chuỗi nhẹ lắp ráp với chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất hoặc polypetit thứ hai; hoặc

ib) tổng hợp một vectơ ADN mã hóa các chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ hai, trong đó vectơ ADN này tùy ý mã hóa chuỗi nhẹ thông thường hoặc chuỗi nhẹ lắp ráp với chuỗi nặng của polypeptit thứ nhất hoặc polypetit thứ hai; và

trong đó các vectơ ADN này thích hợp để biểu hiện tạm thời hoặc ổn định ở tế bào chủ động vật có vú;

ii) chuyển nạp hoặc đồng chuyển nạp các vectơ ADN thu được ở bước (ia) hoặc bước (ib) vào dòng tế bào chủ động vật có vú;

iii) nuôi cấy dòng tế bào đã được chuyển nạp hoặc dòng tế bào đã được chọn lọc ổn định của nó và thu lấy dịch nổi nuôi cấy tế bào;

iv) cho dịch nổi nuôi cấy tế bào tiếp xúc với nhựa sắc ký ái lực chứa protein A; và

v) rửa giải và thu nhận globulin miễn dịch dị dime mong muốn.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó globulin miễn dịch dị dime hoặc mảnh kháng thể của nó trong hợp chất tinh chế thu được ở bước (v) có độ tinh khiết ít nhất bằng 95% như được xác định bằng phương pháp điện di mao quản.

Fig. 1

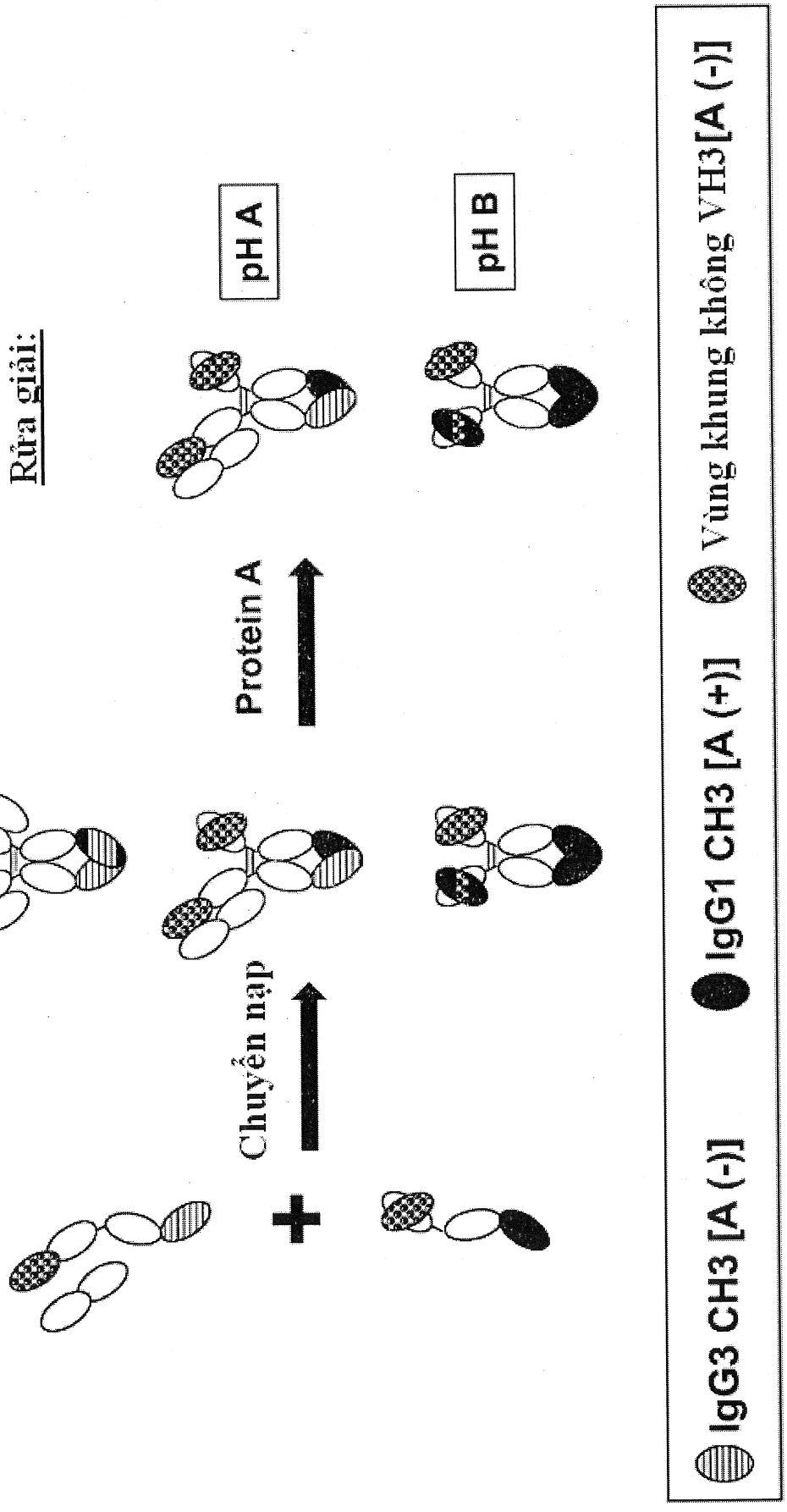

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung không VH3 [A (-)]

Fig.2A

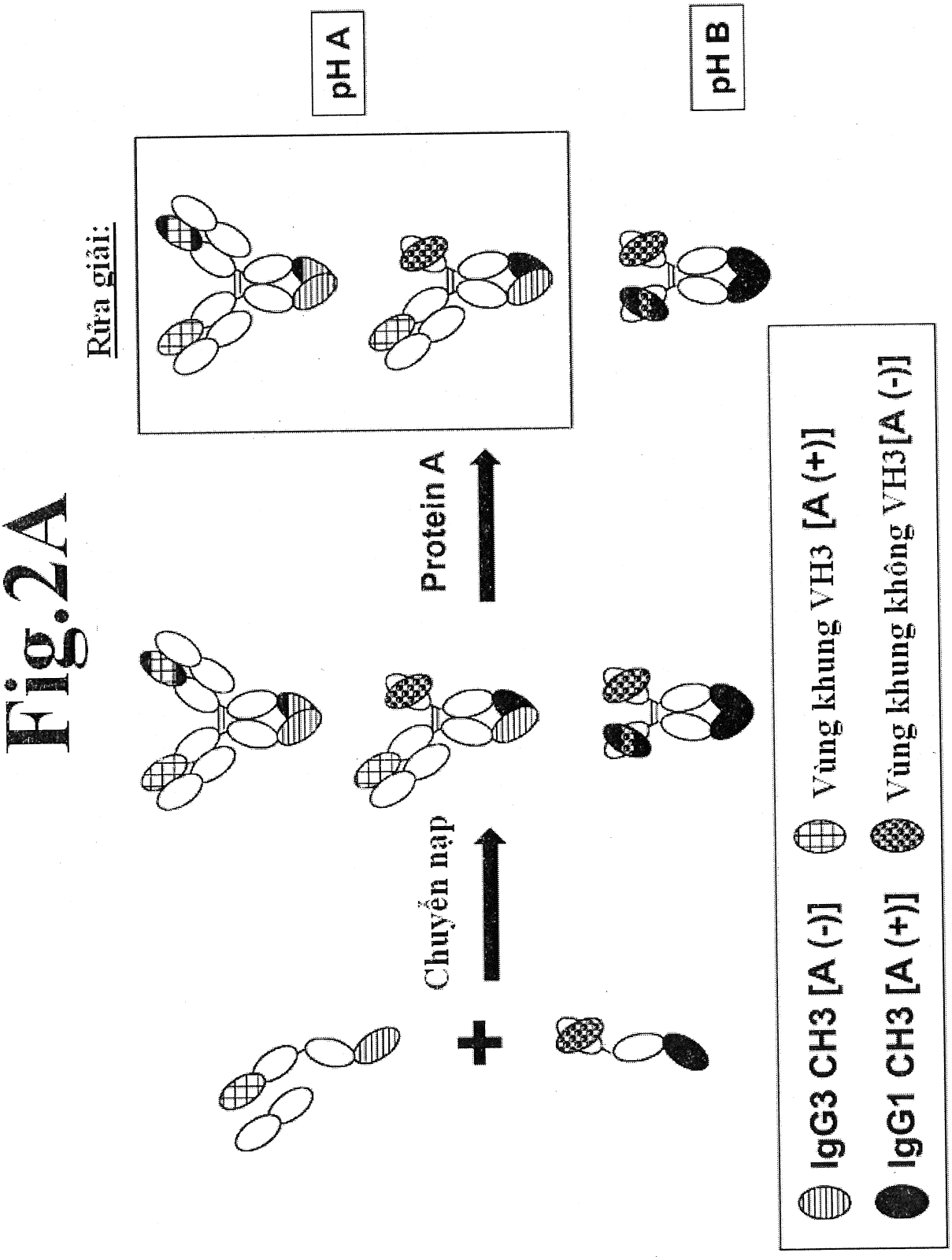

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung không VH3 [A (-)]

Fig.2B

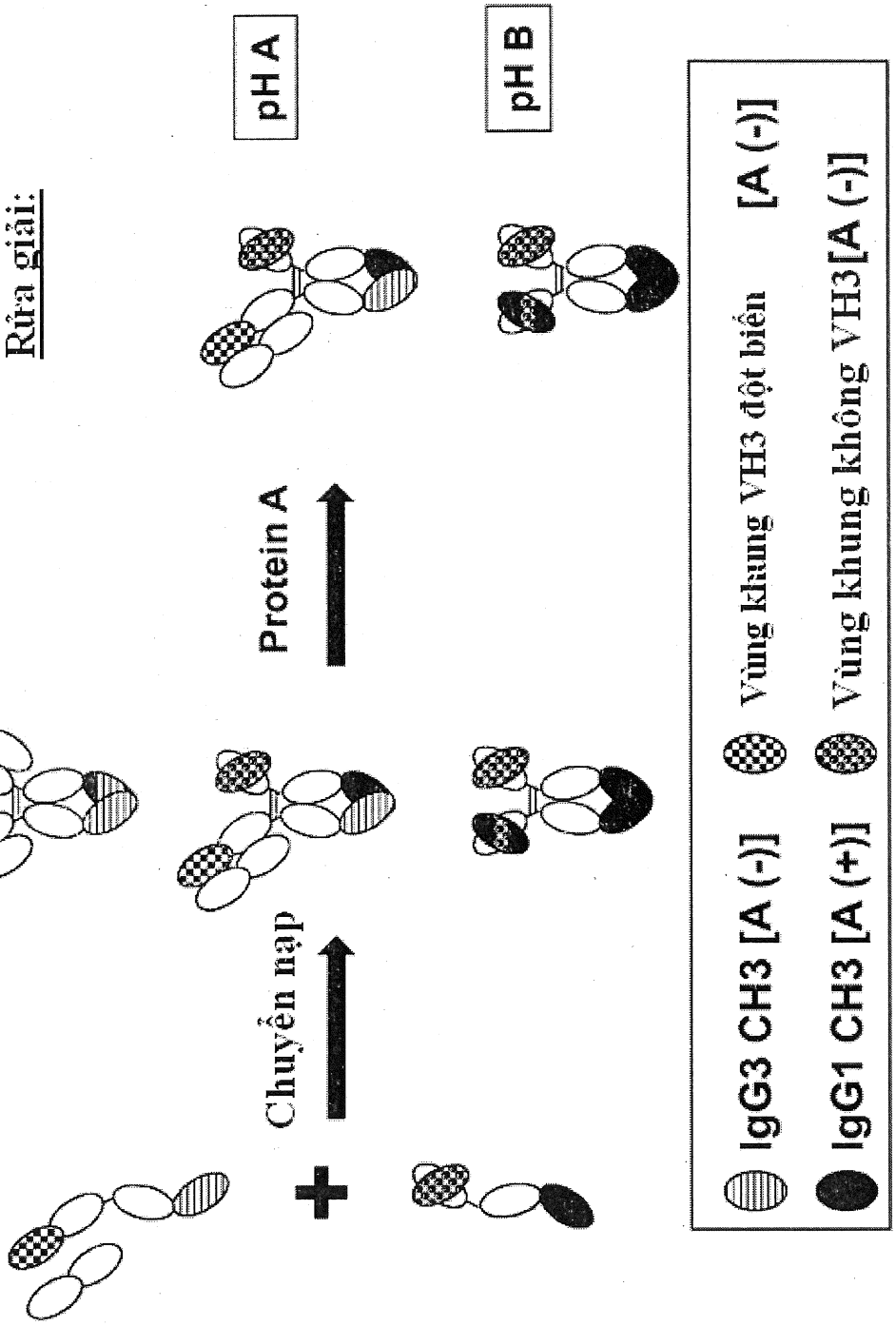

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 đột biến [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung không VH3 [A (-)]

Fig.2C

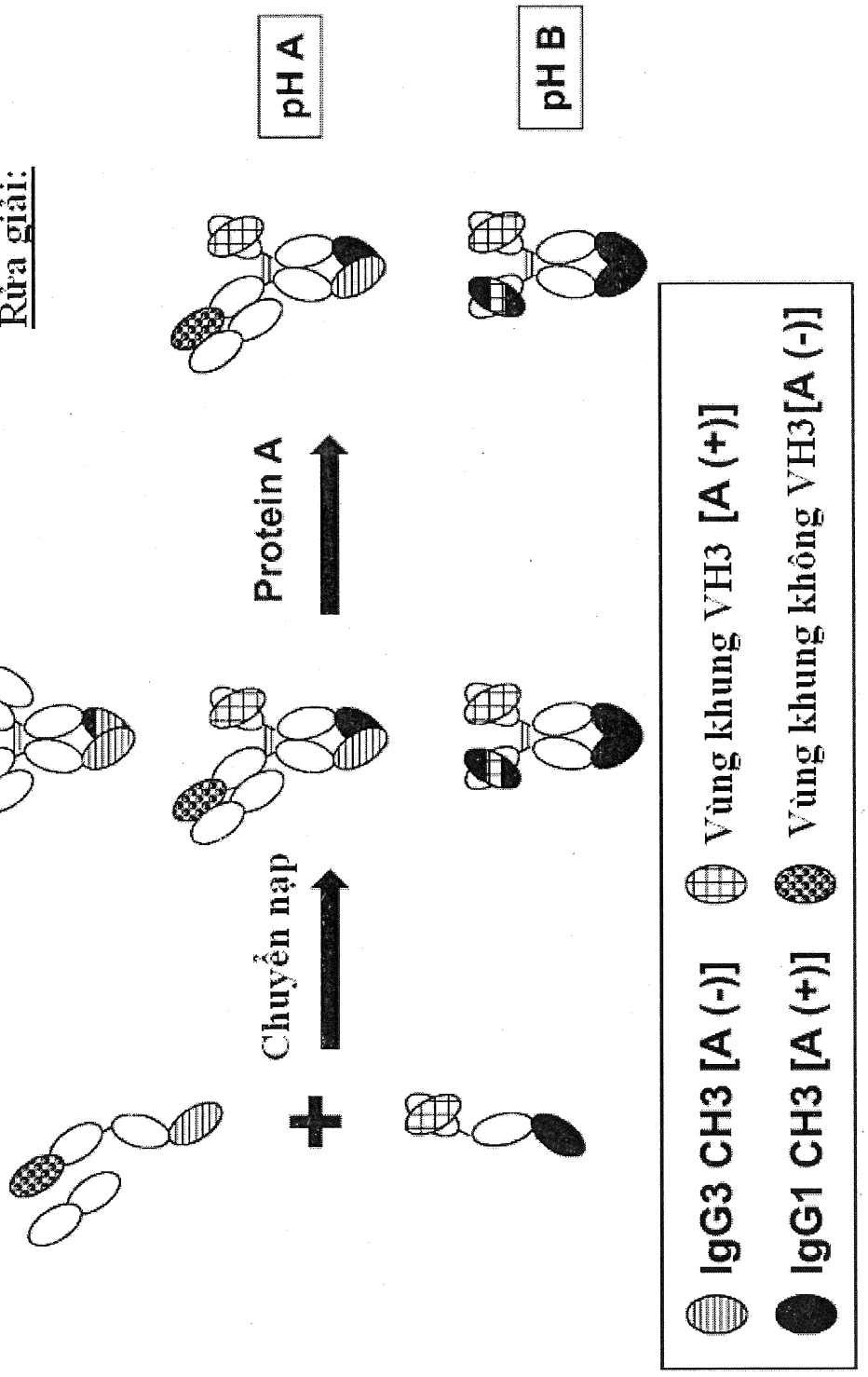

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung không VH3 [A (-)]

Fig.2D

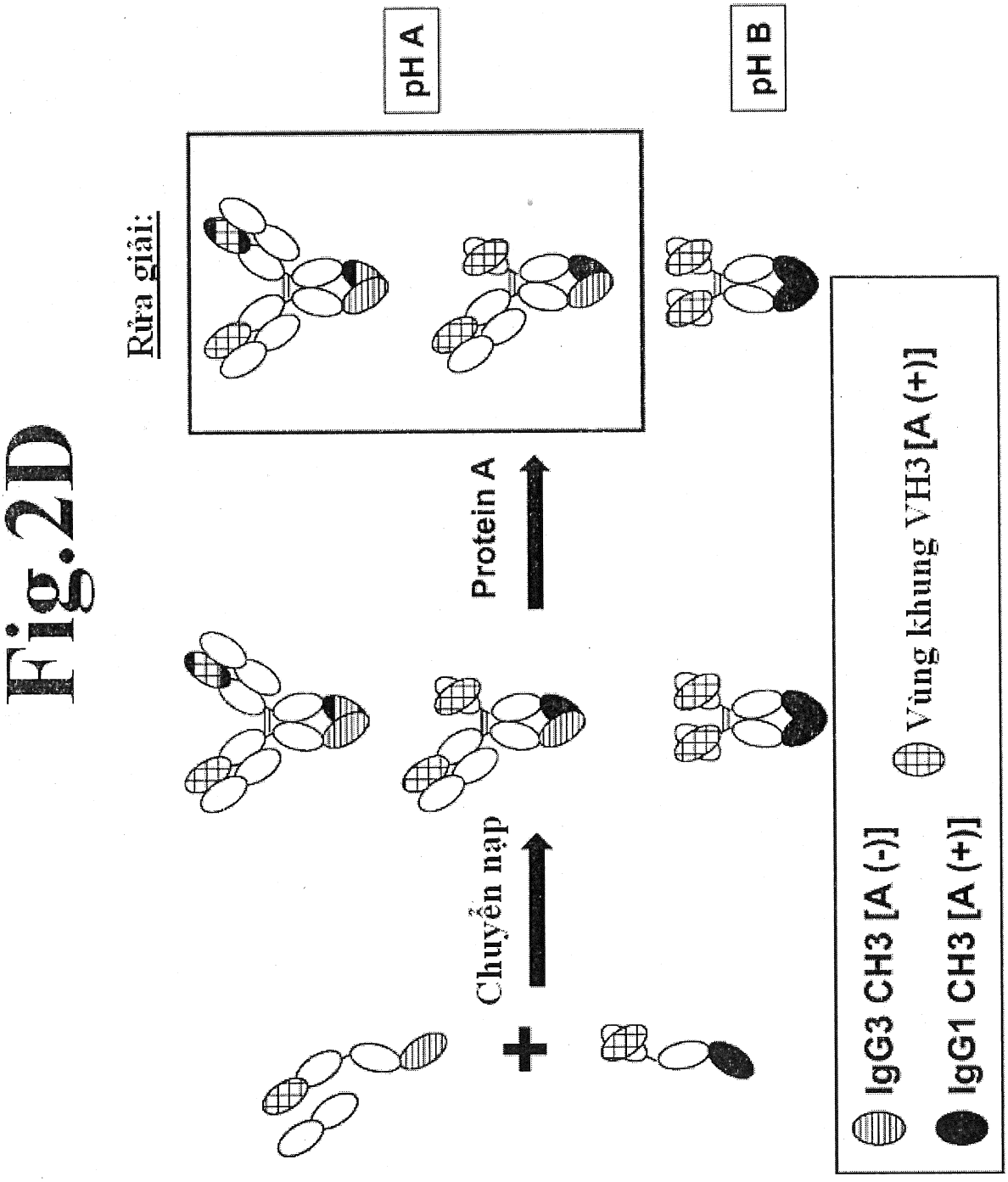

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 [A (+)]

Fig.2E

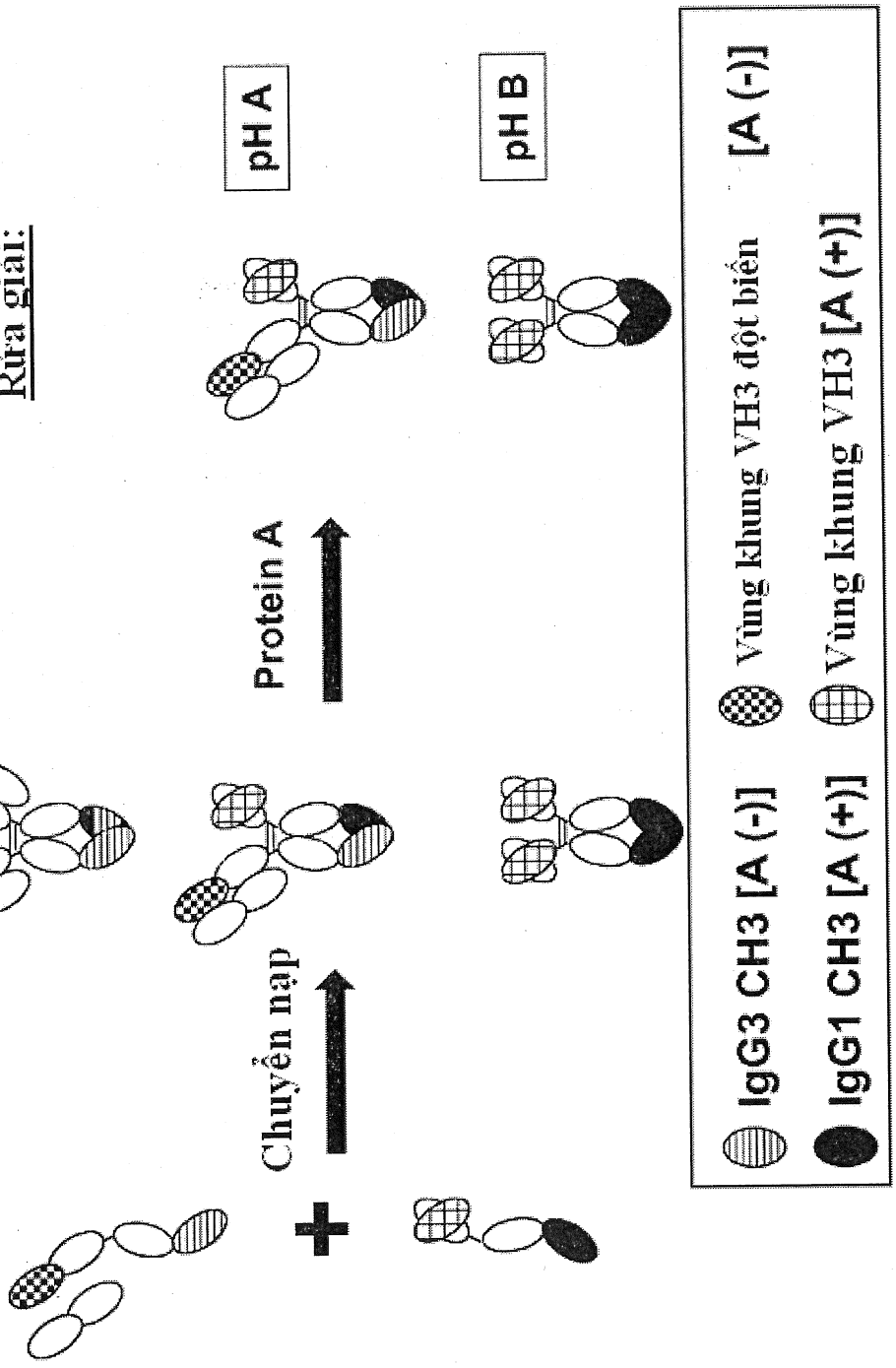

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 đột biến
[A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 [A (+)]

Fig.2F

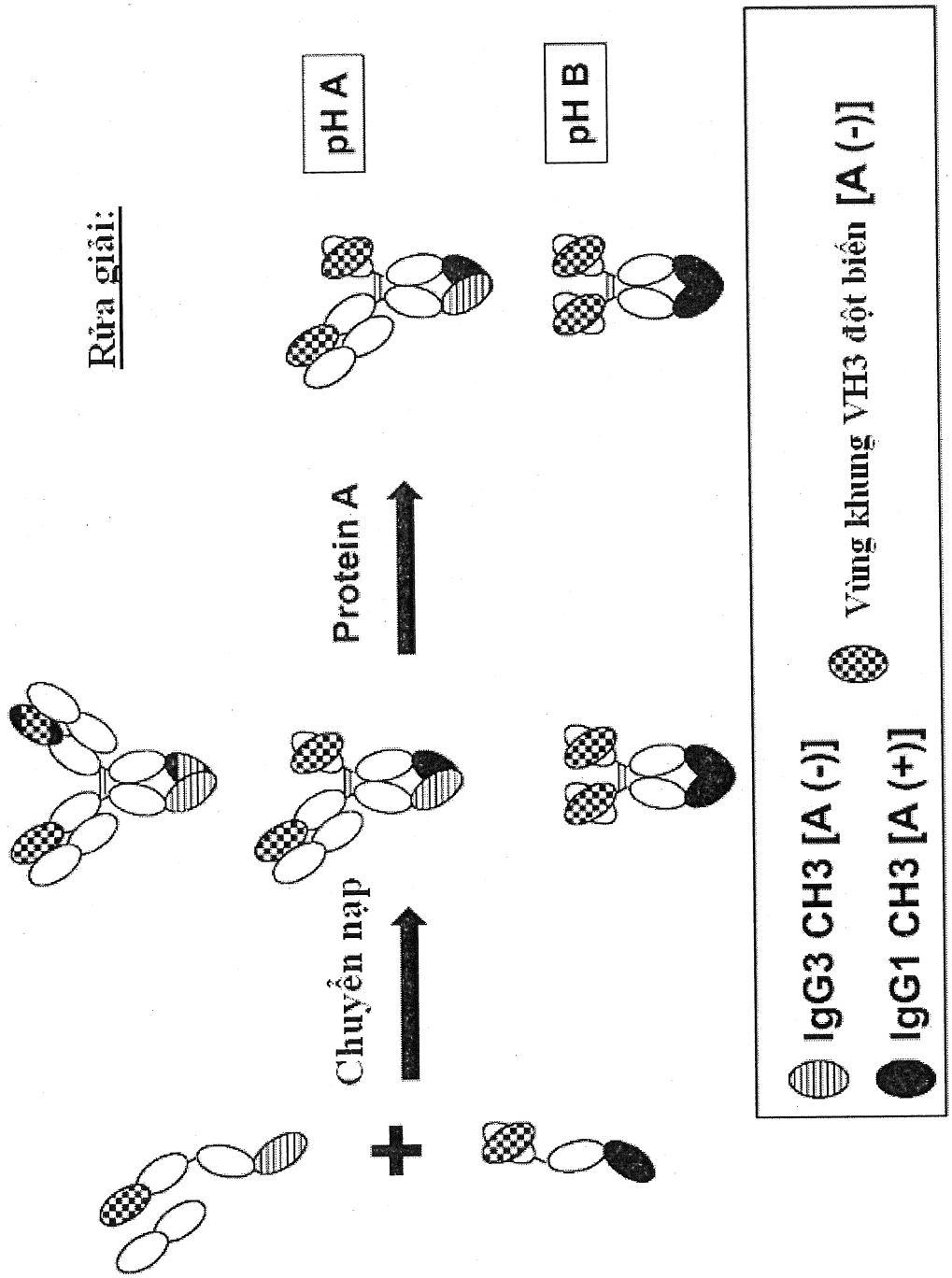

Rửa giải:
pH A
pH B
Protein A
Chuyển nạp
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 đột biến [A (-)]

Fig.3

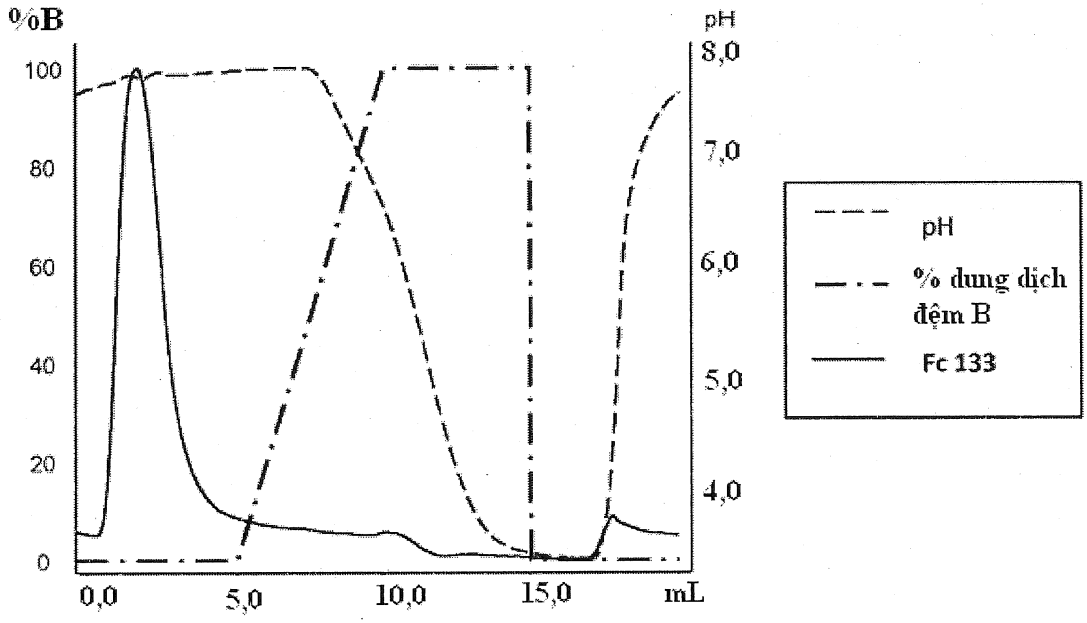

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
Fc 133

Fig.4A

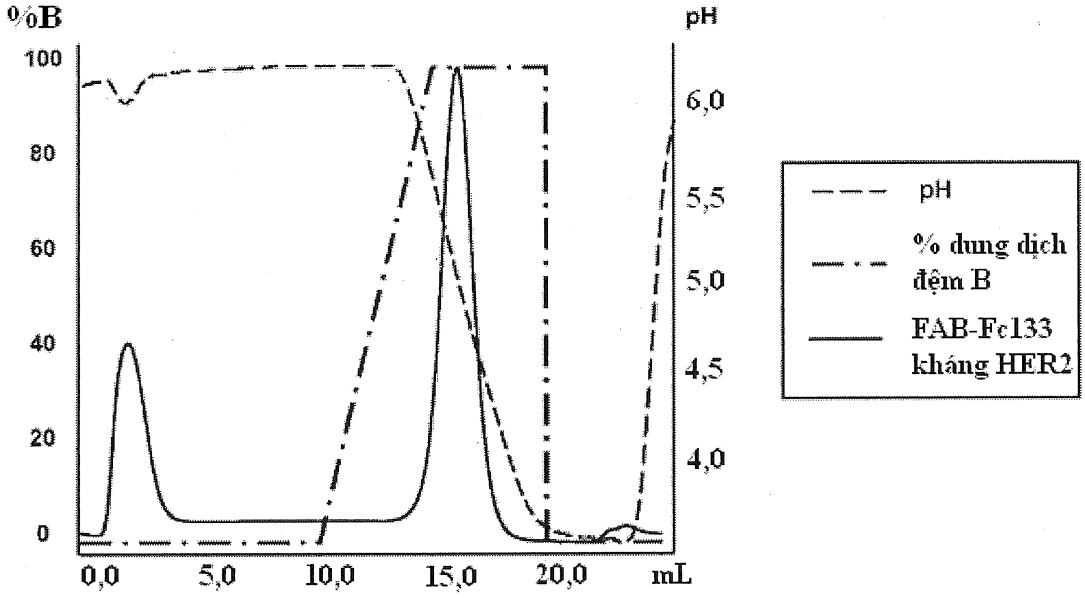

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB-Fc133 kháng HER2

Fig.4B

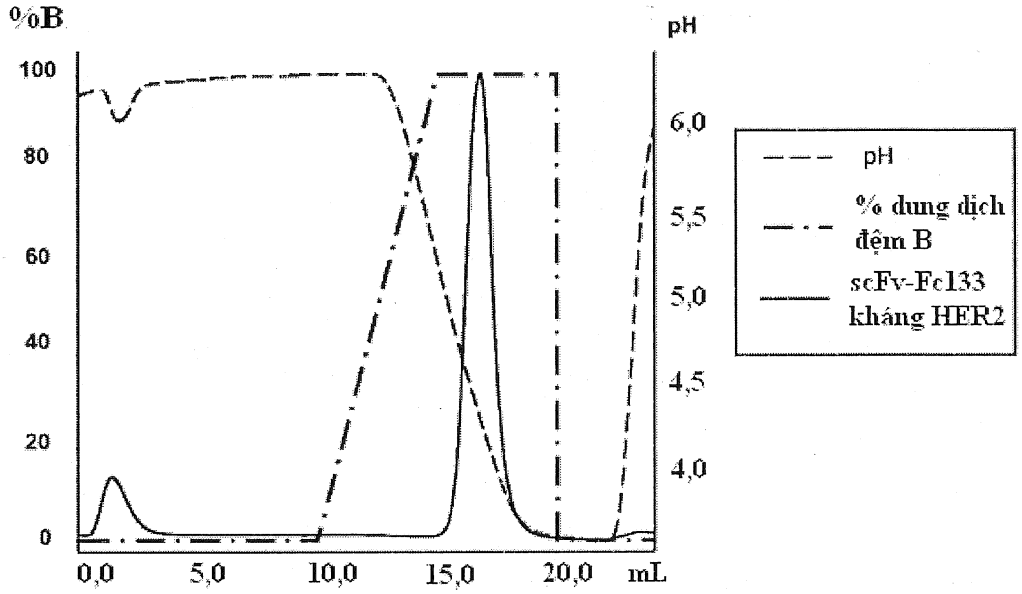

%B
100
80
60
40
20
0
pH
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
scFv-Fc133 kháng HER2

Fig.4C

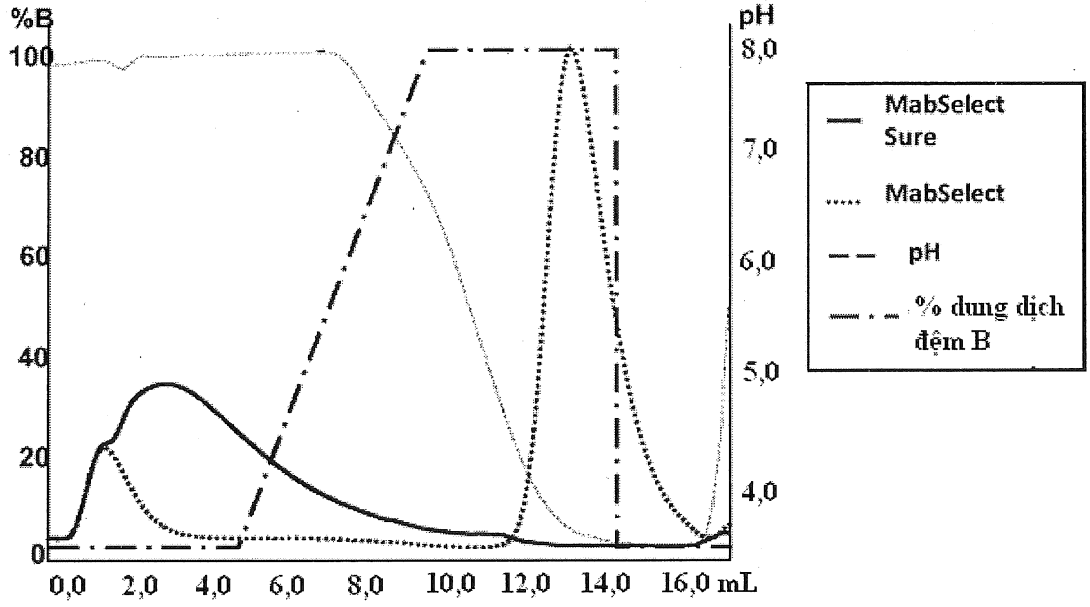

%B
100
80
60
40
20
0
pH
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
0,0
2,0
4,0
6,0
8,0
10,0
12,0
14,0
16,0 mL
MabSelect Sure
MabSelect
pH
% dung dịch đệm B

Fig.5

```
                                        10        20        30        40        50
                                        ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
Hệ thống đánh số thứ tự Kabat           12345678901234567890123456789012345AB6789012345678 90
IGHV1-3 của người                       QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMH..WVRQAPGQRLEWMGW
IGHV2-26 của người                      QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGVSWIRQPPGKALEWLAH
IGHV3-23 của người                      EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS..WVRQAPGKGLEWVSA
IGHV4-28 của người                      QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCAVSGYSISSSNWWG.WIRQPPGKGLEWIGY
IGHV5-51 của người                      EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG..WVRQMPGKGLEWMGI
IGHV6-1 của người                       QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR
IGHV7-4-1 của người                     QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMN..WVRQAPGQGLEWMGW

                                        60        70        80        90
                                        ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
Hệ thống đánh số thứ tự Kabat           12AB3456789012345678901234567890 12ABC3456789012345
IGHV1-3 của người                       INA.GNGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR.
IGHV2-26 của người                      IF..SNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCARI
IGHV3-23 của người                      ISG.SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK.
IGHV4-28 của người                      IY..YSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAVDTAVYYCAR.
IGHV5-51 của người                      IYP.GDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR.
IGHV6-1 của người                       TYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR.
IGHV7-4-1 của người                     INT.NTGNPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAR.
```

Fig.6A

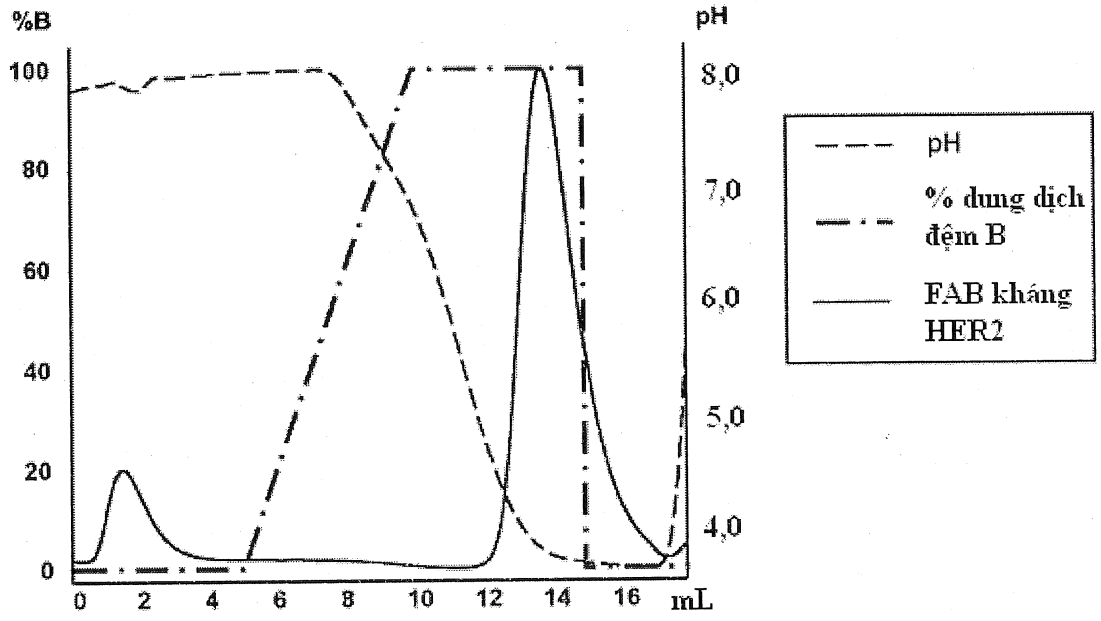

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB kháng HER2

Fig.6B

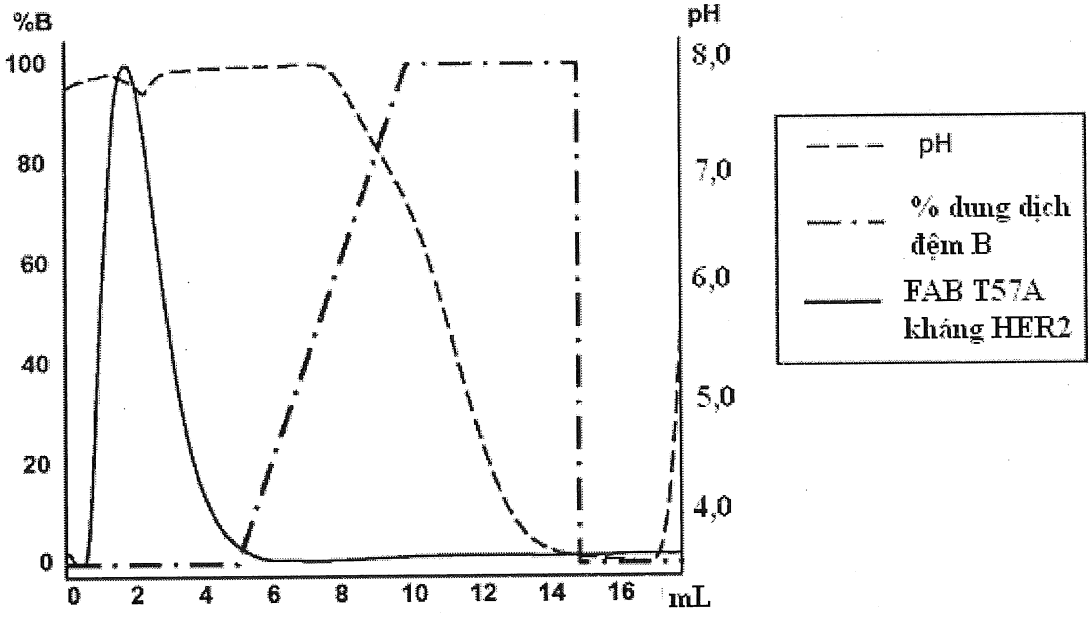

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB T57A kháng HER2

Fig.6C

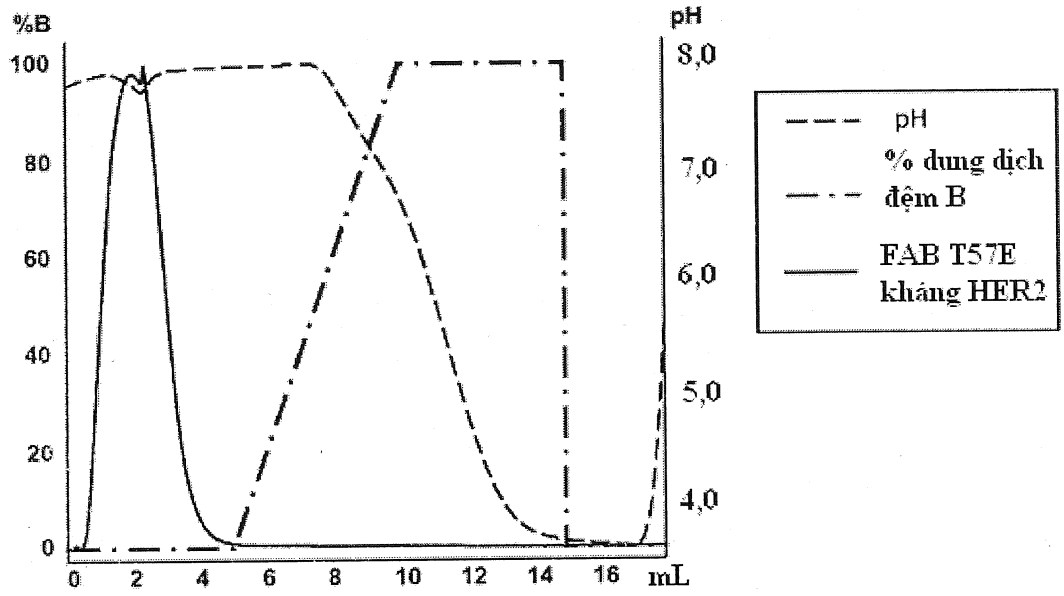

%B
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
mL
pH
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
pH
% dung dịch đệm B
FAB T57E kháng HER2

Fig.6D

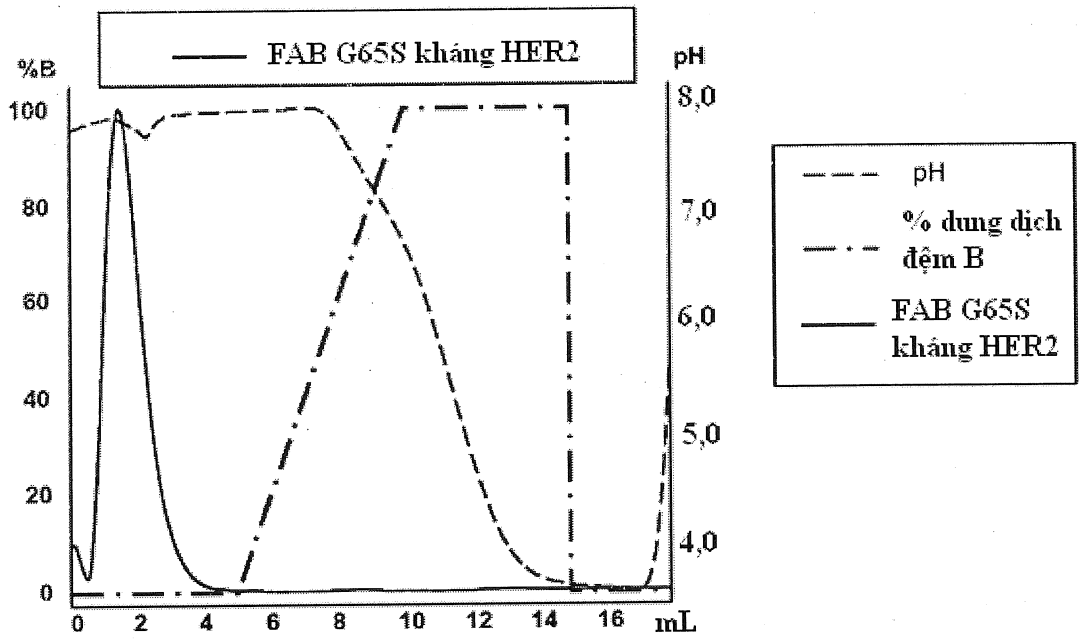

FAB G65S kháng HER2
%B
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
mL
pH
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
pH
% dung dịch đệm B
FAB G65S kháng HER2

Fig.6E

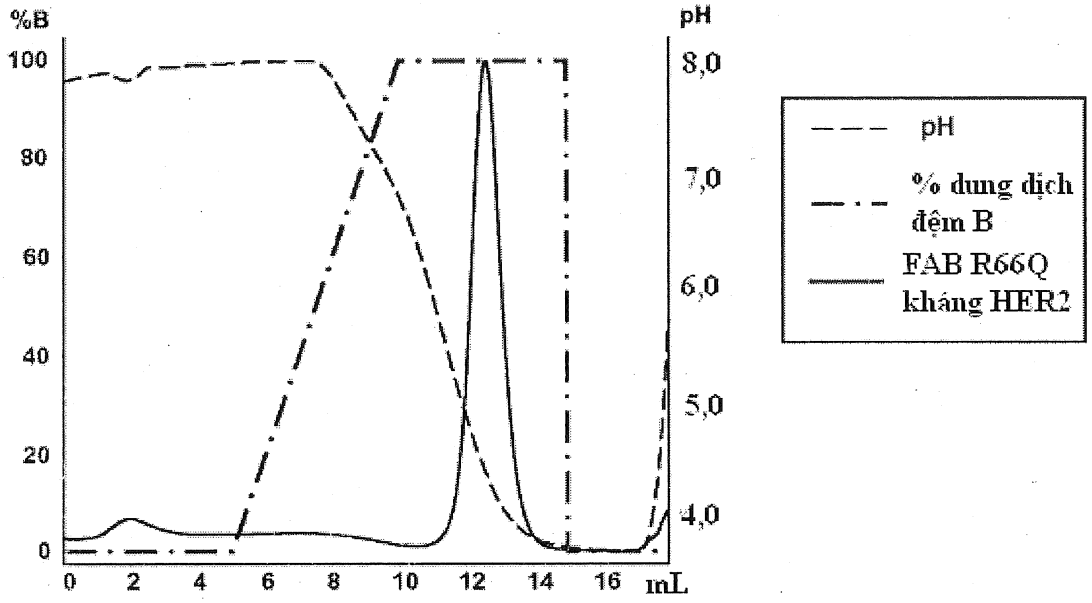

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB R66Q kháng HER2

Fig.6F

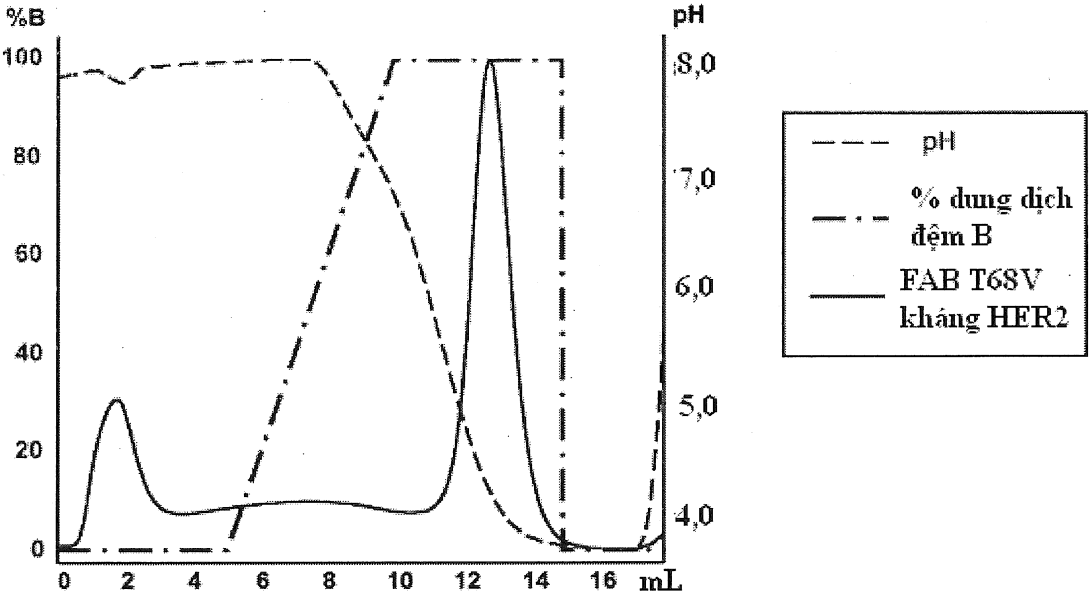

%B
pH
100
80
60
40
20
0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB T68V kháng HER2

Fig.6G

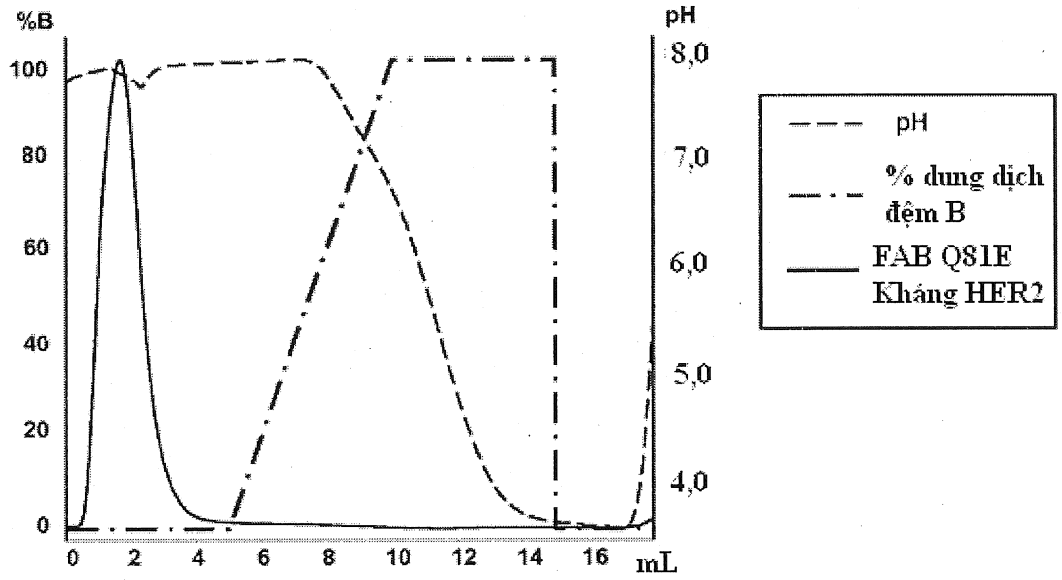

%B
100
80
60
40
20
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 mL
pH
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
pH
% dung dịch đệm B
FAB Q81E Kháng HER2

Fig.6H

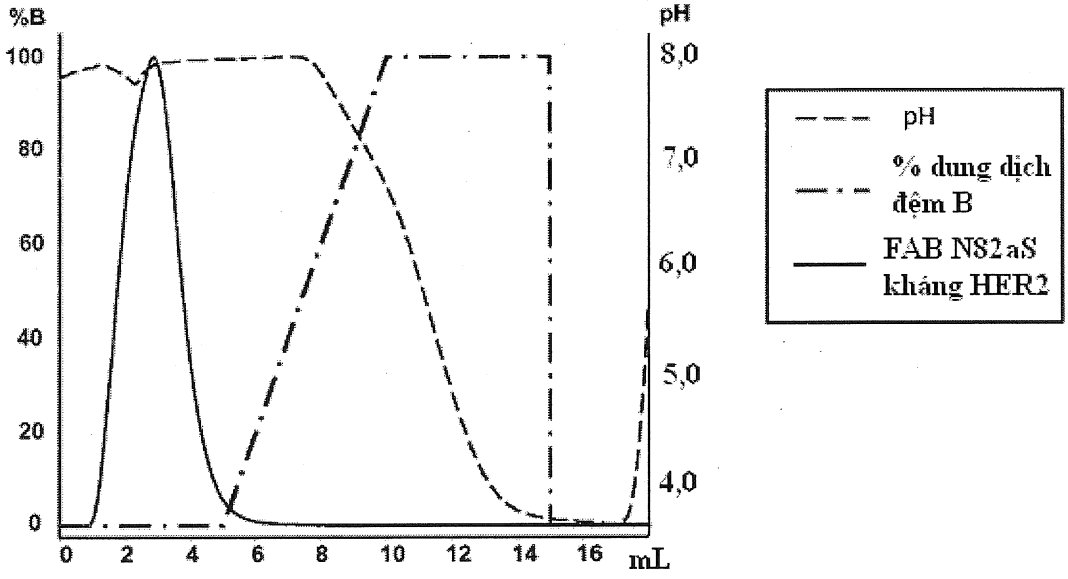

%B
100
80
60
40
20
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 mL
pH
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
pH
% dung dịch đệm B
FAB N82aS kháng HER2

Fig.6I

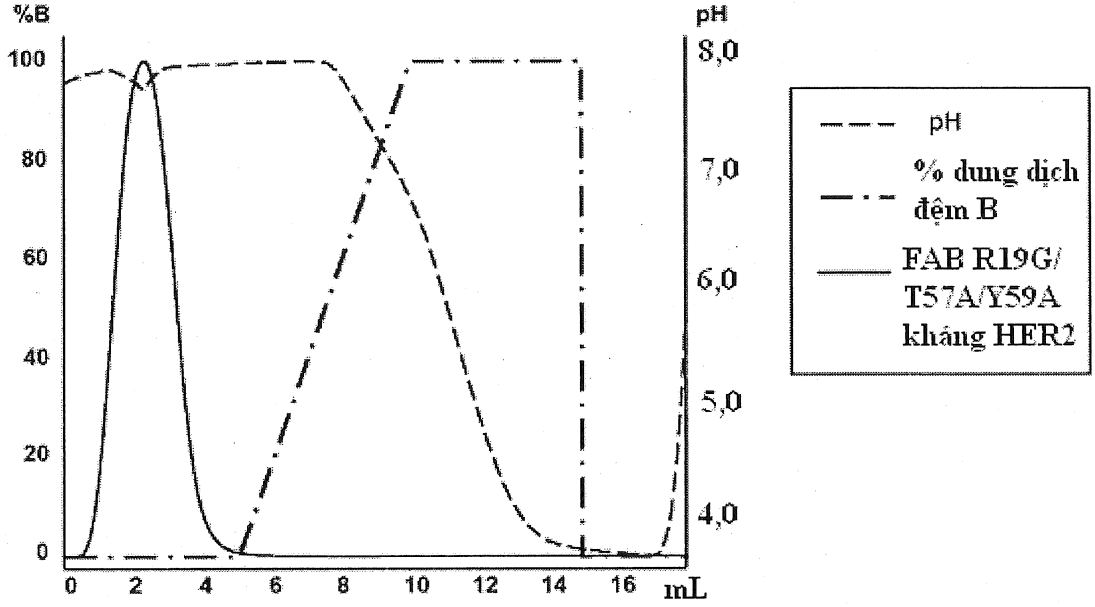


Fig.7

	KD (pM)
FAB kháng HER2	153 ± 9
FAB N82aS kháng HER2	162 ± 19
FAB G65S kháng HER2	142 ± 30

Fig.8A

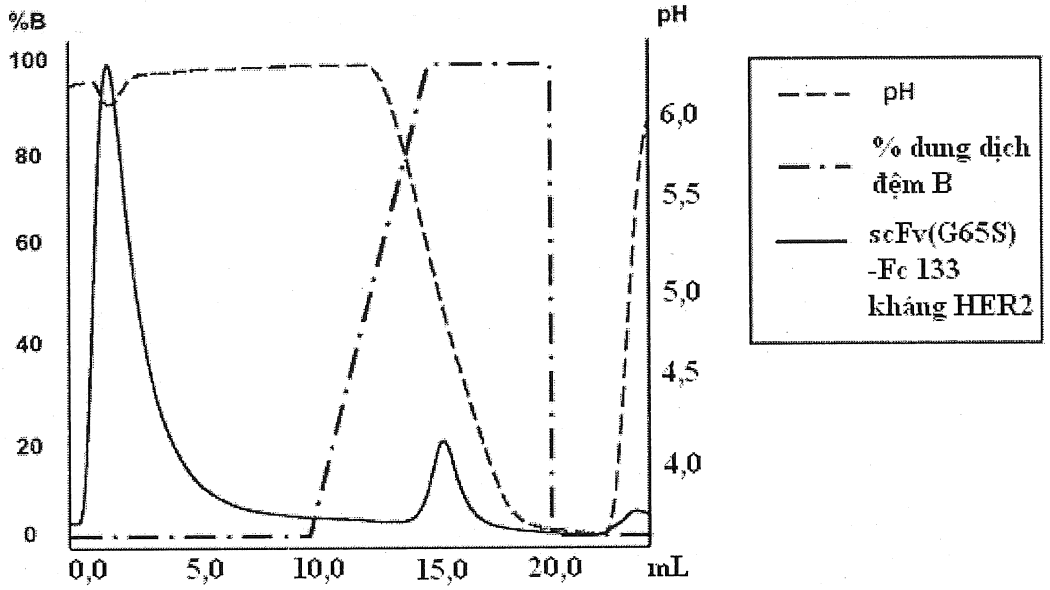

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
scFv(G65S) -Fc 133 kháng HER2

Fig.8B

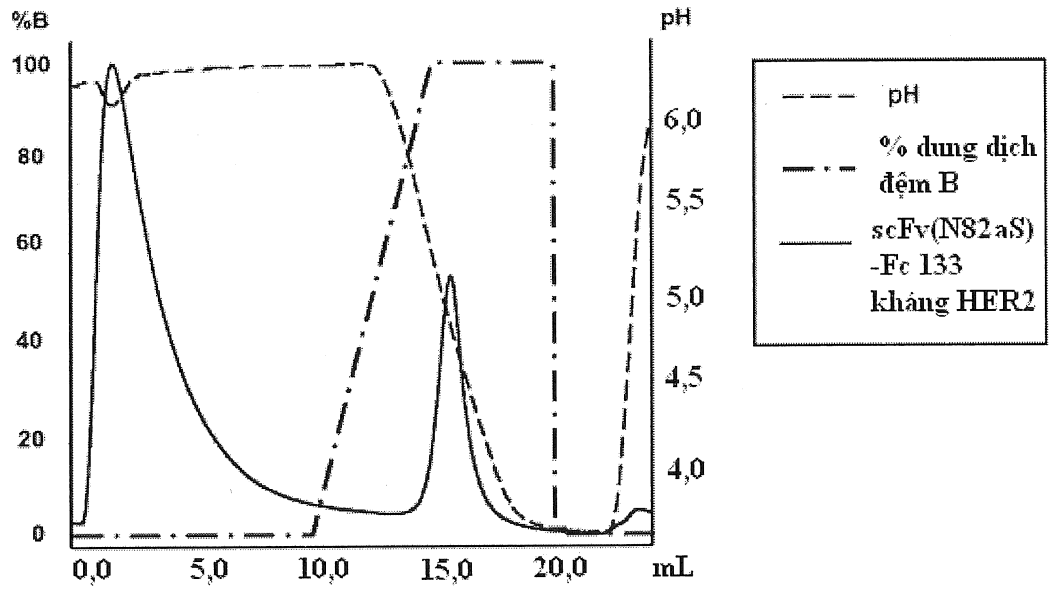

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
scFv(N82aS) -Fc 133 kháng HER2

Fig.8C

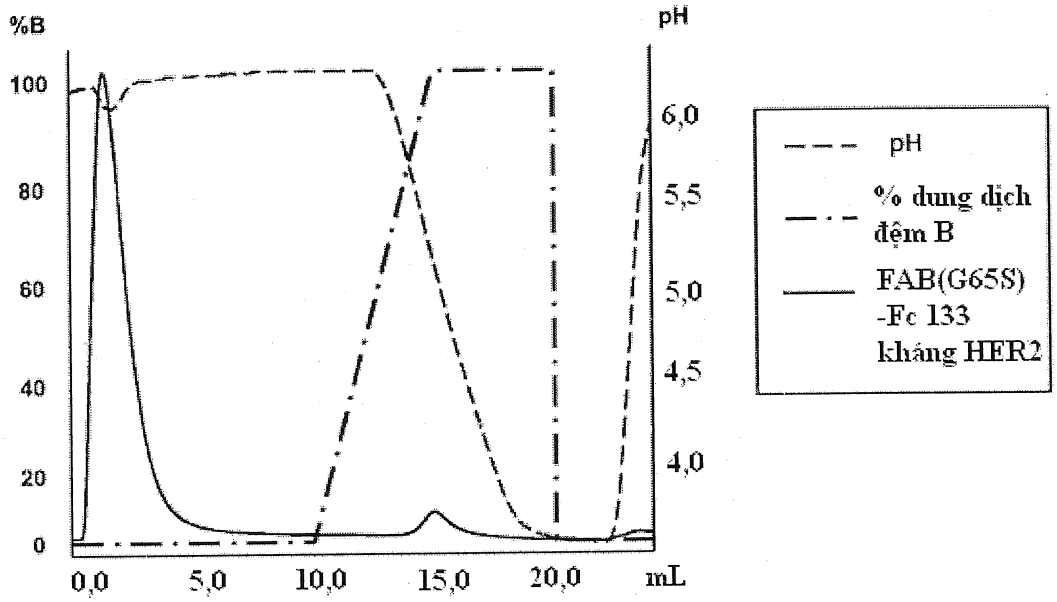

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB(G65S) -Fc 133 kháng HER2

Fig.8D

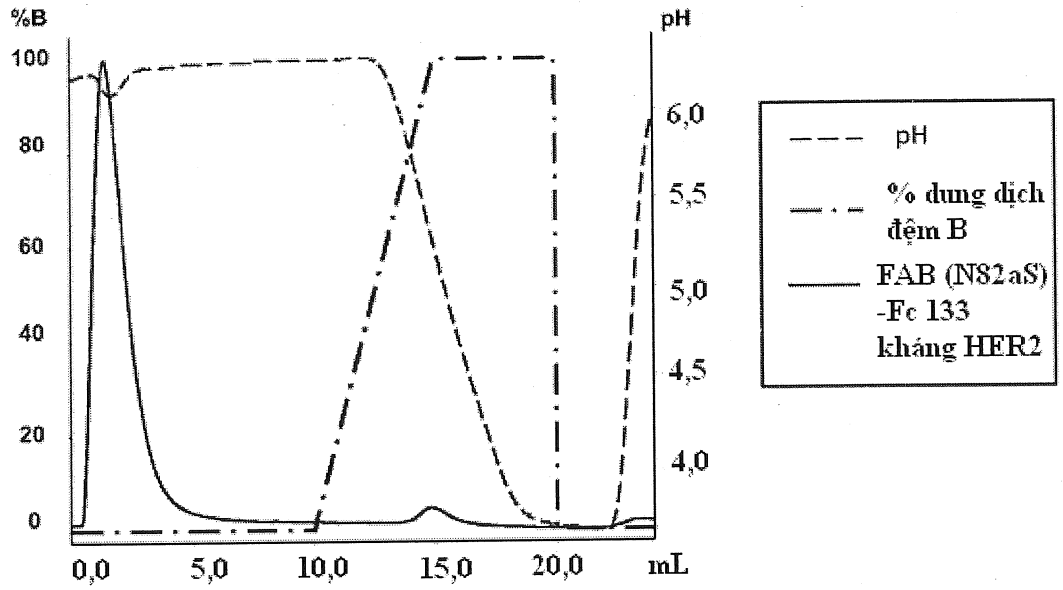

%B
pH
100
80
60
40
20
0
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
mL
pH
% dung dịch đệm B
FAB (N82aS) -Fc 133 kháng HER2

Fig.9A

Kháng thể	Đột biến ngược VH/VL	Chuỗi H/L SEQ ID NO	Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/L)	FAB Tm (°C)	HPB-ALL bắt màu tương đối với OKT3 thể khảm
OKT3 thể khảm	N.A.	25/26	20	80,7	+++
VH/VL	-/-	27/39	50	88,1	-
VH/VL2	-/M4L	27/41	47	90,6	-
VH/VL3	-/M4L- F71Y	27/42	43	89,8	+
VH1/VL1	A49G/F71Y	28/40	22	90,1	-
VH1/VL2	A49G/M4L	28/41	42	90,5	-
VH1/VL3	A49G/M4L-F71Y	28/42	40	90,7	+
VH2/VL1	I34M-A49G/F71Y	29/40	51	89,5	-
VH2/VL2	I34M-A49G/M4L	29/41	43	90,1	-
VH2/VL3	I34M-A49G/M4L- F71Y	29/42	42,5	89,5	+
VH3/VL1	A49G-A71T/F71Y	30/40	33,5	89,7	-
VH3/VL2	A49G-A71T/M4L	30/41	42	90,4	-
VH3/VL3	A49G-A71T/M4L- F71Y	30/42	56,5	89,8	+

Fig.9B

Kháng thể	Đột biến ngược	Chuỗi H/L SEQ ID NO	Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/L)	FAB Tm (°C)	HPB-ALL bắt màu tương đối với OKT3 thể khảm
VH4/VL2	I34M-A49G-A71T / M4L	31/41	20	88,4	+ +
VH4/VL3	I34M-A49G-A71T / M4L-F71Y	31/42	34	88,7	+ +
VH5/VL2	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L	32/41	40	87	+ +
VH5/VL3	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-F71Y	32/42	36	87,2	+ +
VH5/VL4	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	32/43	12	80,3	+++
VH5/VL6	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y-P96F	32/45	15,6	78,6	+++
VH5/VL7	I34M-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y-P96F	32/46	35,4	84,1	++
VH6/VL3	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-F71Y	33/42	23	88,3	++
VH6/VL4	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y	33/43	14	80,8	+++
VH6/VL5	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y	33/44	26	86,1	++
VH6/VL6	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-L46R-L47W-F71Y-P96F	33/45	14,8	79,1	+++
VH6/VL7	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K / M4L-V33M-A34N-F71Y-P96F	33/46	32	85,3	++

Fig.9C

Kháng thể	Đột biến ngược	Chuỗi H/L SEQ ID NO	Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/L)	FAB Tm (°C)	HPB-ALL bắt màu tương đối với OKT3 thể khảm
VH6/VL8	I34M-V48I-A49G-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	33/47	7	80,6	+++
VH7/VL3	I34M-A49G-R58N-I69L-A71T-T73K/M4L-F71Y	34/42	21	86,1	++
VH7/VL4	I34M-A49G-R58N-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-F71Y	34/43	25	80,5	+++
VH7/VL5	I34M-A49G-R58N-I69L-A71T-T73K/M4L-V33M-A34N-F71Y	34/44	26	84,12	++
VH8/VL4	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-F71Y	35/43	7	80,9	+++
VH8/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	35/47	23	83,5	+++
VH9/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-G65S-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	36/47	13	82	+++
VH10/VL4	I34M-V48I-A49G-R58Y-G65S-F67A-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-F71Y	37/43	7	78,6	+++
VH10/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-G65S-F67A-I69L-A71T-T73K/M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	37/47	10	80,4	+++
VH11/VL4	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K-N82aS/M4L-L46R-L47W-F71Y	38/43	8	80,3	+++
VH11/VL8	I34M-V48I-A49G-R58Y-I69L-A71T-T73K-N82aS/M4L-L46R-L47W-R66G-F71Y	38/47	15	82,3	+++

Fig.9D

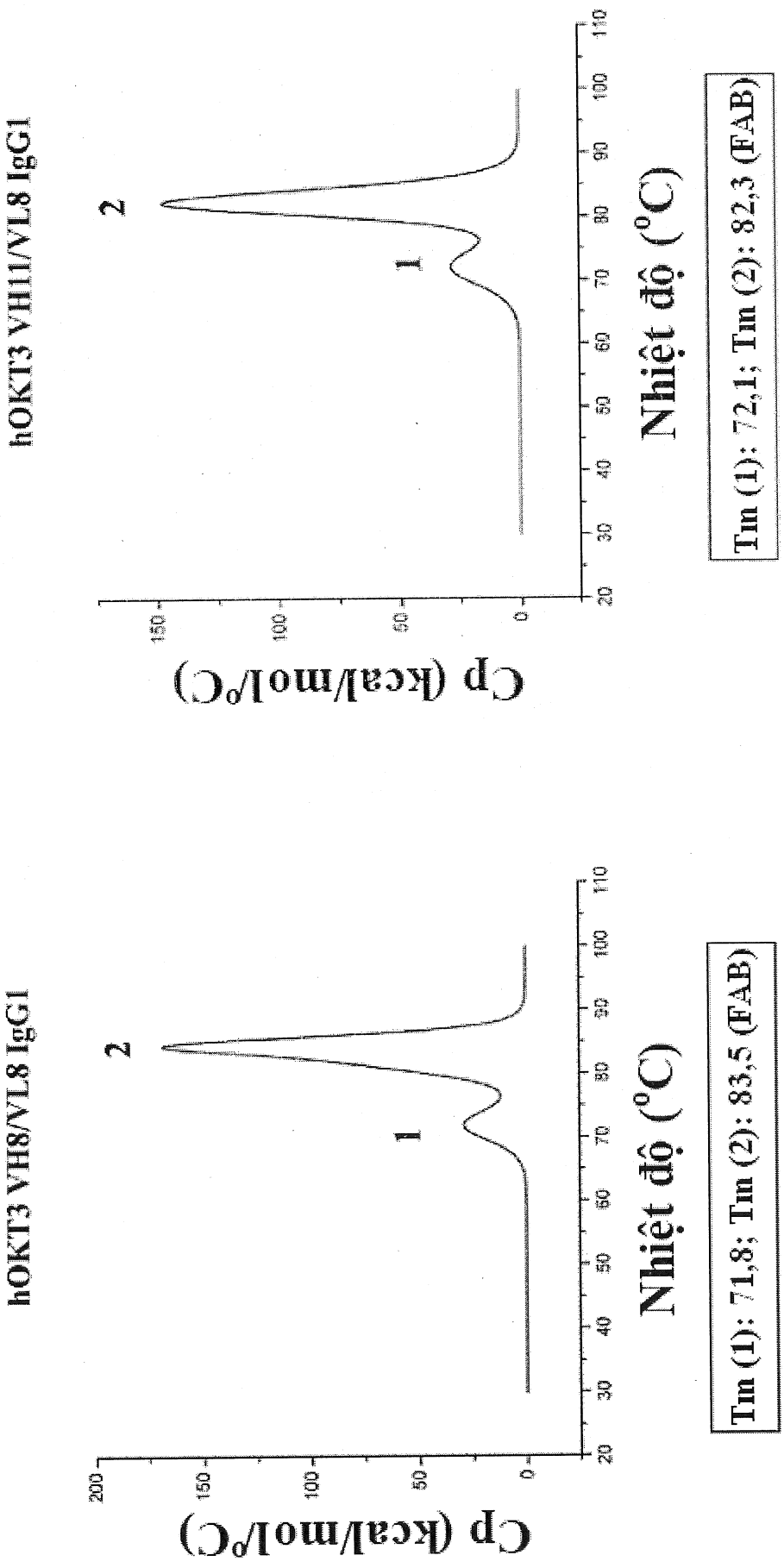

hOKT3 VH8/VL8 IgG1
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
1
2
Tm (1): 71,8; Tm (2): 83,5 (FAB)
hOKT3 VH11/VL8 IgG1
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
1
2
Tm (1): 72,1; Tm (2): 82,3 (FAB)

Fig.9E

Protein dung hợp scFv-Fc	SEQ ID NO	Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/L)	scFv Tm (°C)	HPB-ALL bắt màu tương đối với OKT3 thể khảm
OKT3 của chuột	52	0,35	-	++
VH5-VL3	53	21	71,2	+
VH6-VL4	54	29	65,3	++
VH6-VL5	55	27	71,2	++
VH8-VL4	56	28	66,4	+++
VH8-VL8	57	28	69,2	+++

Fig.9F

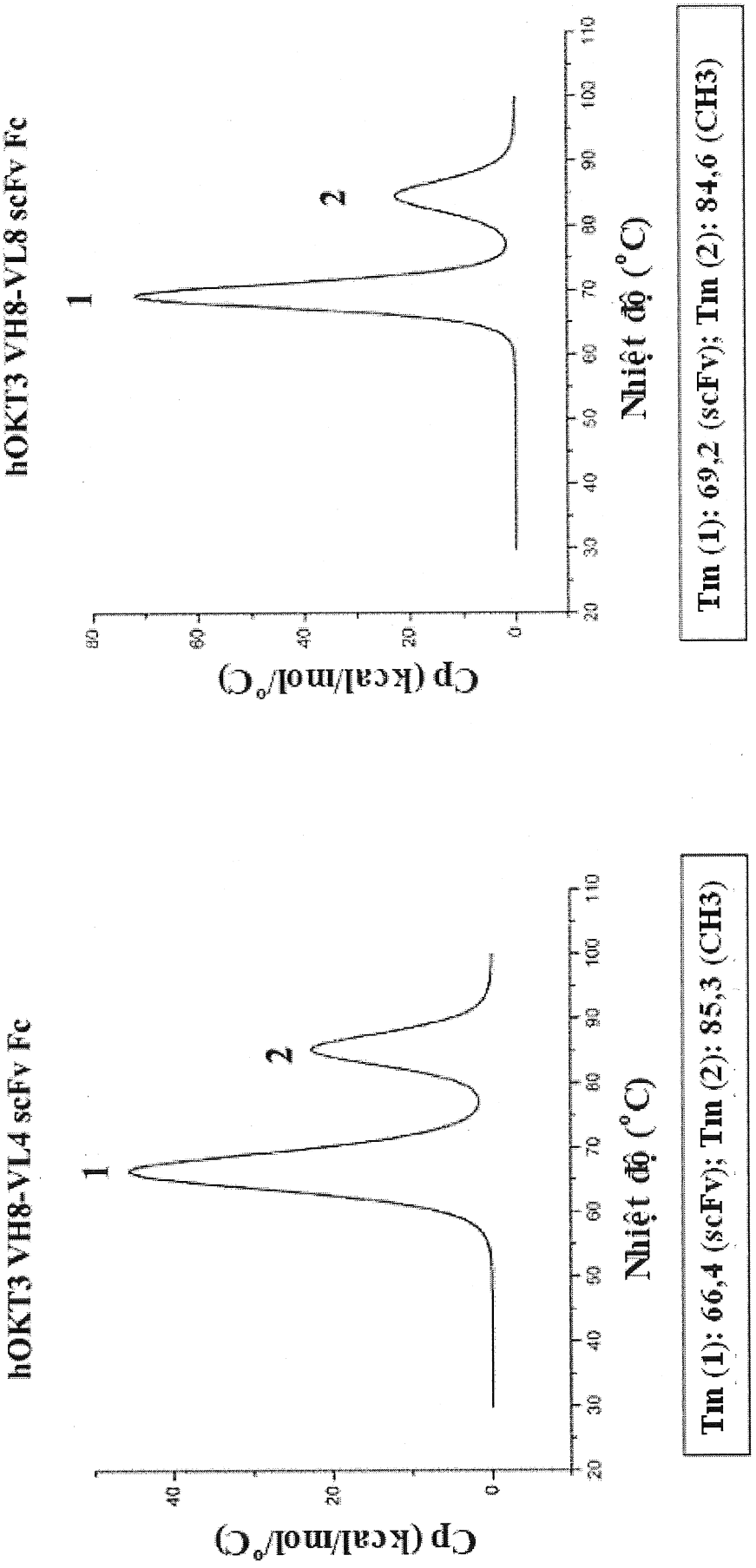

hOKT3 VH8-VL8 scFv Fc
1
2
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
Tm (1): 69,2 (scFv); Tm (2): 84,6 (CH3)
hOKT3 VH8-VL4 scFv Fc
1
2
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
Tm (1): 66,4 (scFv); Tm (2): 85,3 (CH3)

Fig.10A

Kháng thể	Đột biến ngược VH/VL	Chuỗi H/L SEQ ID NO	Cấu trúc	Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/L)	SPR-Gắn kết với protein chứa 1-26_Fc CD3 epsilon của người/khỉ đuôi dài
SP34 thể khảm	N.A.	62/63	IgG1	7	++++
VH1/VL1	-/-	64/69	IgG1	8	+
VH1/VL2	-/Q89A	64/70	IgG1	1	++++
VH1/VL3	-/deleted 8P	64/71	IgG1	0,5	-
VH1/VL4	-/deleted 8P-Q89A	64/72	IgG1	0,5	++++
VH1/VL5	-/A2I-Q89A	64/73	IgG1	2,6	++++
VH1/VL6	-/F44P-Q89A	64/74	IgG1	0,9	++++
VH1/VL7	-/A2I-F44P-Q89A	64/75	IgG1	Không biểu hiện	Không thử nghiệm
VH1/VL8	-/L66G-Q89A	64/76	IgG1	0,8	+
VH1/VL9	-/A2I-L66G-Q89A	64/77	IgG1	Không biểu hiện	Không thử nghiệm
VH1/VL10	-/F87Y-Q89A	64/78	IgG1	6	++++
VH1/VL11	-/L66G-D69T-Q89A	64/79	IgG1	0,8	+
VH1/VL12	-/D69T-Q89A	64/80	IgG1	1,5	++
VH1/VL13	-/S25A/Q89A	64/81	IgG1	1	+++
VH1/VL14	-/G46L-Q89A	64/82	IgG1	3	-
VH1/VL15	-/E38Q-Q89A	64/83	IgG1	3	++++
VH1/VL16	-/A2I-D69T-Q89A	64/84	IgG1	0,5	+
VH1/VL17	-/A2I-S25A-Q89A	64/85	IgG1	1	++
VH1/VL18	-/A2I-Q89A-Q100G	64/86	IgG1	1	++
VH1/VL19	-/A2I-D69T-F87Y-Q89A	64/87	IgG1	0,2	+
VH1/VL20	-/A2I-E38Q-D69T-F87Y-Q89A	64/88	IgG1	Không biểu hiện	Không thử nghiệm
VH1/VL21	-/A2I-F87Y-Q89A	64/89	IgG1	8	++++
VH1/VL22	-/A2I-E38Q-F87Y-Q89A	64/90	IgG1	2	+++

Fig.10B

Kháng thể	Đột biến ngược VH/VL	Chuỗi H/L SEQ ID NO	Cấu trúc	Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/L)	SPR-Gắn kết với protein chứa 1-26_Fc CD3 epsilon của người/khỉ đuôi dài
VH2/VL21	G65S/A2I -F87Y-Q89A	91	scFv-Fc	5	+++
VH3/VL23	G65S-W100eY/A2I-F87Y-Q89A-W91F	92	scFv-Fc	10	++
VH4/VL23	G65S-W100eF/A2I-F87Y-Q89A-W91F	93	scFv-Fc	5,5	++++
VH5/VL23	W100eY/A2I-F87Y-Q89A-W91F	94	scFv-Fc	15	++++
VH1/VL24	-/A2I-T27A-G27aA- F87Y-Q89A	349	scFvFc	Không biểu hiện	Không thử nghiệm
VH1/VL25	-/A2I-V27cA-T28A- F87Y-Q89A	350	scFvFc	4	-
VH1/VL26	-/A2I-T29A-S30A- F87Y-Q89A	351	scFvFc	12	++++
VH1/VL27	-/A2I-N31A-Y32A- F87Y-Q89A	95	scFv-Fc	2	-
VH1/VL28	-/A2I-N52A-K53A- F87Y-Q89A	96	scFv-Fc	Không biểu hiện	Không thử nghiệm
VH1/VL29	-/A2I-R54A-P56A- F87Y-Q89A	97	scFv-Fc	4	-
VH1/VL30	-/A2I-Y92A-S93A- F87Y-Q89A	98	scFv-Fc	2	+
VH1/VL31	-/A2I-N94A -F87Y-Q89A	99	scFv-Fc	2	++
VH5/VL32	W100eY/A2I-T29A-S30A-T51A-F87Y-Q89A-W91F	100	scFv-Fc	25	++++
VH2/VL21	G65S/A2I -F87Y-Q89A	91	scFv-Fc	5	+++
VH3/VL23	G65S-W100eY/A2I-F87Y-Q89A-W91F	92	scFv-Fc	10	++

Fig.11A

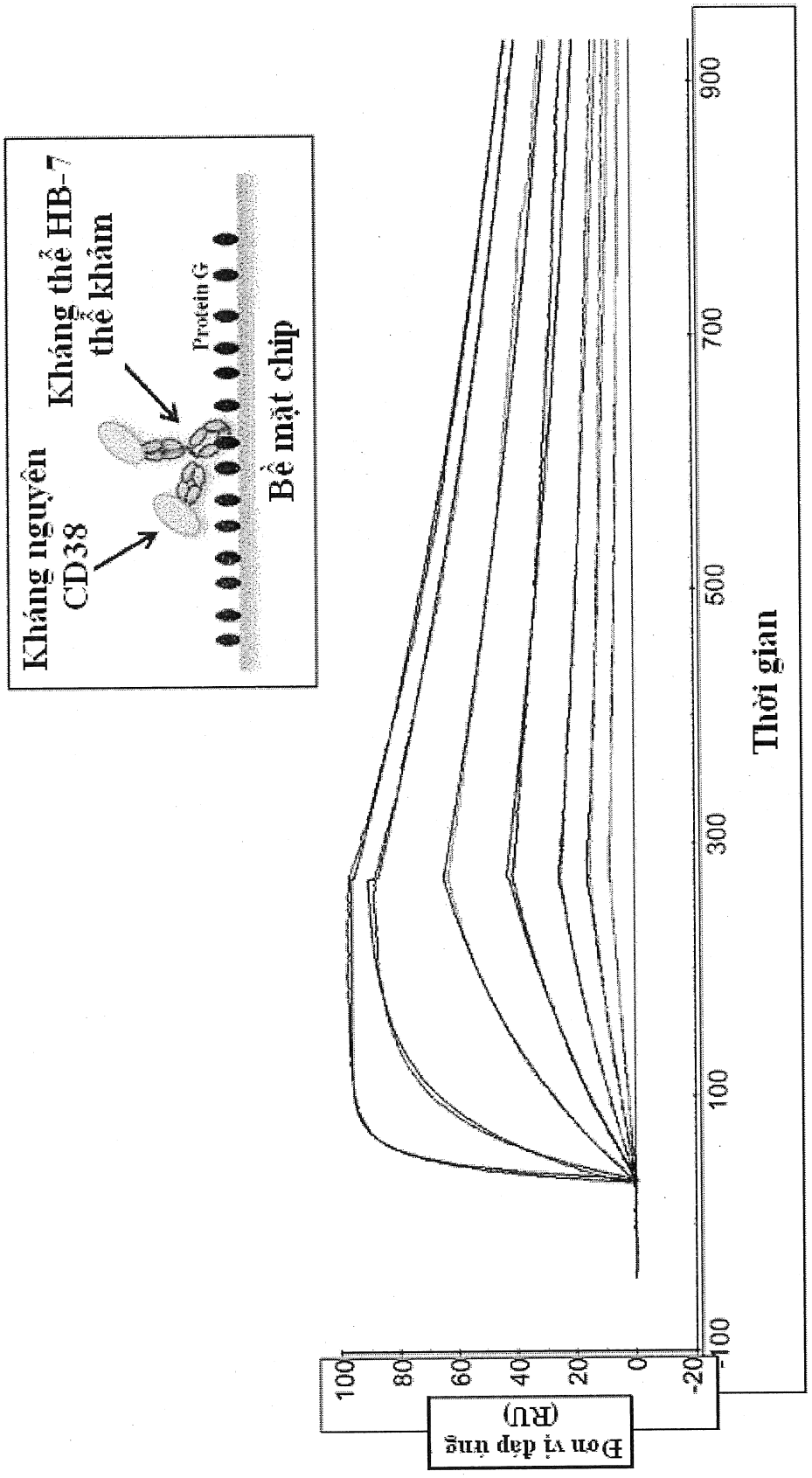

Kháng nguyên
CD38
Kháng thể HB-7
thể khảm
Protein G
Bề mặt chip
Đơn vị đáp ứng
(RU)
100
80
60
40
20
0
-20
-100
100
300
500
700
900
Thời gian

Fig.11B

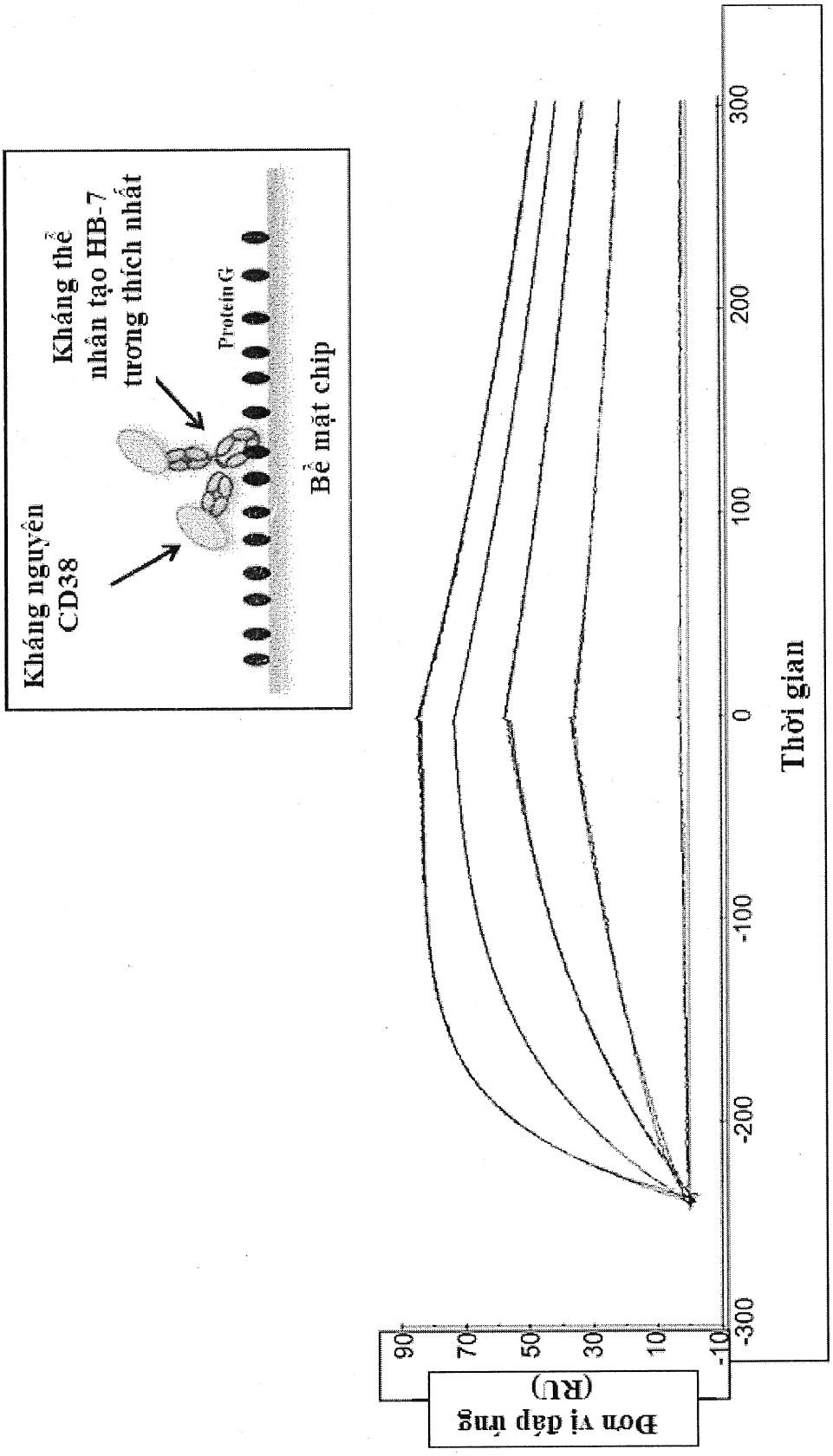

Kháng nguyên
CD38
Kháng thể
nhân tạo HB-7
tương thích nhất
Protein G
Bề mặt chip
Đơn vị đáp ứng
(RU)
90
70
50
30
10
-10
-300
-200
-100
0
100
200
300
Thời gian

Fig.11C

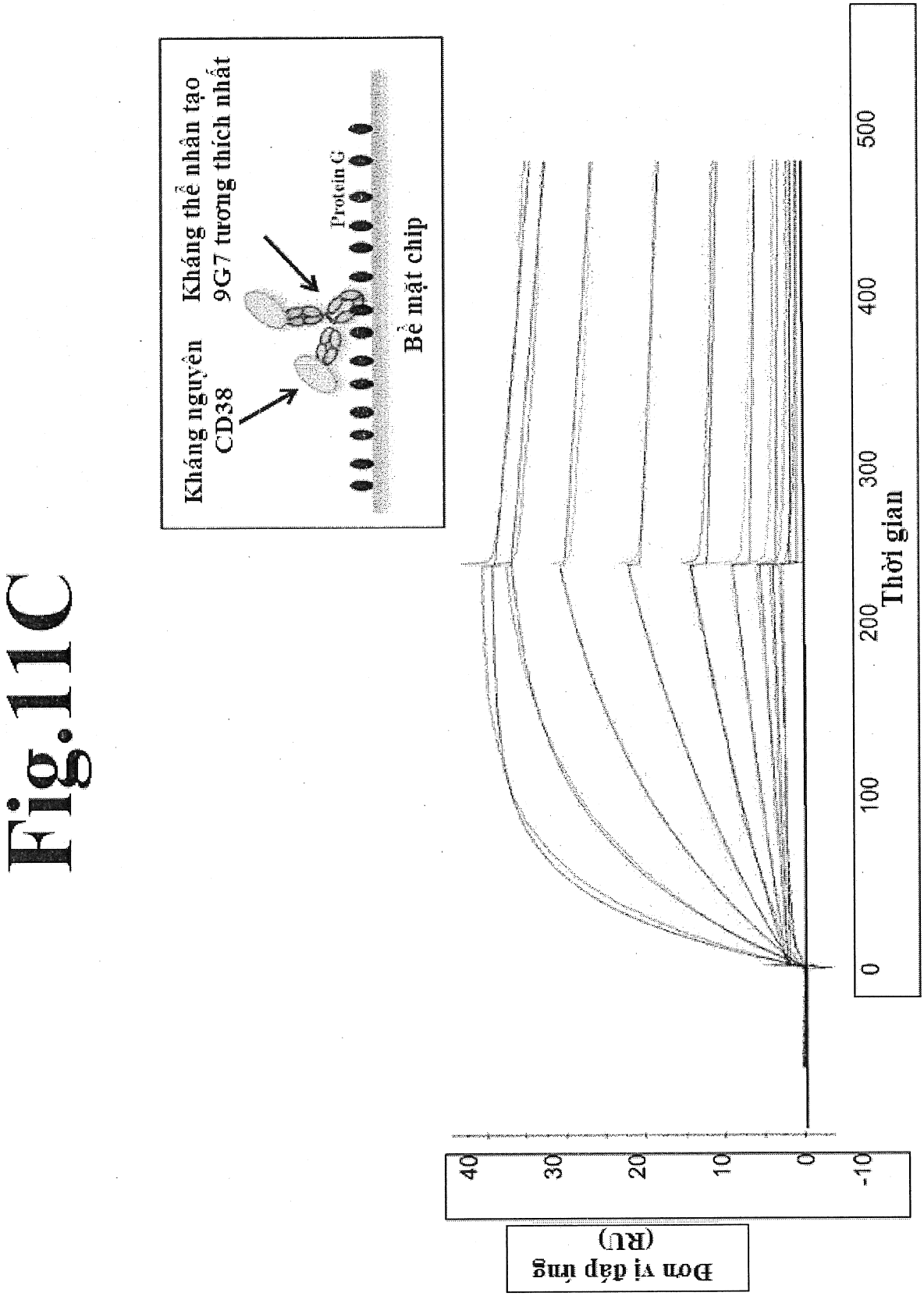

Kháng nguyên
CD38
Kháng thể nhân tạo
9G7 tương thích nhất
Protein G
Bề mặt chip
Đơn vị đáp ứng
(RU)
40
30
20
10
0
-10
0
100
200
300
400
500
Thời gian

Fig.11D

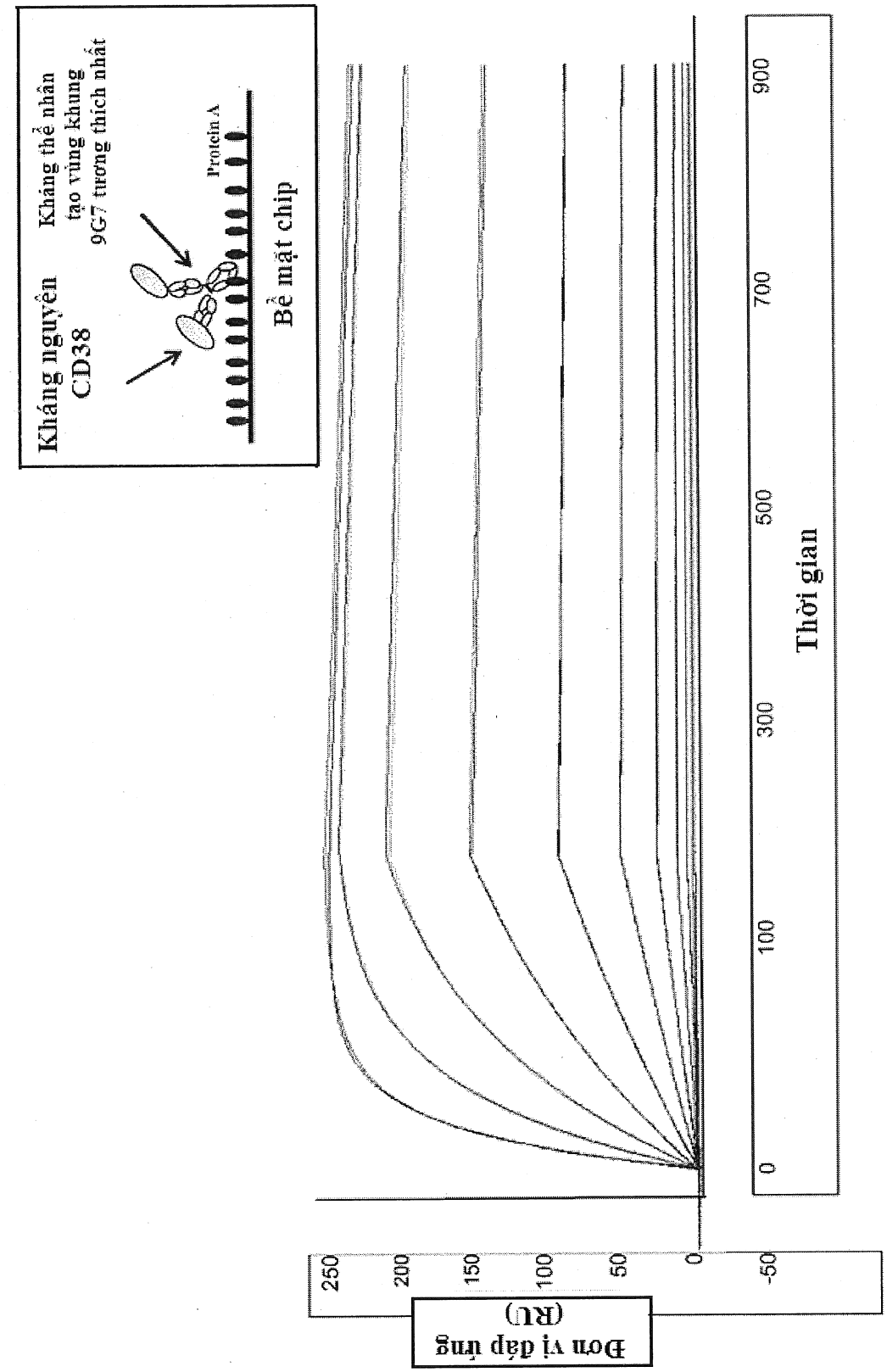
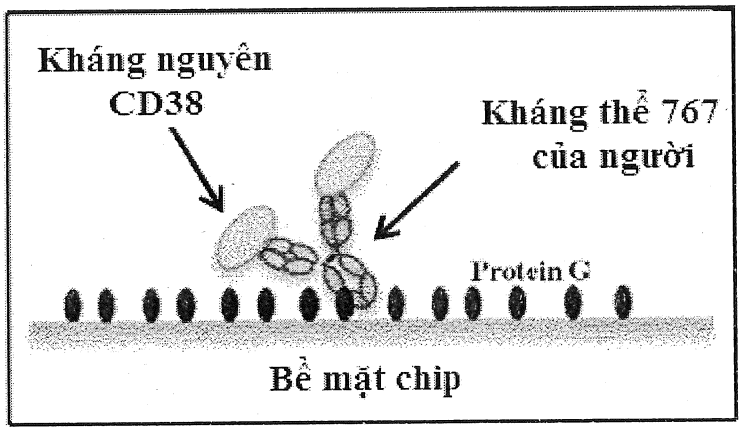
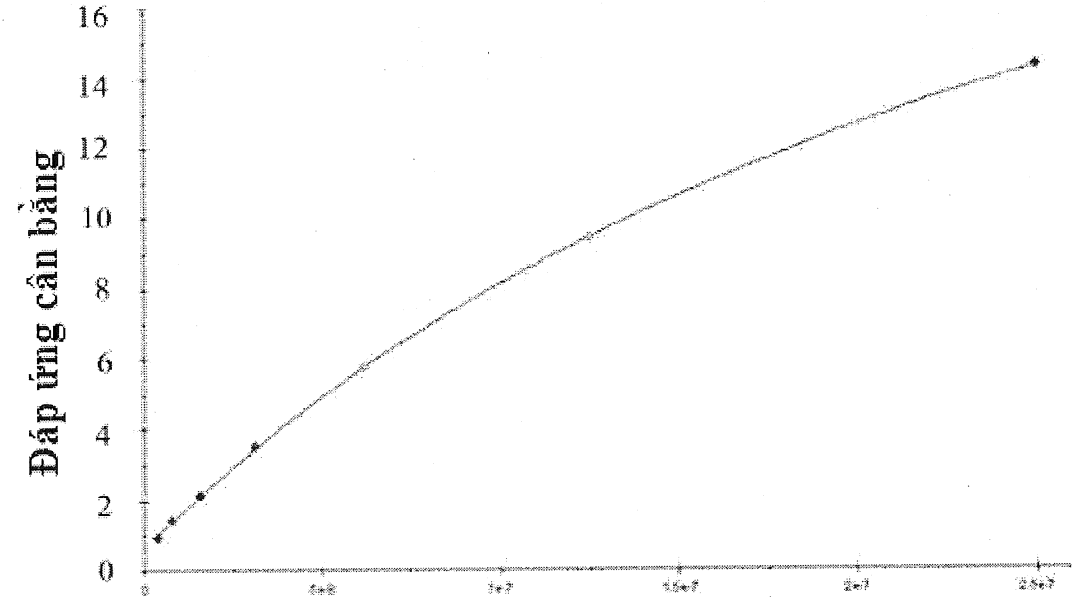

Kháng nguyên
CD38
Kháng thể nhân
tạo vùng khung
9G7 tương thích nhất
Protein A
Bề mặt chip
Đơn vị đáp ứng
(RU)
250
200
150
100
50
0
-50
0
100
300
500
700
900
Thời gian

Fig.11E


Kháng nguyên
CD38
Kháng thể 767
của người
Protein G
Bề mặt chip


Đáp ứng cân bằng
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Nồng độ chất phân tích (M)

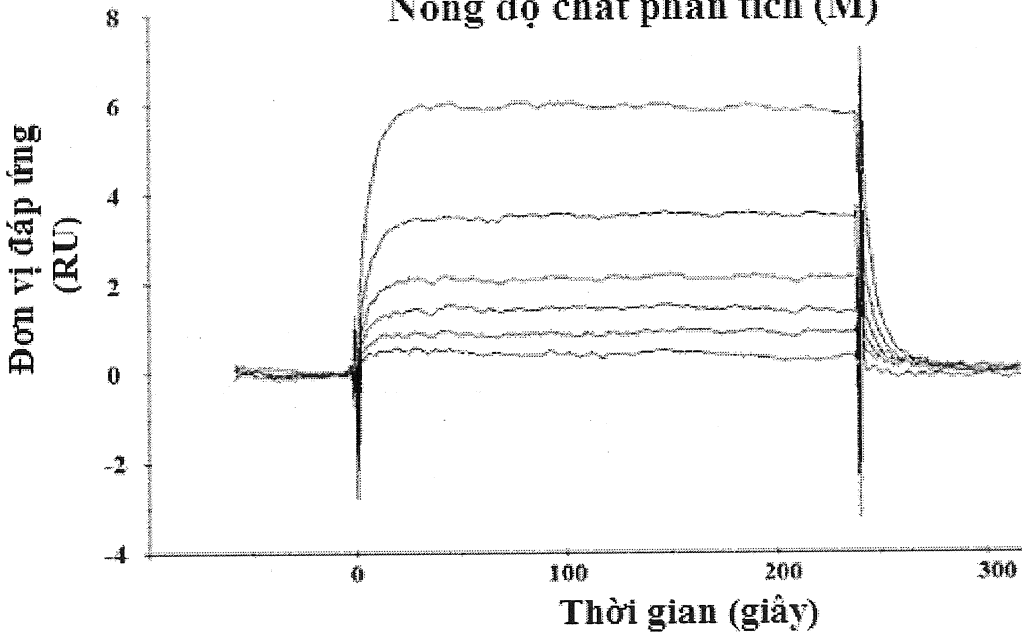

Đơn vị đáp ứng
(RU)
8
6
4
2
0
-2
-4
0
100
200
300
Thời gian (giây)

Fig.11F

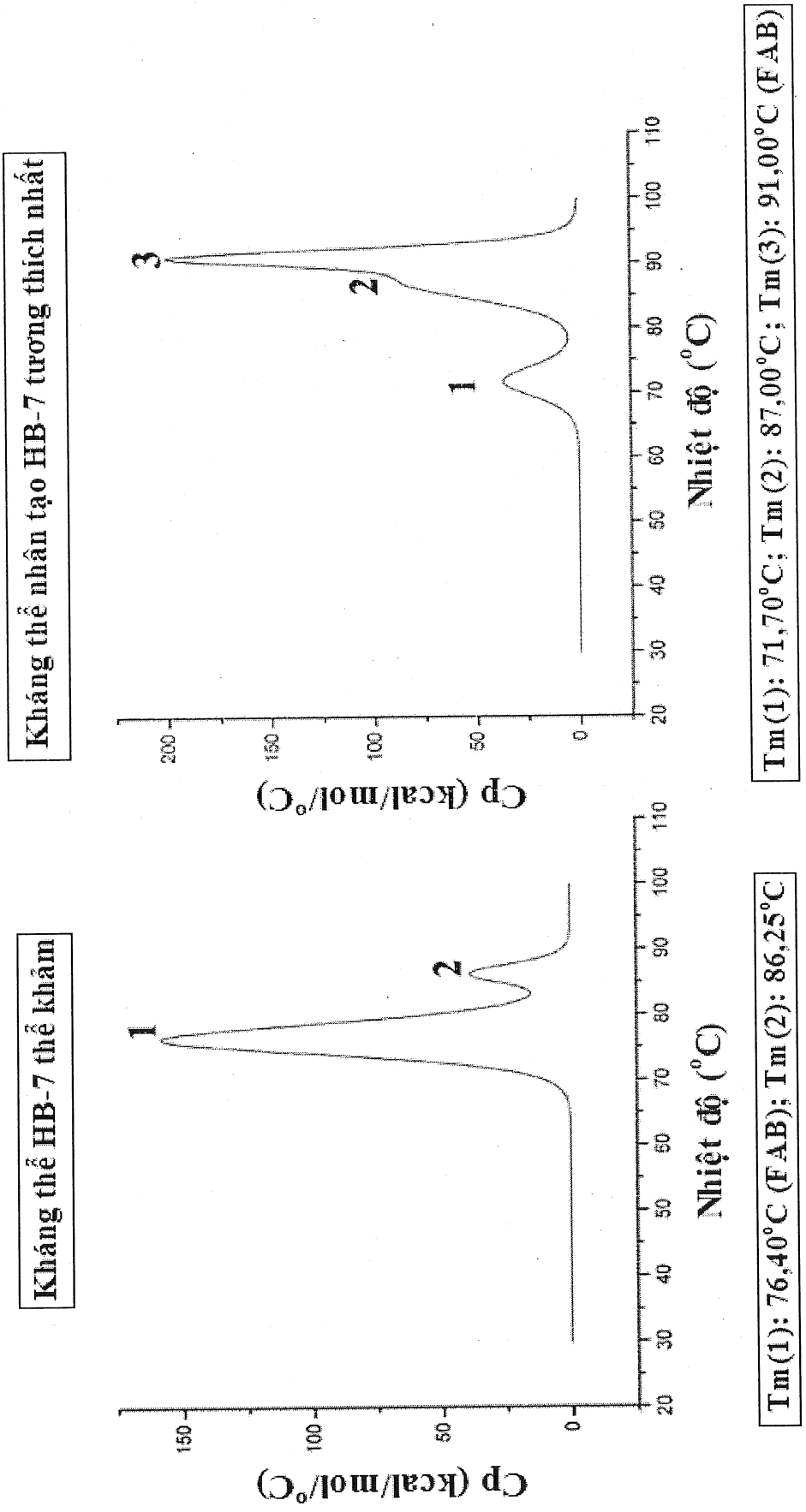
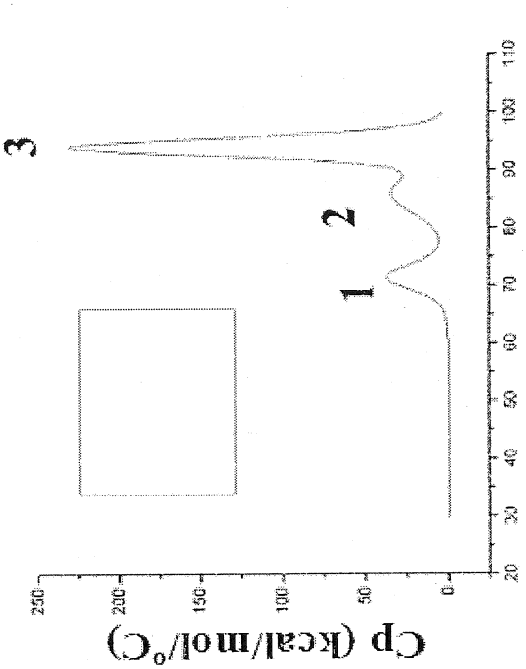

Kháng thể nhân tạo HB-7 tương thích nhất
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
1
2
3
Tm(1): 71,70°C; Tm(2): 87,00°C; Tm(3): 91,00°C (FAB)
Kháng thể HB-7 thể khảm
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
1
2
Tm(1): 76,40°C (FAB); Tm(2): 86,25°C

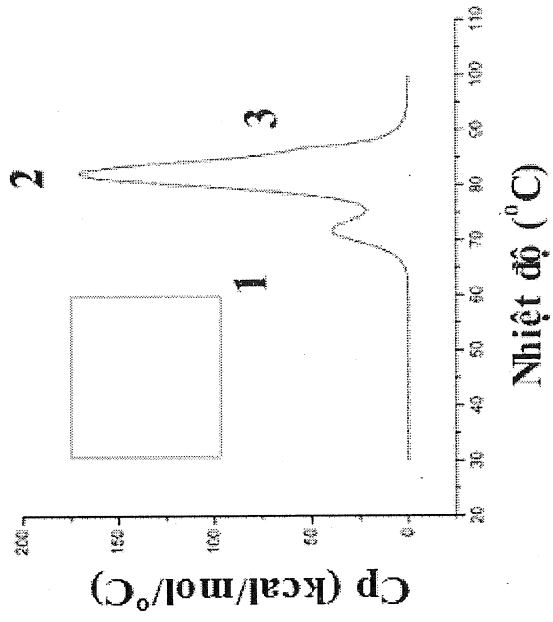
Fig.11G

Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất



Tm(1): 71,4°C; Tm(2): 85,8°C; Tm(3): 94,0°C (FAB)

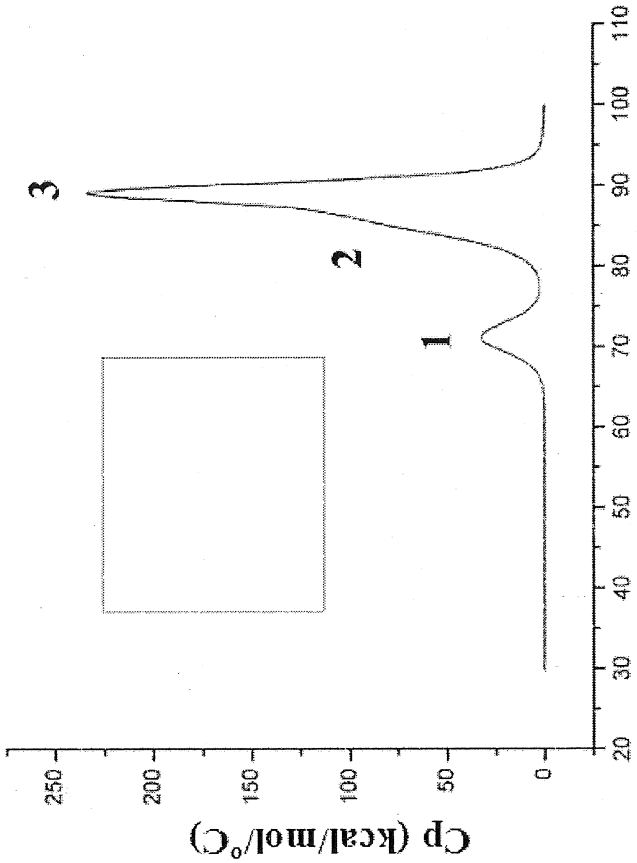
Kháng thể 9G7 thể khảm



Tm(1): 71,70°C; Tm(2): 82,20°C (FAB); Tm(3): 86,6°C

Fig.11H

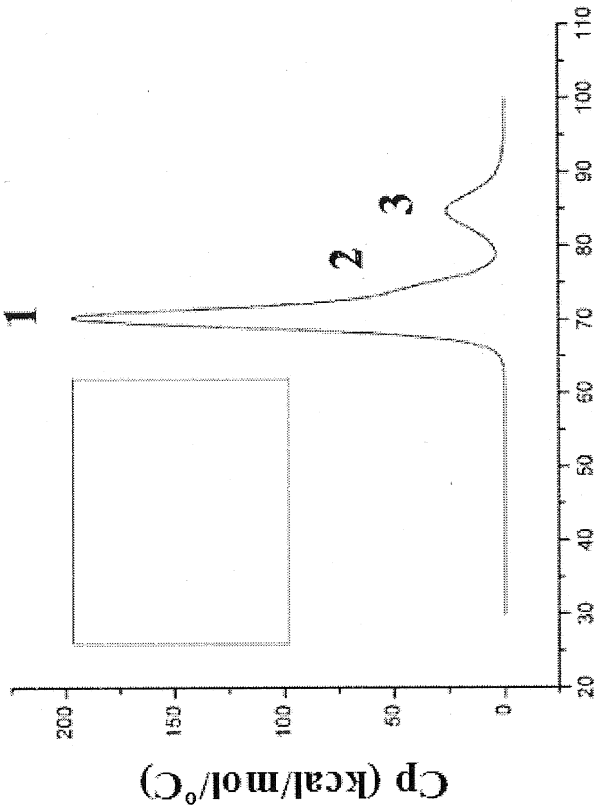
Kháng thể nhân tạo vùng khung 9G7 tương thích nhất



Tm(1): 71,2°C; Tm(2): 86,2°C; Tm(3): 89,2°C (FAB)

Fig.11

Kháng thể 767 của người



Tm(1): 70,2°C (FAB); Tm(2): 74,1°C; Tm(3): 84,7°C

Fig.11J

	Kháng thể 9G7 thể khảm	Kháng thể nhân tạo 9G7 tương thích nhất	Kháng thể nhân tạo vùng khung 9G7 tương thích nhất
HC/LC SEQ ID NO	126/127	124/128	131/132
Mức độ biểu hiện tạm thời (mg/l)	20	11	17
KD của protein dung hợp chứa 1-26_Fc và CD3 epsilon của người (nM)	0,4	0,5	0,4
KD của protein dung hợp chứa 1-26_Fc và CD3 epsilon của khỉ đuôi dài (nM)	1	3,2	1
FAB Tm (^{o}C)	82,2	94	89,2

Fig.12A

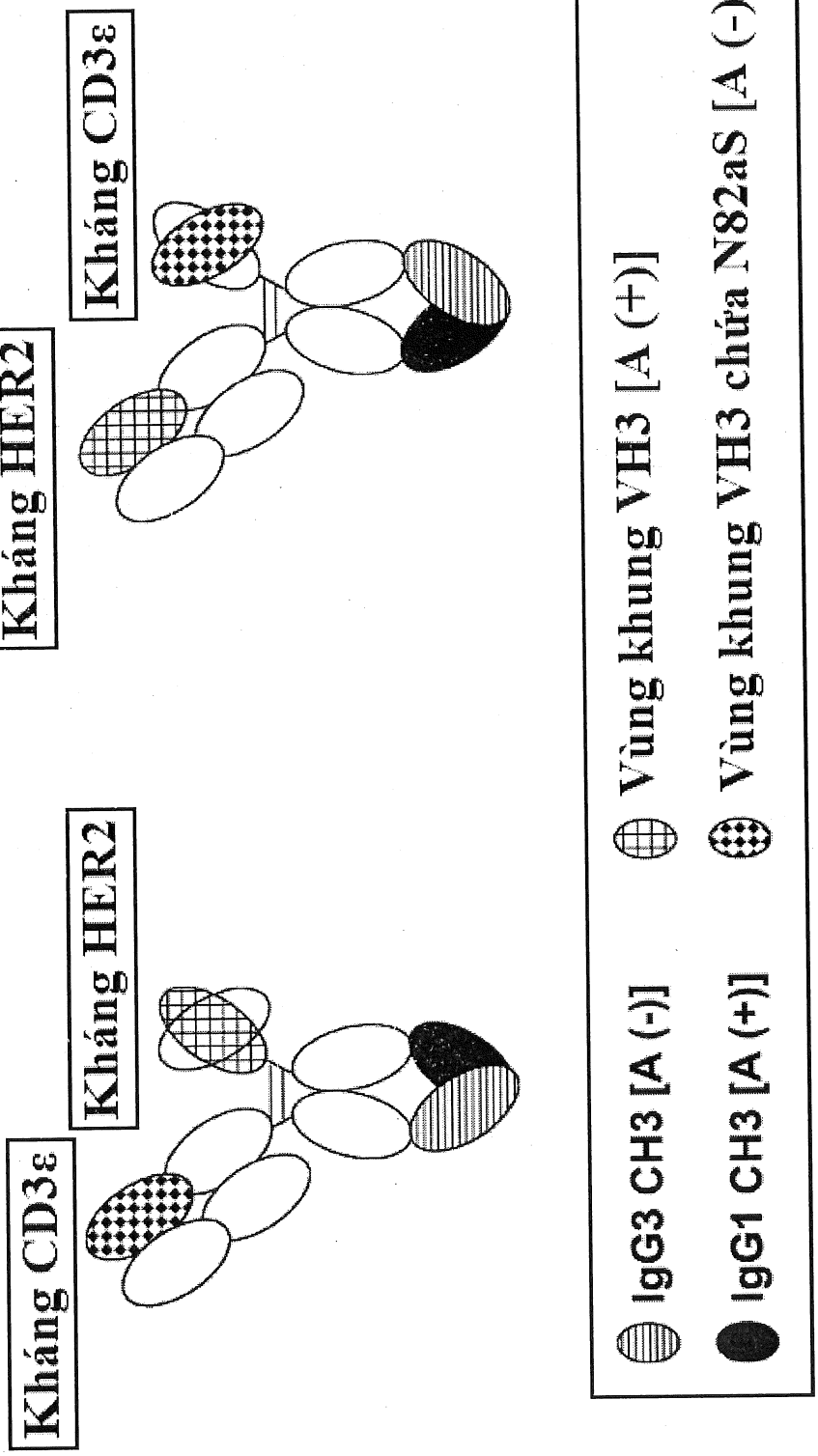

A
Kháng CD3ε
Kháng HER2
B
Kháng HER2
Kháng CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 chứa N82aS [A (-)]

Fig.12B

C

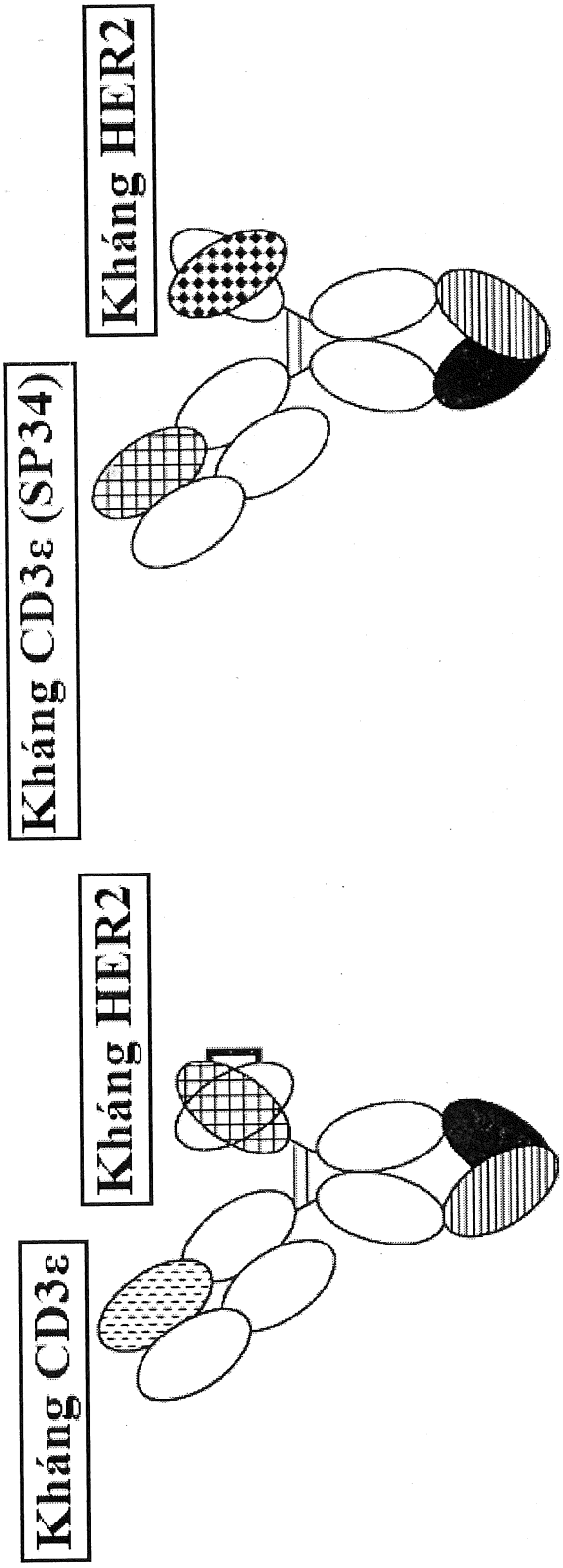

Kháng CD3ε
Kháng HER2
Kháng CD3ε (SP34)
Kháng HER2
D
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Liên kết disulfua
Vùng khung VH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 chứa N82aS [A (-)]
Vùng khung VH3 chứa G65S [A (-)]

Fig.12C

E

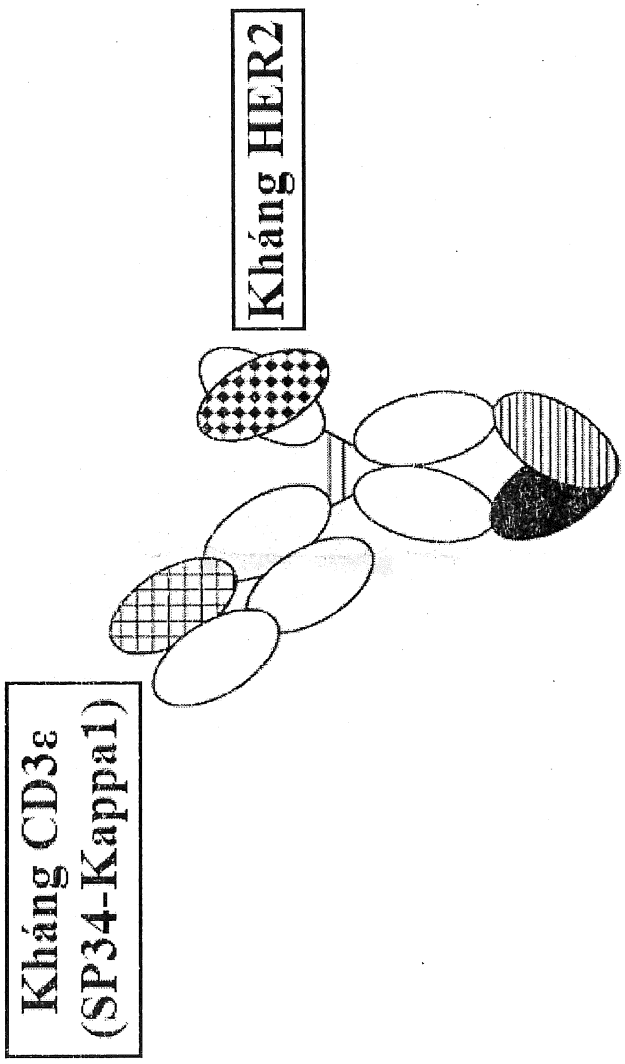

Kháng CD3ε
(SP34-Kappa1)
Kháng HER2
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 chứa G65S [A (-)]

Fig.13

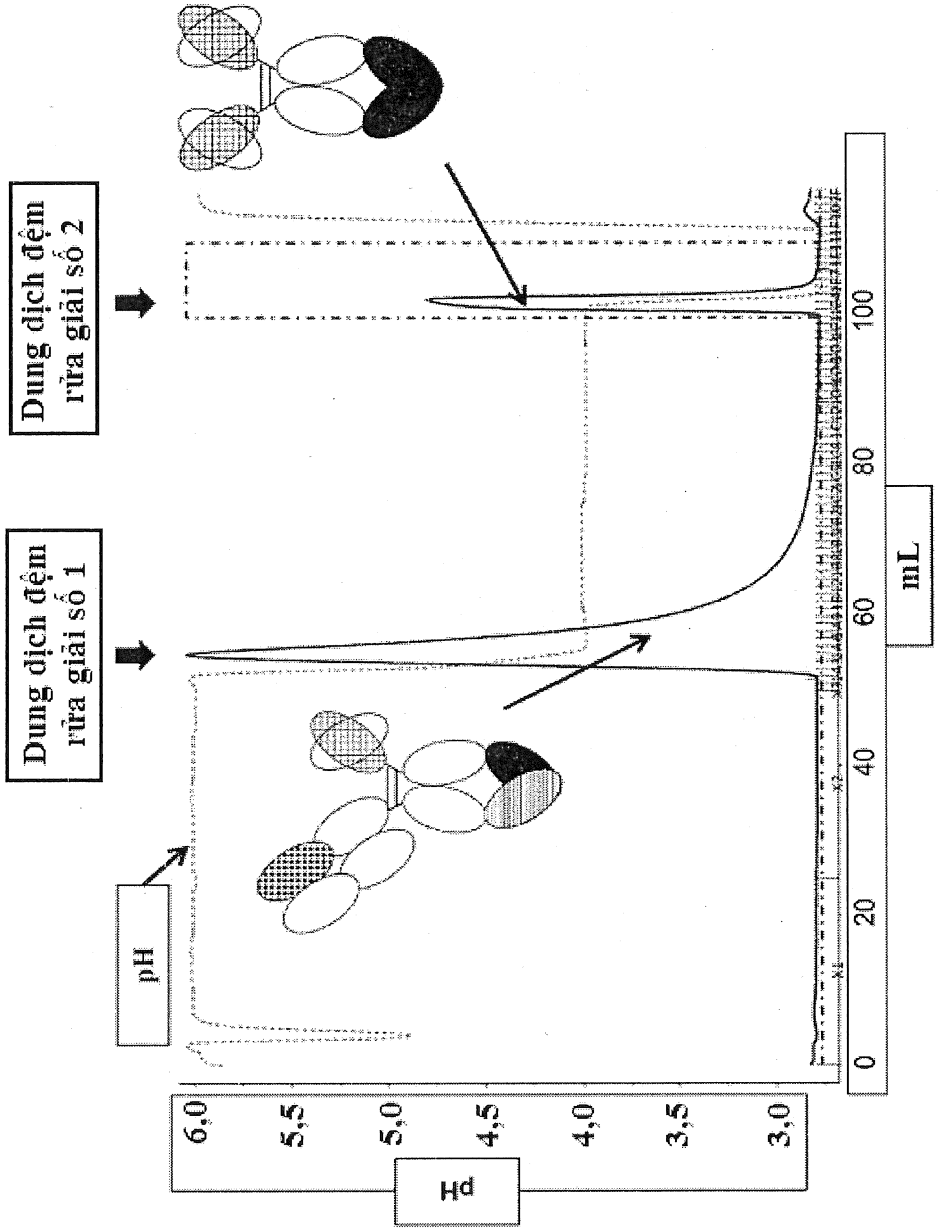
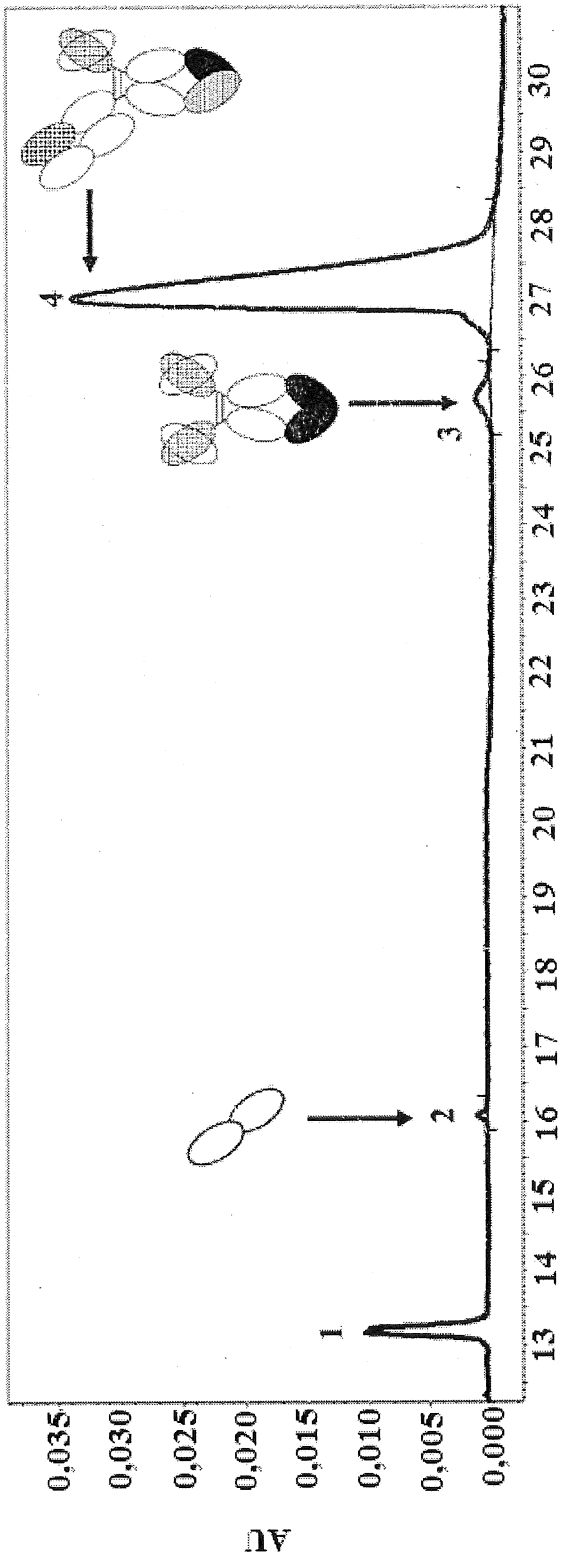

Dung dịch đệm rửa giải số 2
Dung dịch đệm rửa giải số 1
pH
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
0
20
40
60
80
100
mL

Fig.14



Pic	Kháng thể	% AUC tổng cộng
1	Chuẩn nội	N.A.
2	Chuỗi nhẹ (25kDa)	0,5
3	Đime đồng nhất (100kDa)	2,5
4	Dị đime (125kDa)	97

IgG3 CH3 [A (-)]

IgG1 CH3 [A (+)]

Vùng khung VH3 [A (+)]

Vùng khung VH3 chứa N82aS [A (-)]

Fig.15A

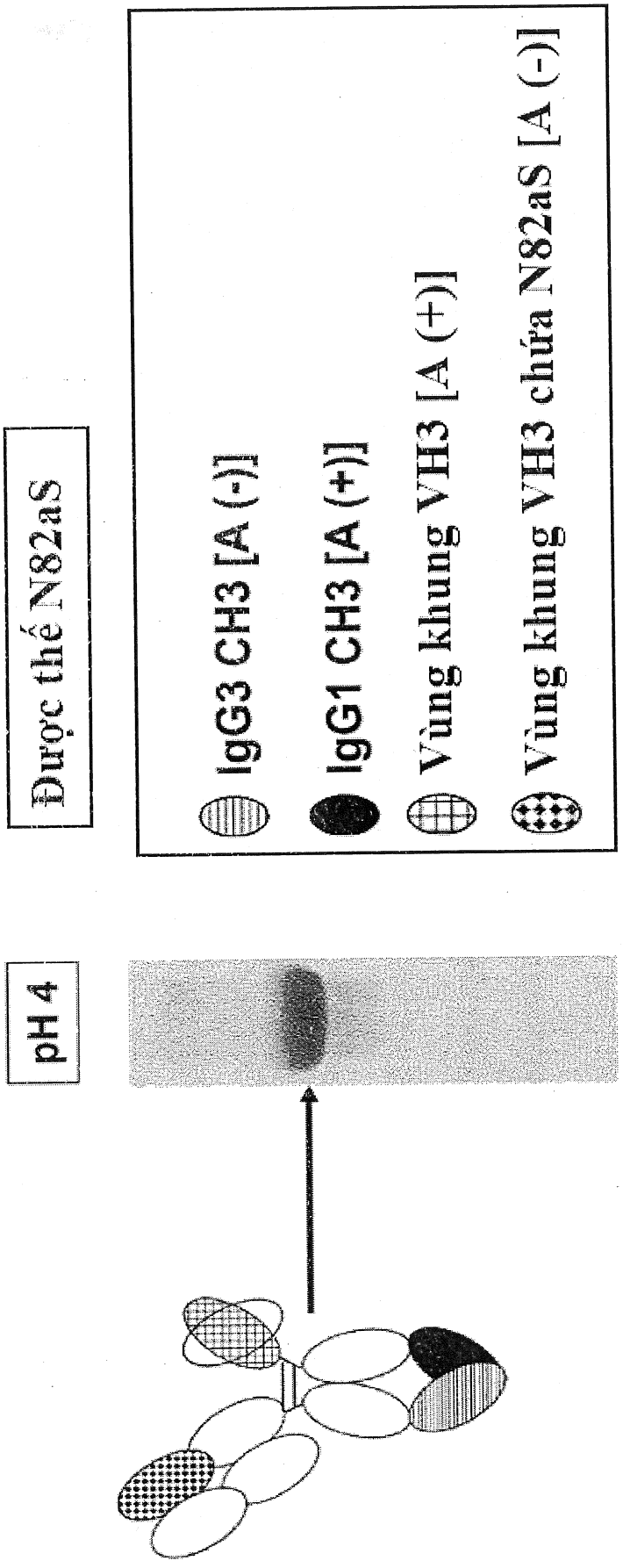

Được thể N82aS
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 chứa N82aS [A (-)]
pH 4

Fig.15B

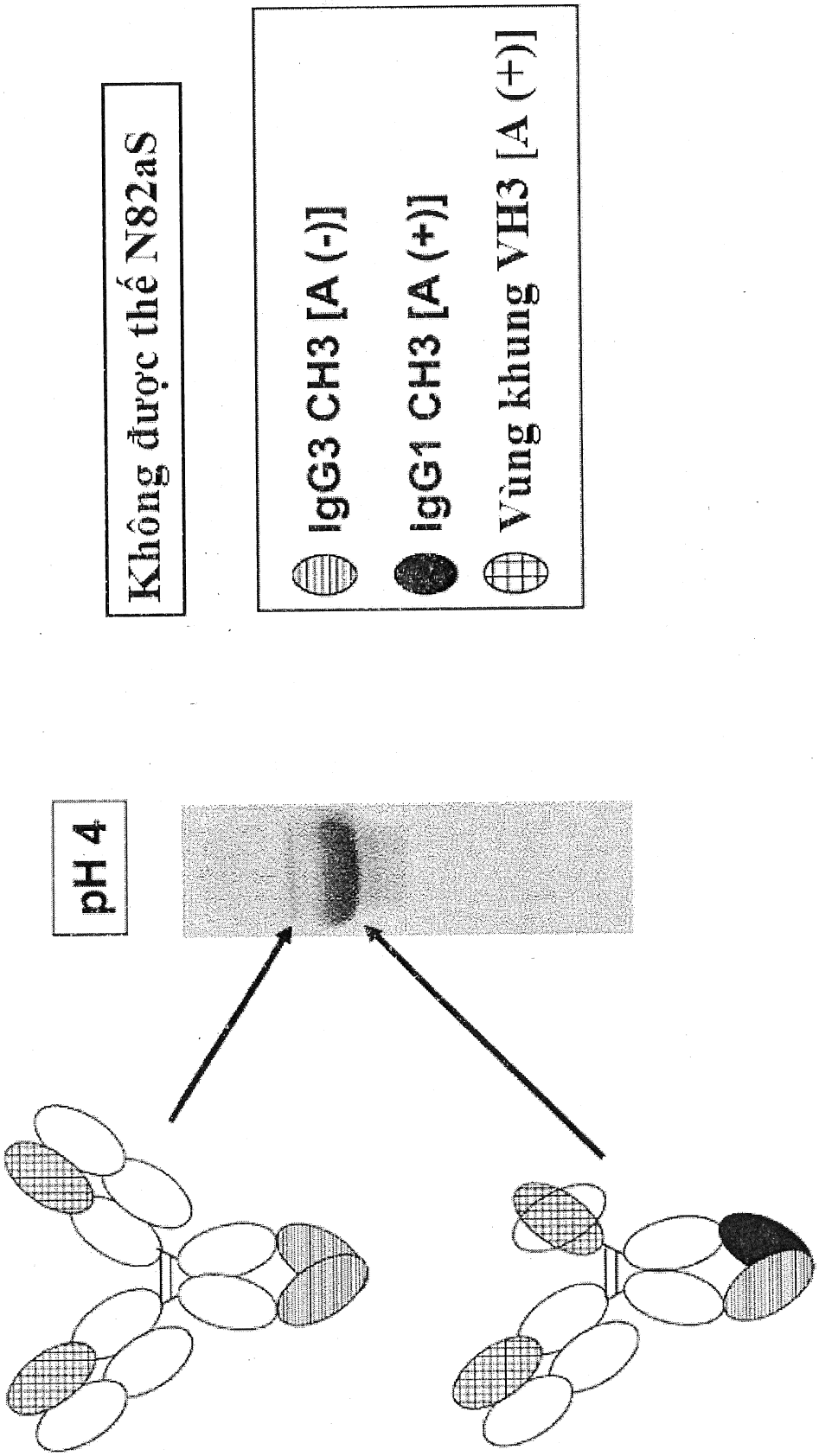
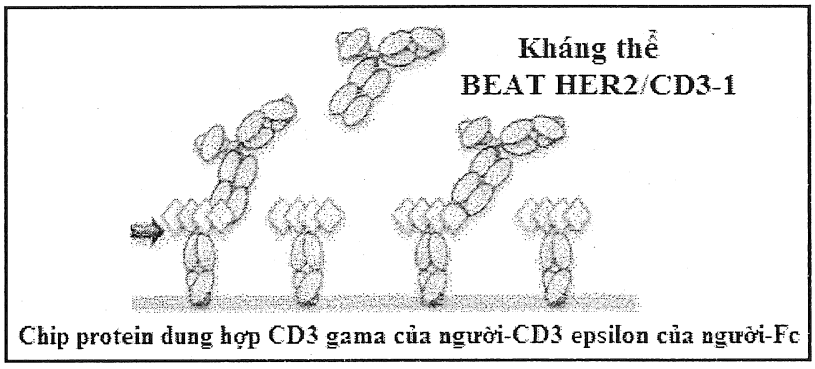
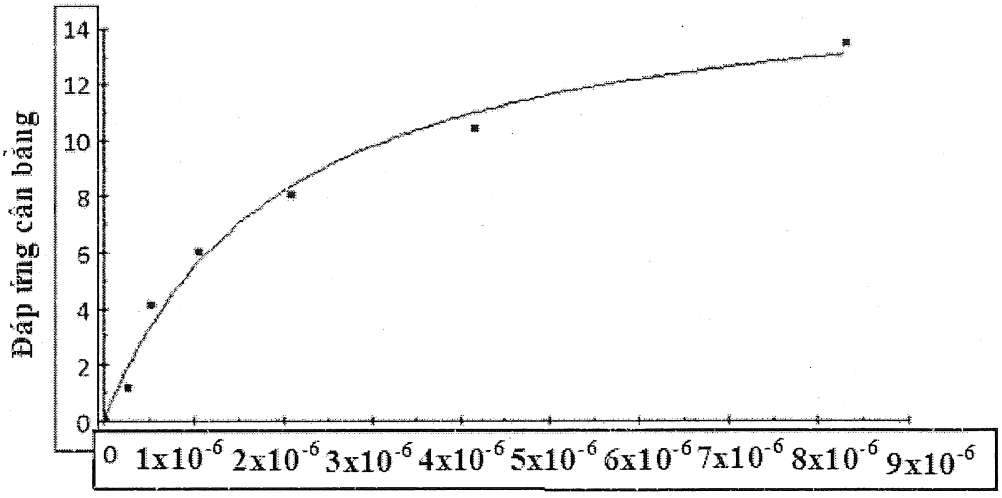


Fig.16A


Kháng thể
BEAT HER2/CD3-1
Chip protein dung hợp CD3 gama của người-CD3 epsilon của người-Fc


Đáp ứng cân bằng
0
2
4
6
8
10
12
14
0 1x10-6 2x10-6 3x10-6 4x10-6 5x10-6 6x10-6 7x10-6 8x10-6 9x10-6
Nồng độ chất phân tích (M)

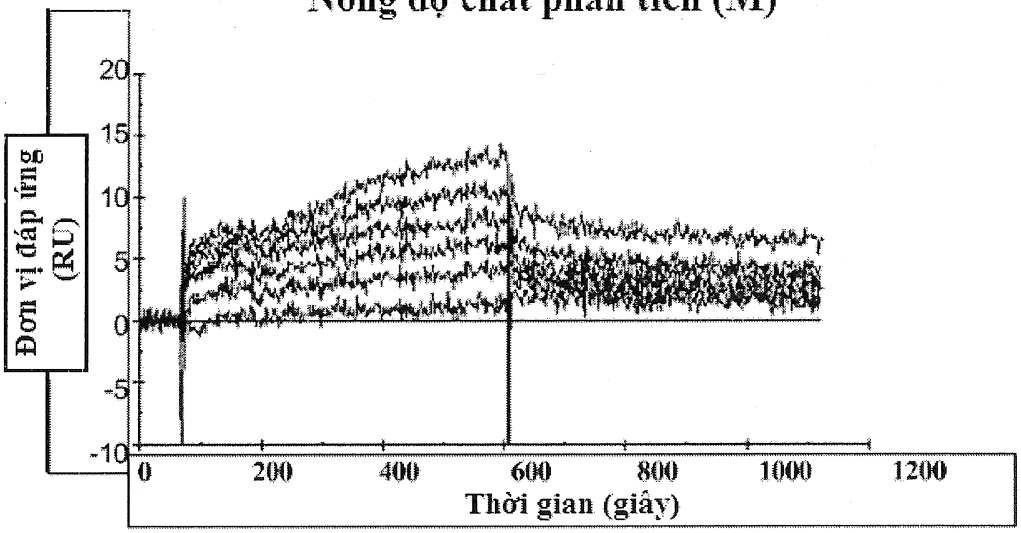

Đơn vị đáp ứng (RU)
20
15
10
5
0
-5
-10
0
200
400
600
800
1000
1200
Thời gian (giây)

Fig.16B

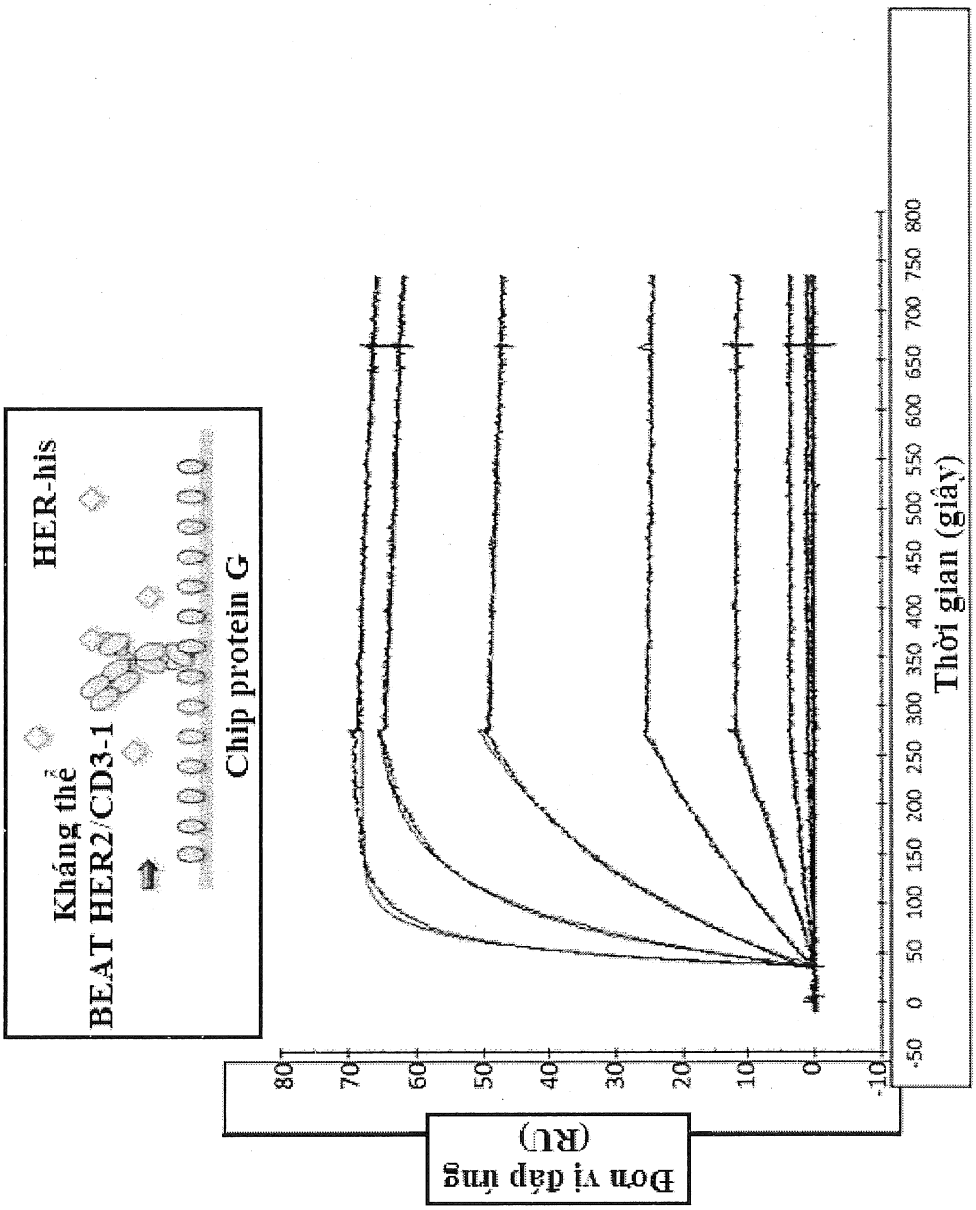

Kháng thể
BEAT HER2/CD3-1
HER-his
Chip protein G
Đơn vị đáp ứng
(RU)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-50
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
800
Thời gian (giây)

Fig.16C

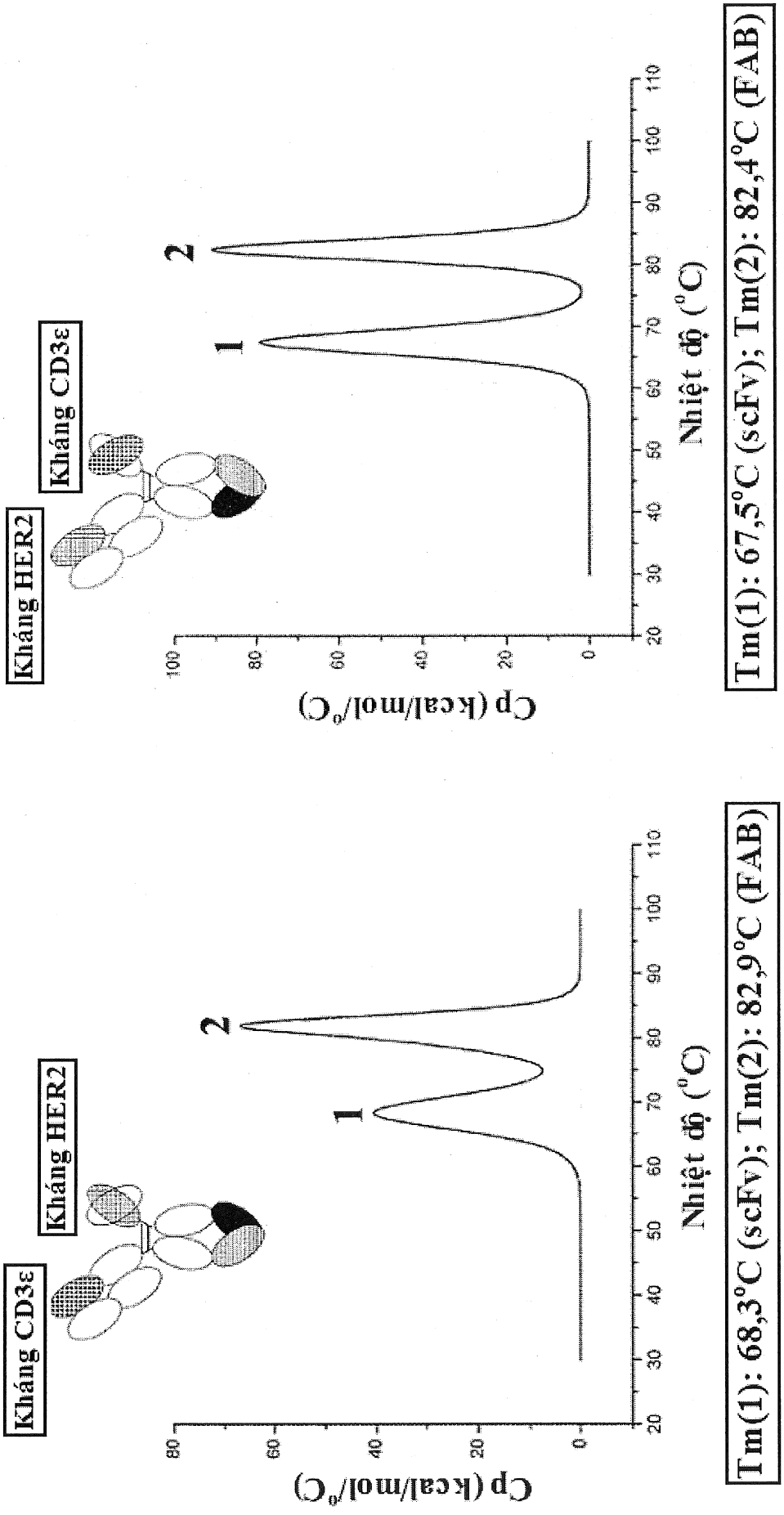

A
Kháng CD3ε
Kháng HER2
1
2
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
Tm(1): 68,3°C (scFv); Tm(2): 82,9°C (FAB)
B
Kháng HER2
Kháng CD3ε
1
2
Cp (kcal/mol/°C)
Nhiệt độ (°C)
Tm(1): 67,5°C (scFv); Tm(2): 82,4°C (FAB)

Fig.17A

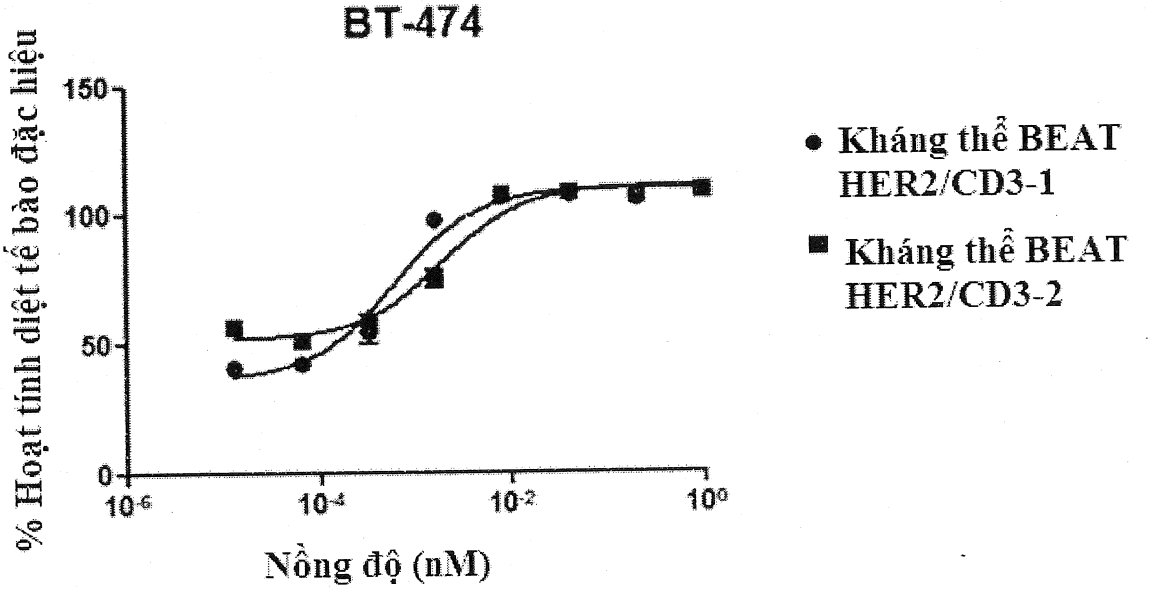


Fig.17B

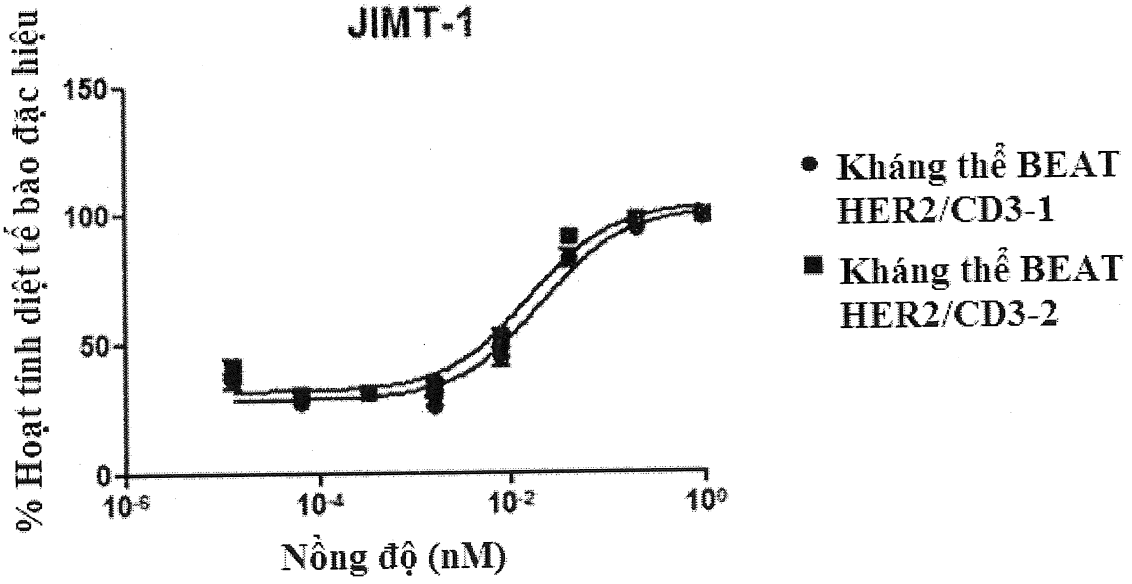


Fig.17C

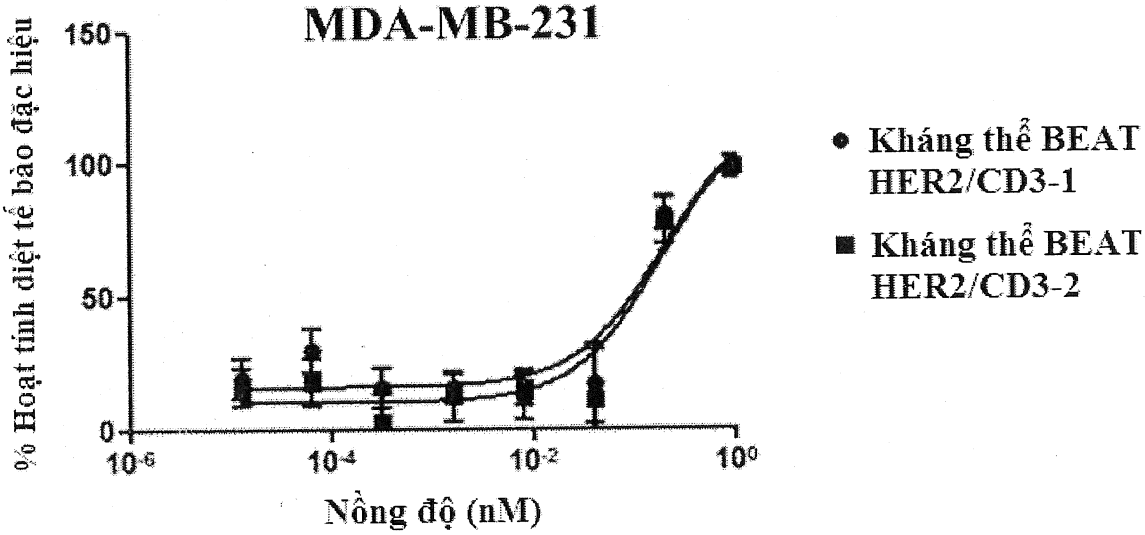


Fig.17D

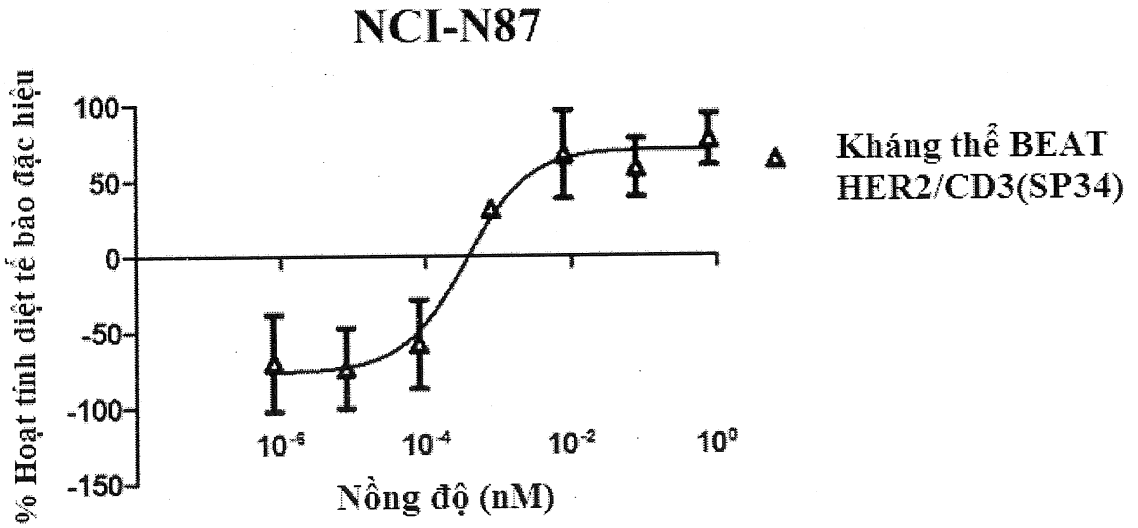


Fig.17E

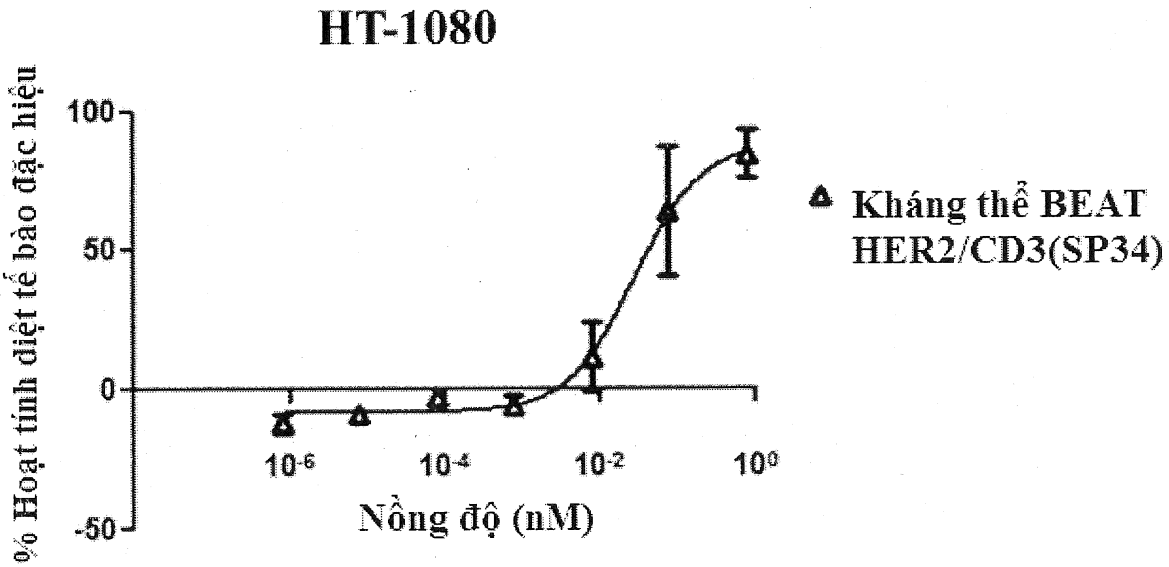


Fig.17F

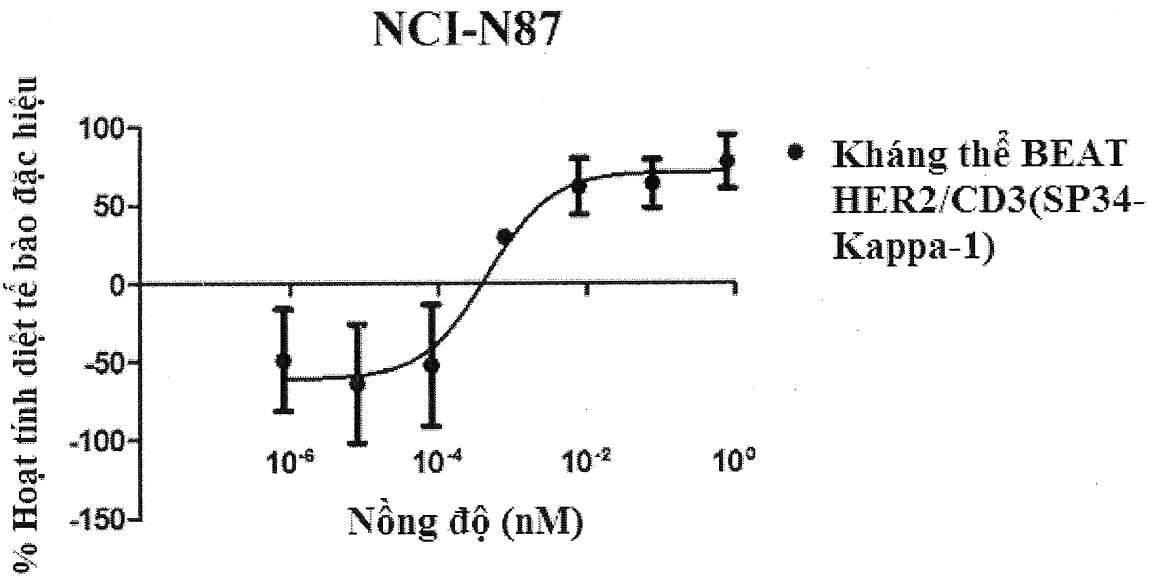


Fig.17G

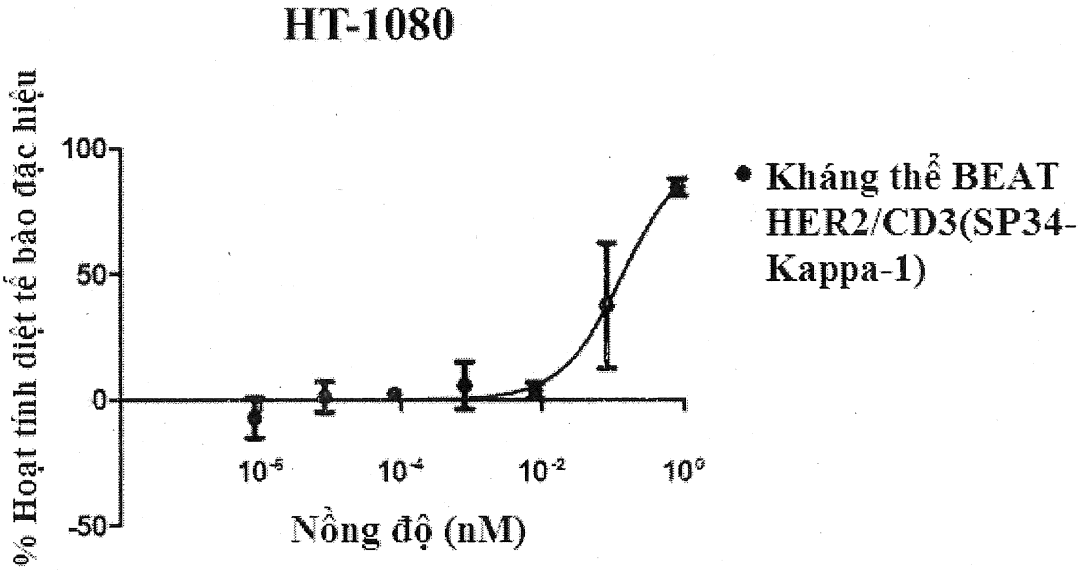


Fig.18A

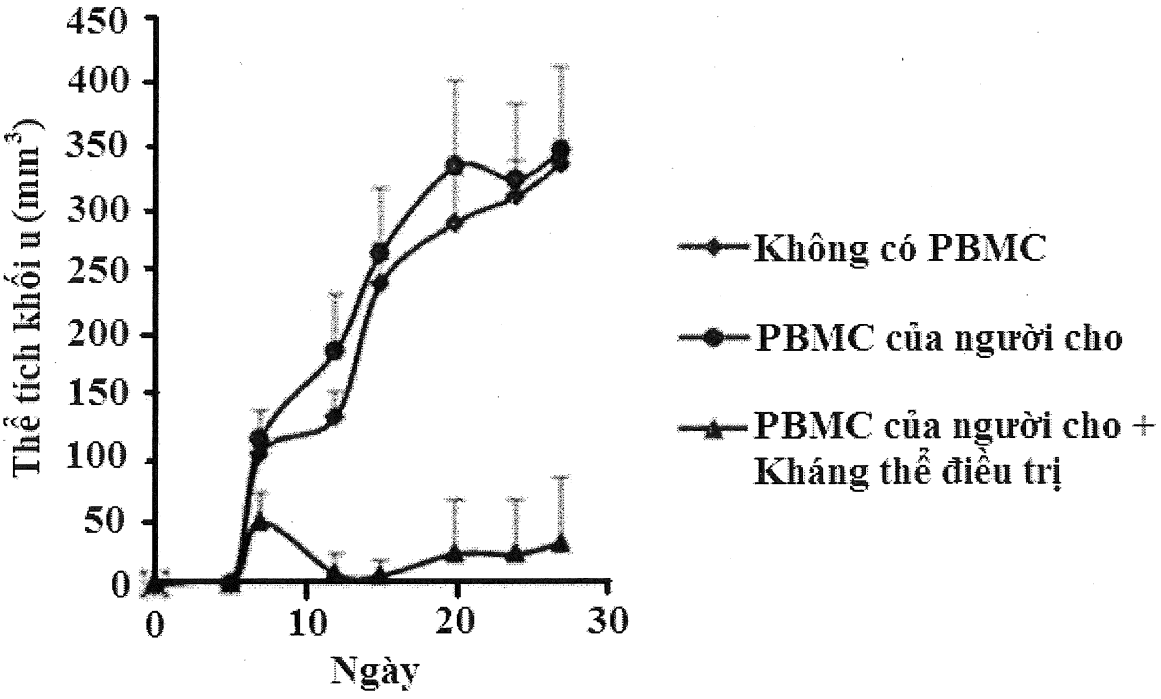


Fig.18B

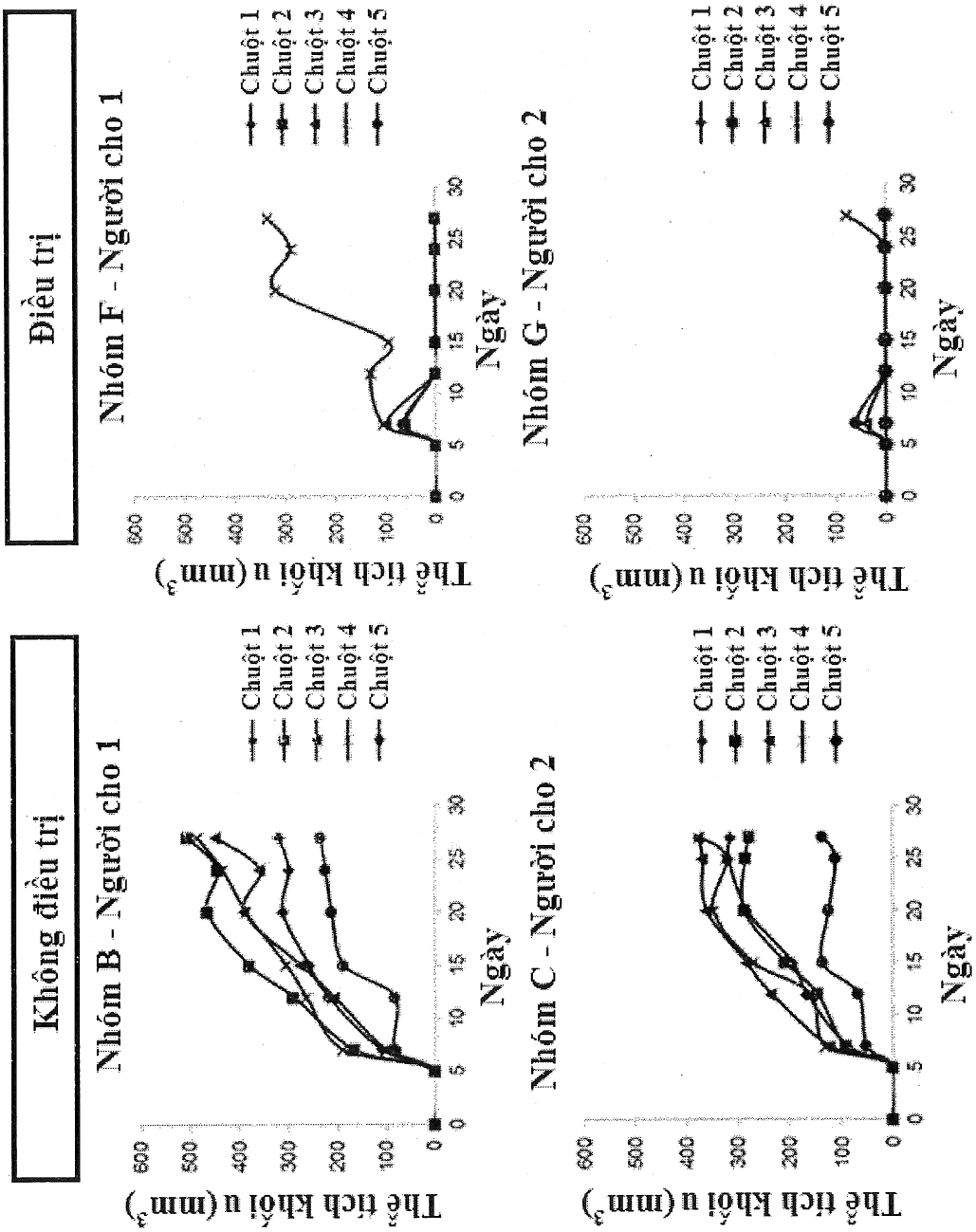

Không điều trị
Điều trị
Nhóm B - Người cho 1
Nhóm C - Người cho 2
Nhóm F - Người cho 1
Nhóm G - Người cho 2
Thể tích khối u (mm³)
Ngày
Chuột 1
Chuột 2
Chuột 3
Chuột 4
Chuột 5

Fig.18C

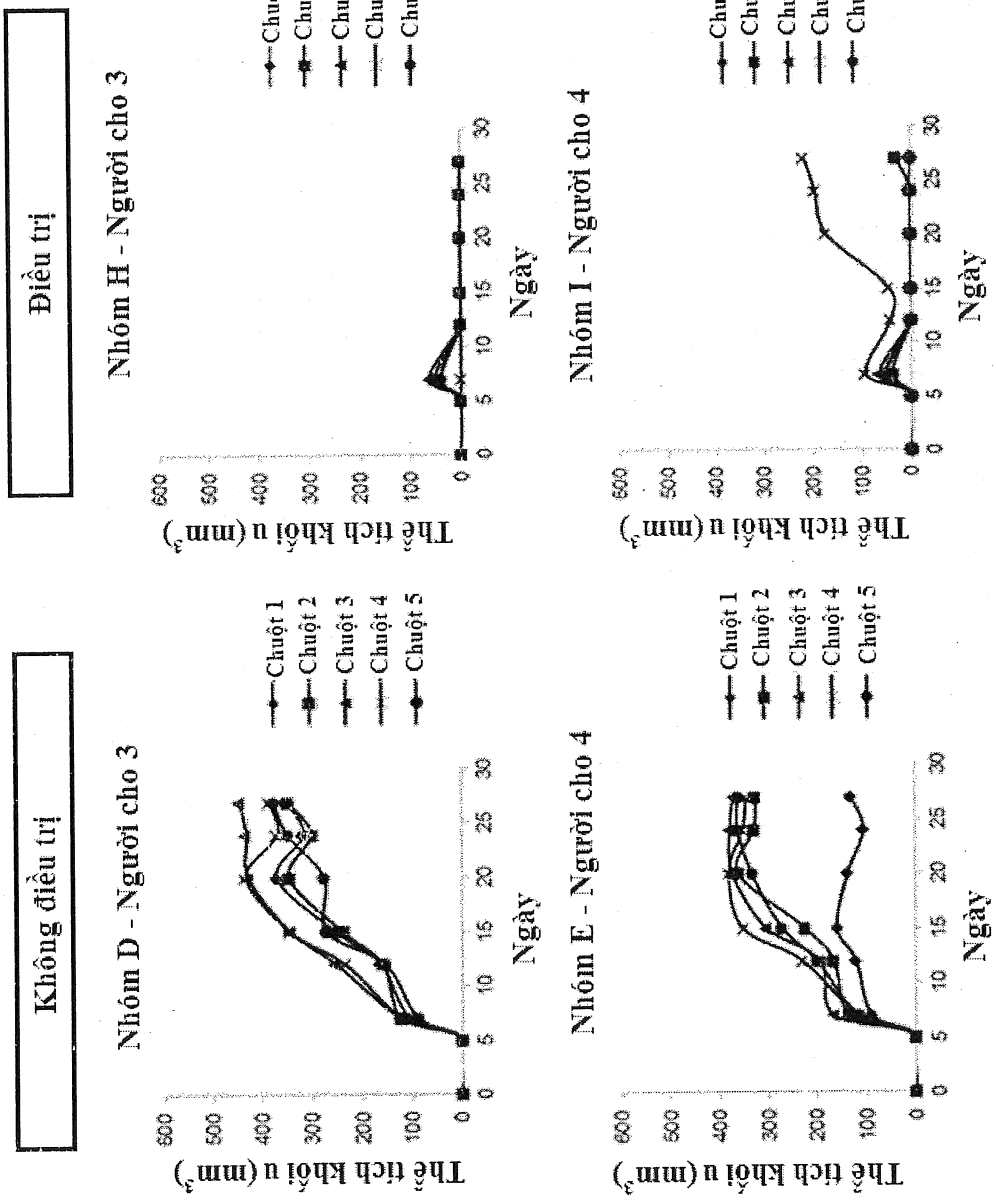

Không điều trị
Điều trị
Nhóm D - Người cho 3
Nhóm E - Người cho 4
Nhóm H - Người cho 3
Nhóm I - Người cho 4
Thể tích khối u (mm³)
Ngày
Chuột 1
Chuột 2
Chuột 3
Chuột 4
Chuột 5

Fig.19

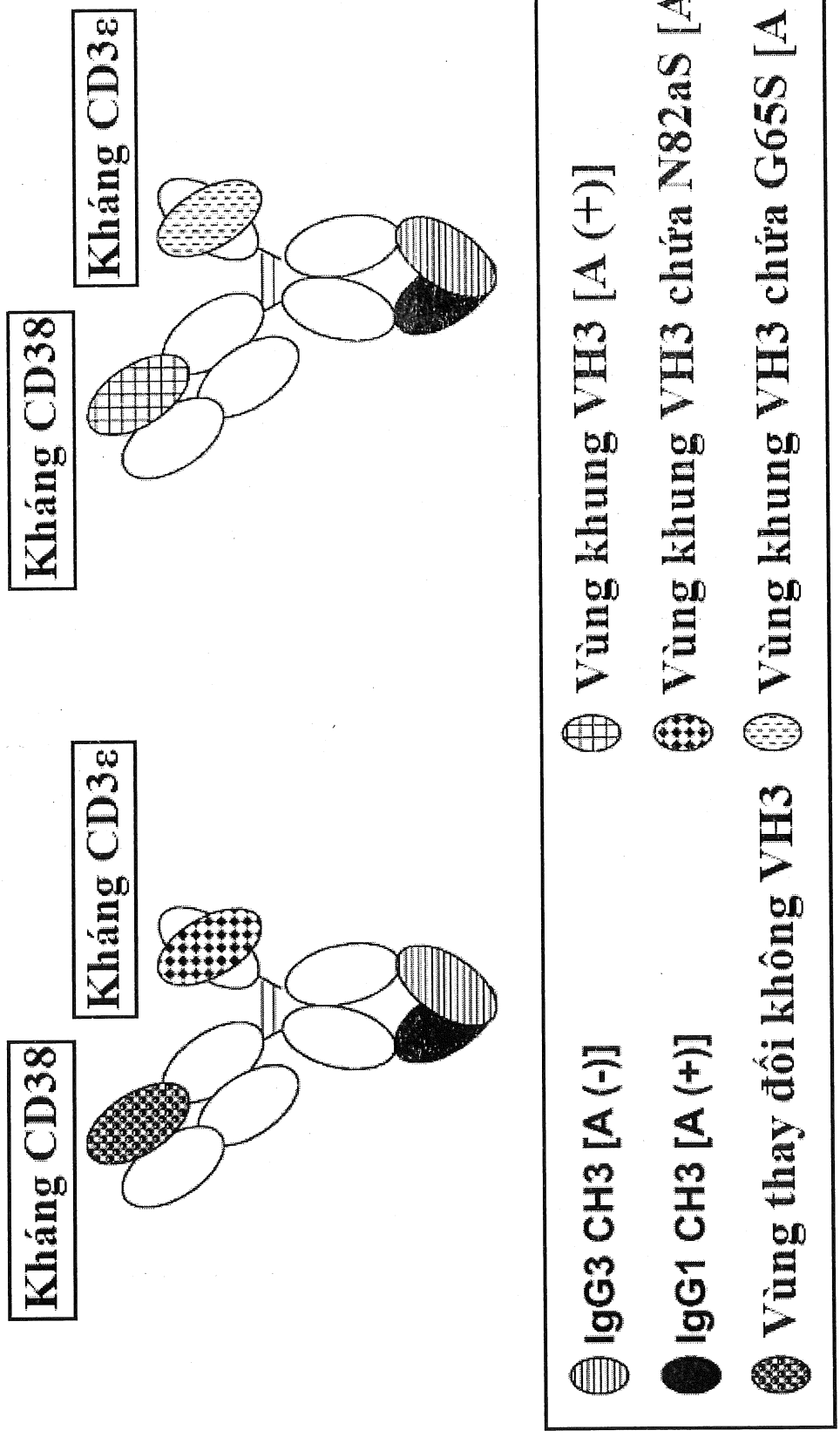

A
Kháng CD38
Kháng CD3ε
B
Kháng CD38
Kháng CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng thay đổi không VH3
Vùng khung VH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 chứa N82aS [A (-)]
Vùng khung VH3 chứa G65S [A (-)]

Fig.20A

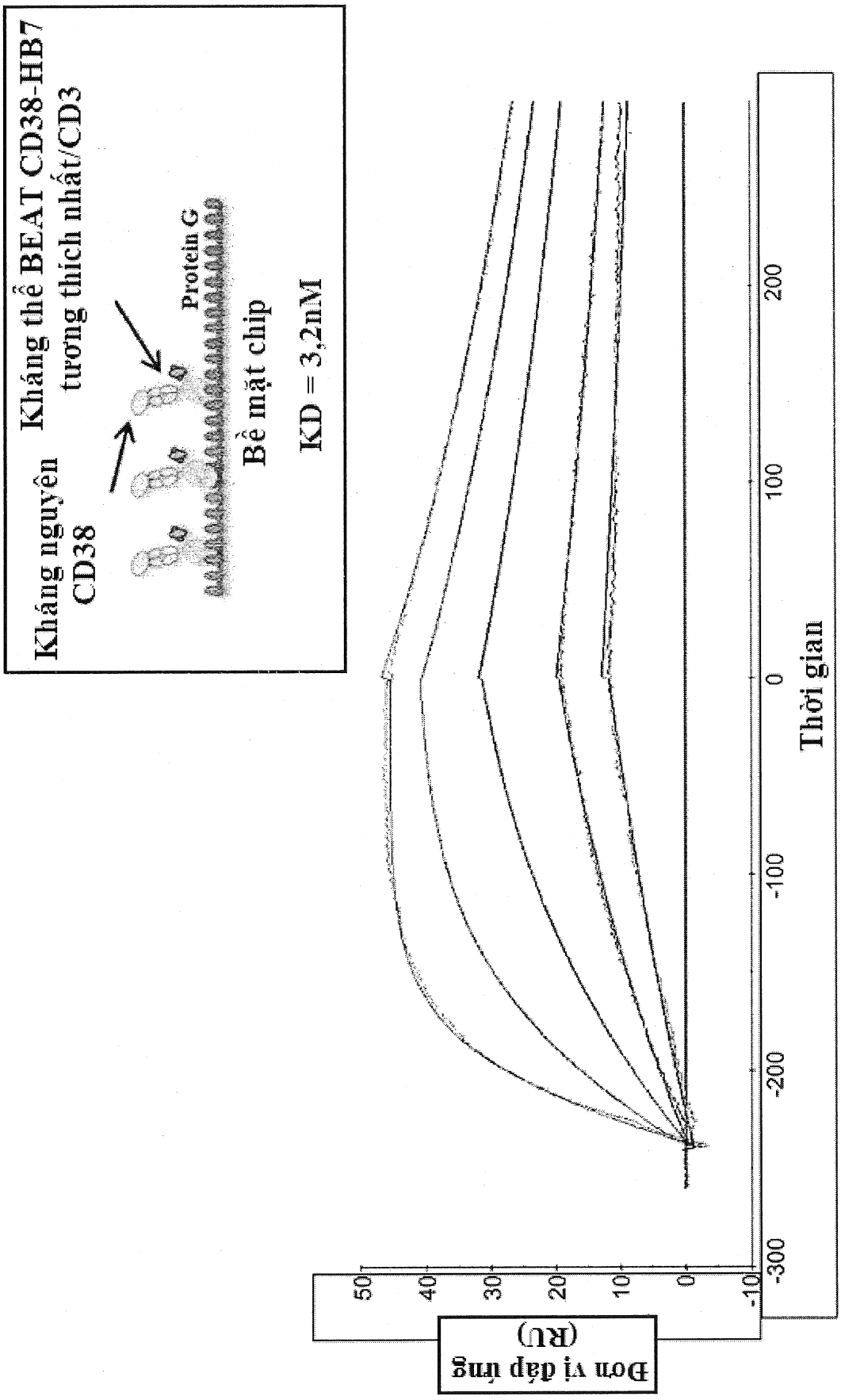
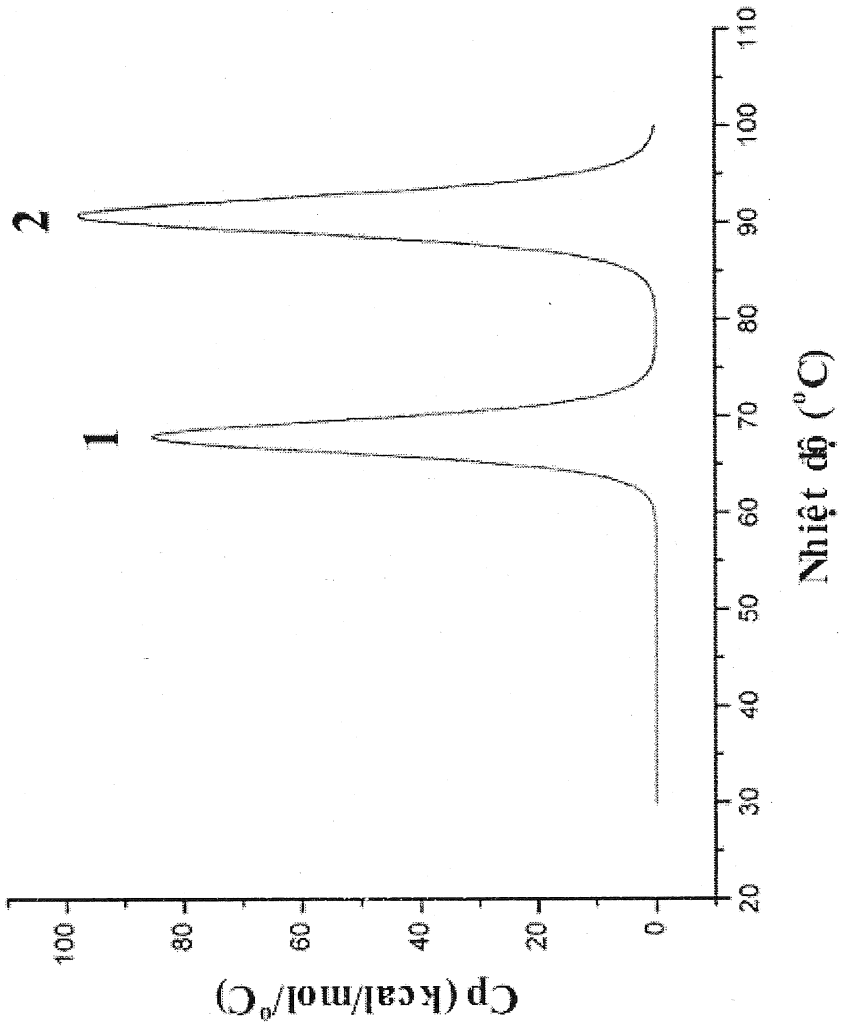

Kháng thể BEAT CD38-HB7 tương thích nhất/CD3
Kháng nguyên CD38
Protein G
Bề mặt chip
KD = 3,2nM
Đơn vị đáp ứng (RU)
50
40
30
20
10
0
-10
-300
-200
-100
0
100
200
Thời gian

Fig.20B



Tm(1): 67,9°C (scFv); Tm(2): 90,8°C (FAB)

Fig.21

RPMI 8226

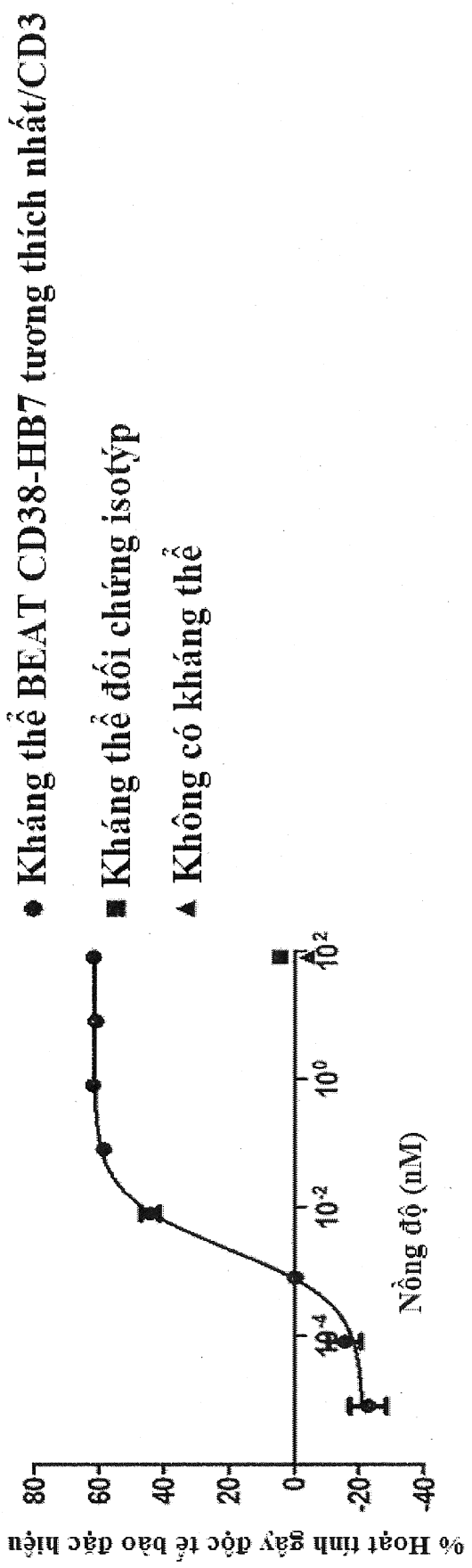


Fig.22

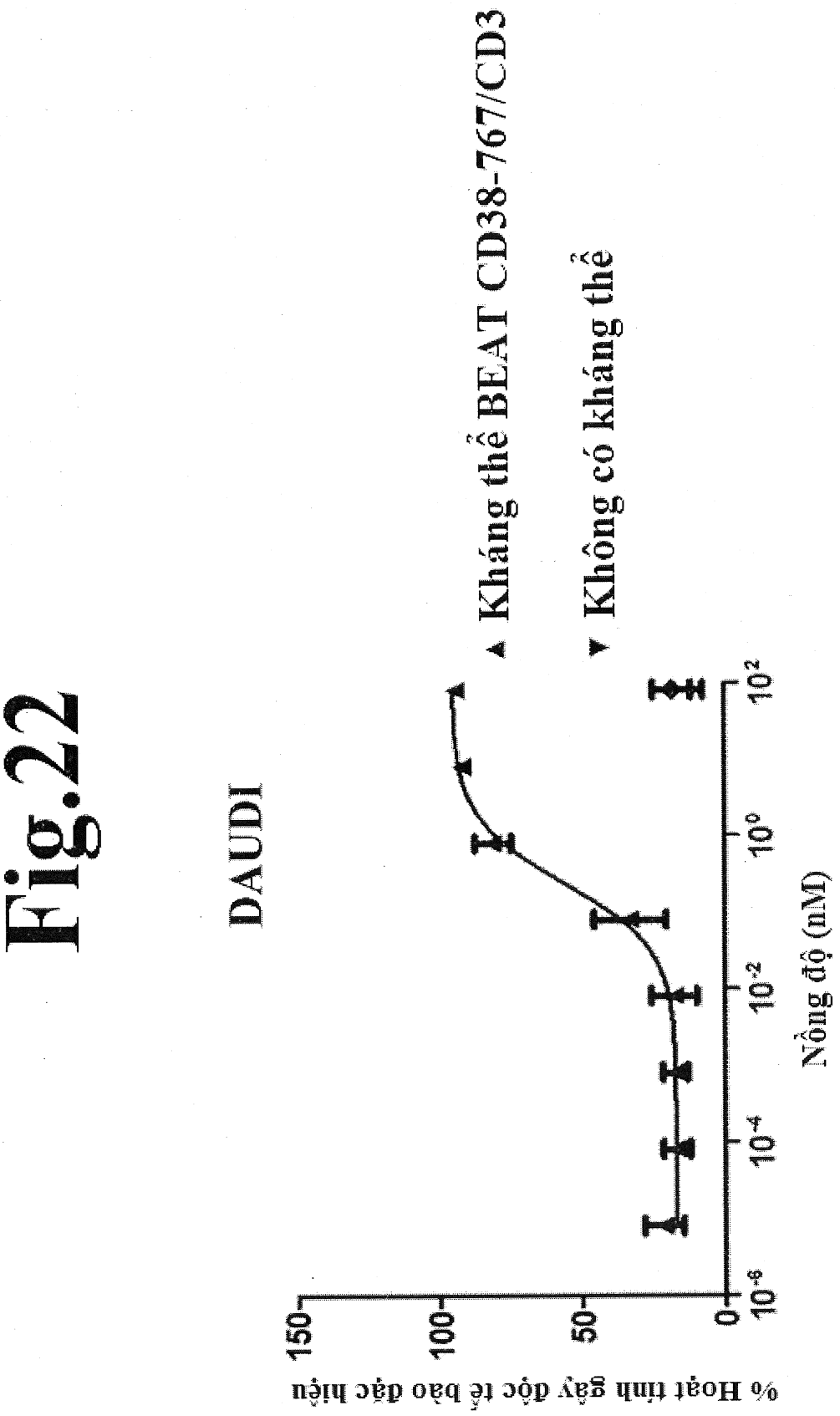

DAUDI
▲ Kháng thể BEAT CD38-767/CD3
▼ Không có kháng thể
% Hoạt tính gây độc tế bào đặc hiệu
150
100
50
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Nồng độ (nM)

Fig.23

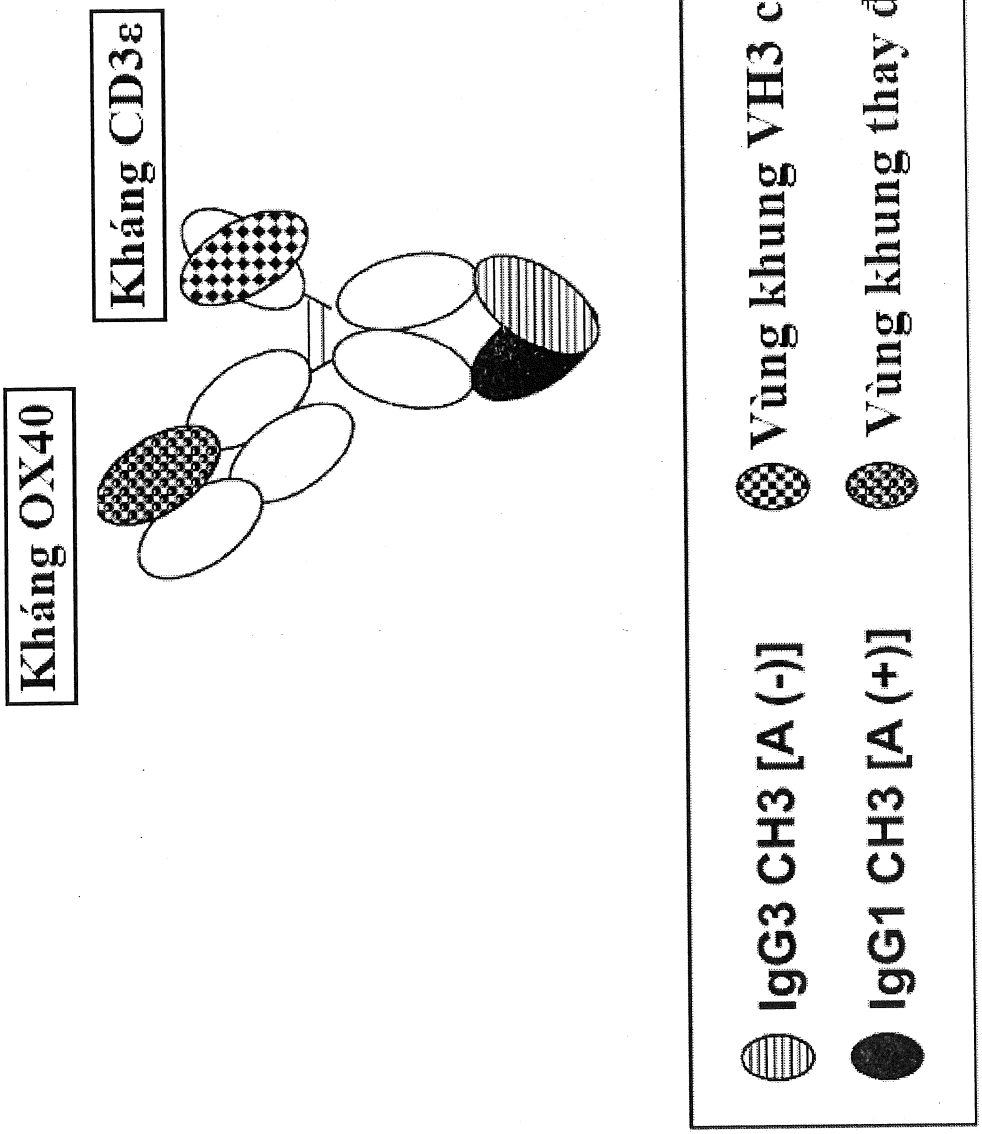

Kháng OX40
Kháng CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 chứa N82aS [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung thay đổi không VH3

Fig.24

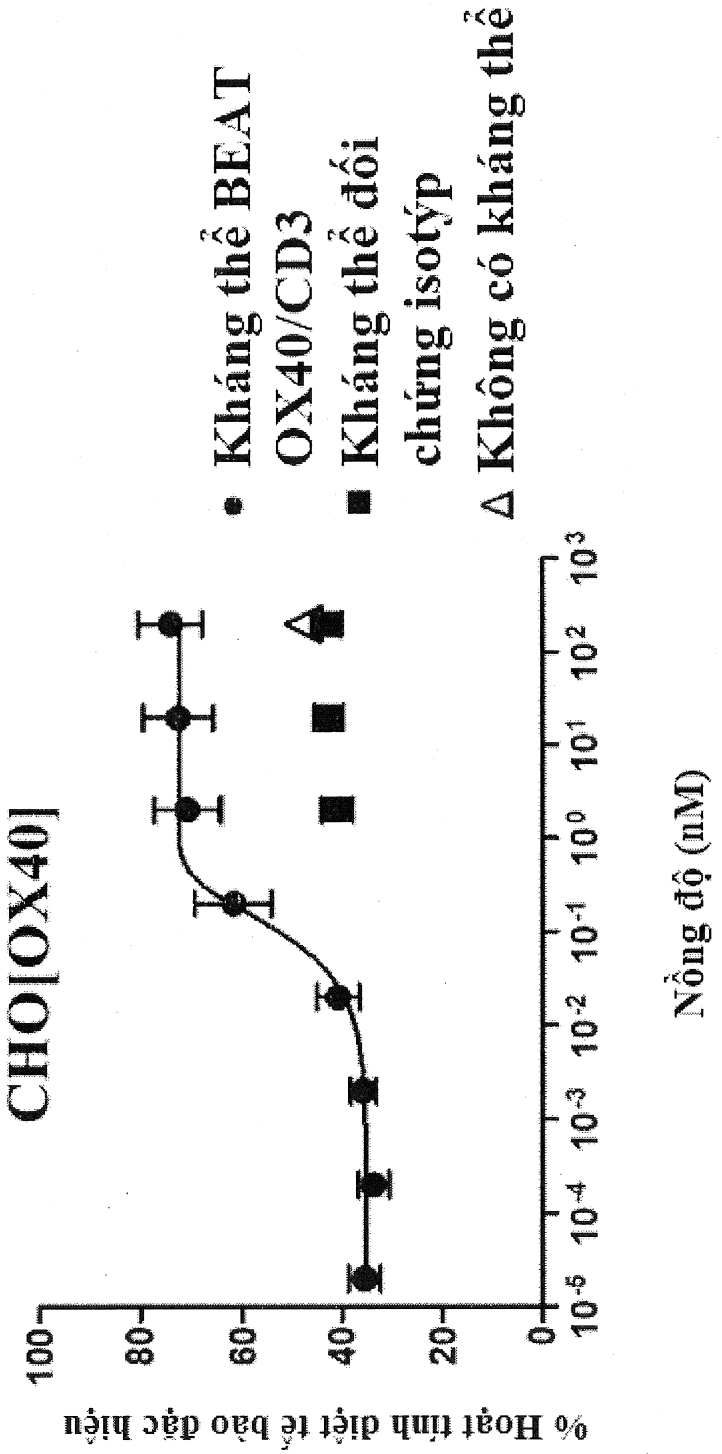

CHO[OX40]
% Hoạt tính diệt tế bào đặc hiệu
100
80
60
40
20
0
10^{-5} 10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3}
Nồng độ (nM)
• Kháng thể BEAT OX40/CD3
■ Kháng thể đối chứng isotýp
Δ Không có kháng thể

Fig.25

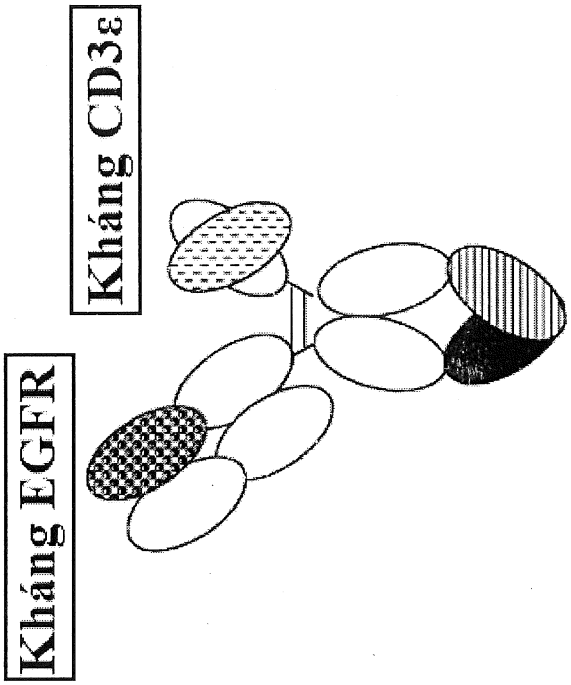

Kháng EGFR
Kháng CD3ε
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 chứa G65S [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung thay đổi không VH3

Fig.26

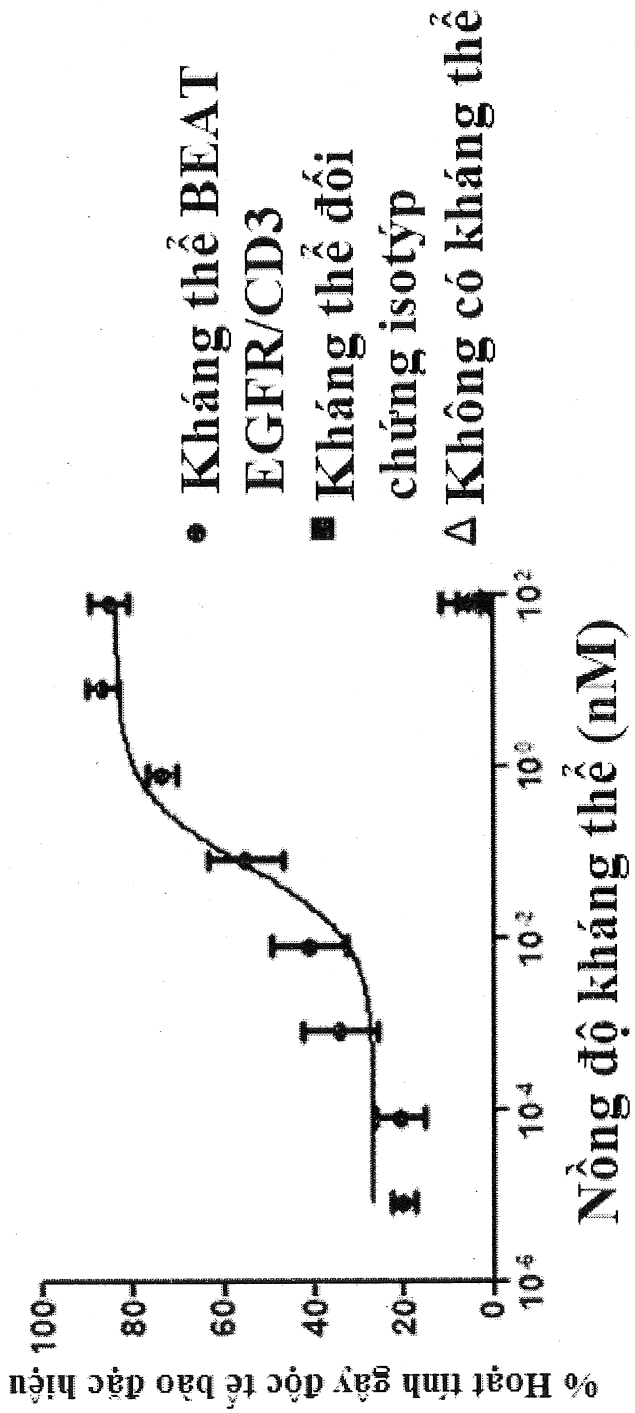

HT-29
• Kháng thể BEAT EGFR/CD3
■ Kháng thể đối chứng isotyp
Δ Không có kháng thể
% Hoạt tính gây độc tế bào đặc hiệu
100
80
60
40
20
0
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Nồng độ kháng thể (nM)

Fig.27

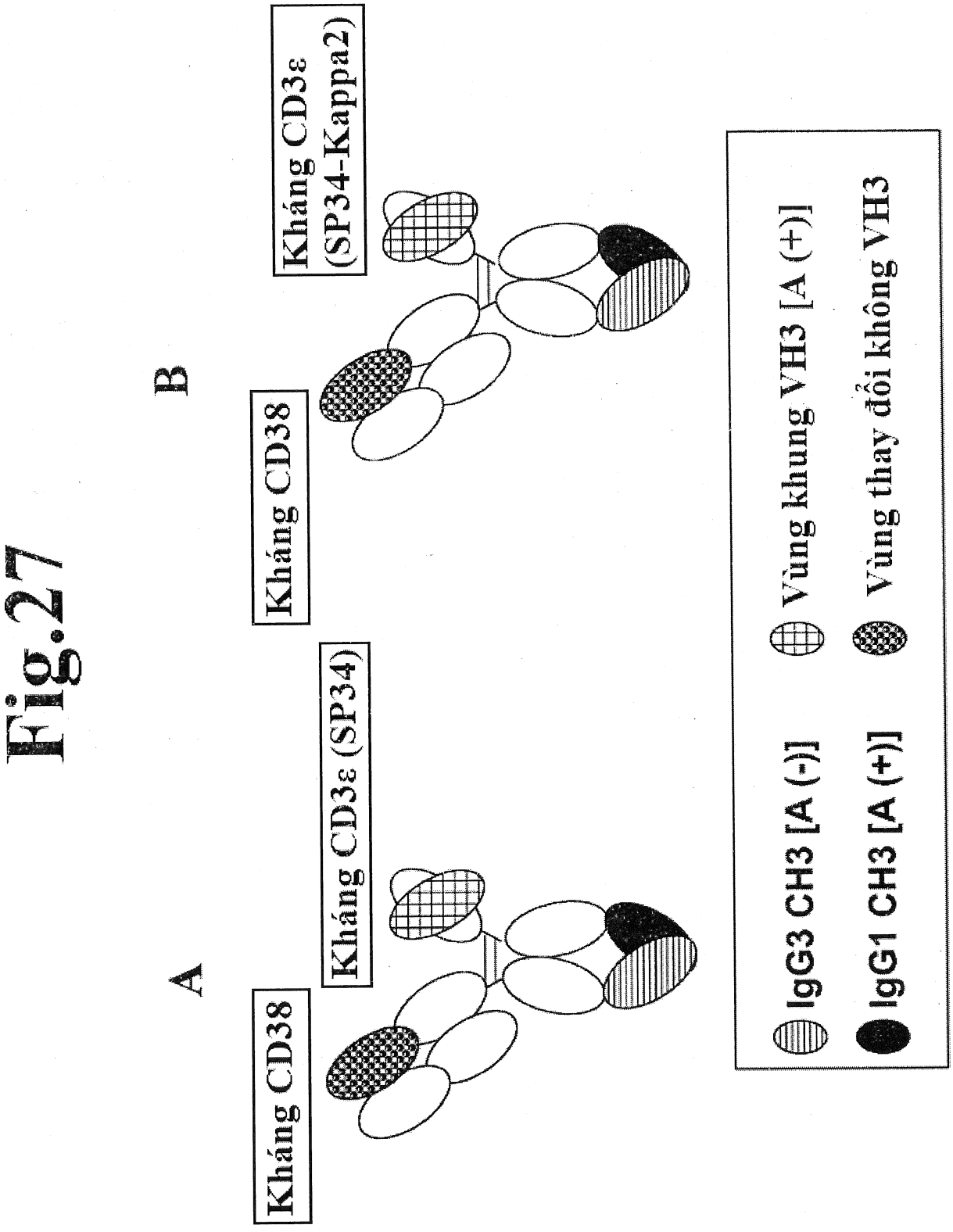

A
Kháng CD38
Kháng CD3ε (SP34)
B
Kháng CD38
Kháng CD3ε (SP34-Kappa2)
IgG3 CH3 [A (-)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng thay đổi không VH3

Fig.28

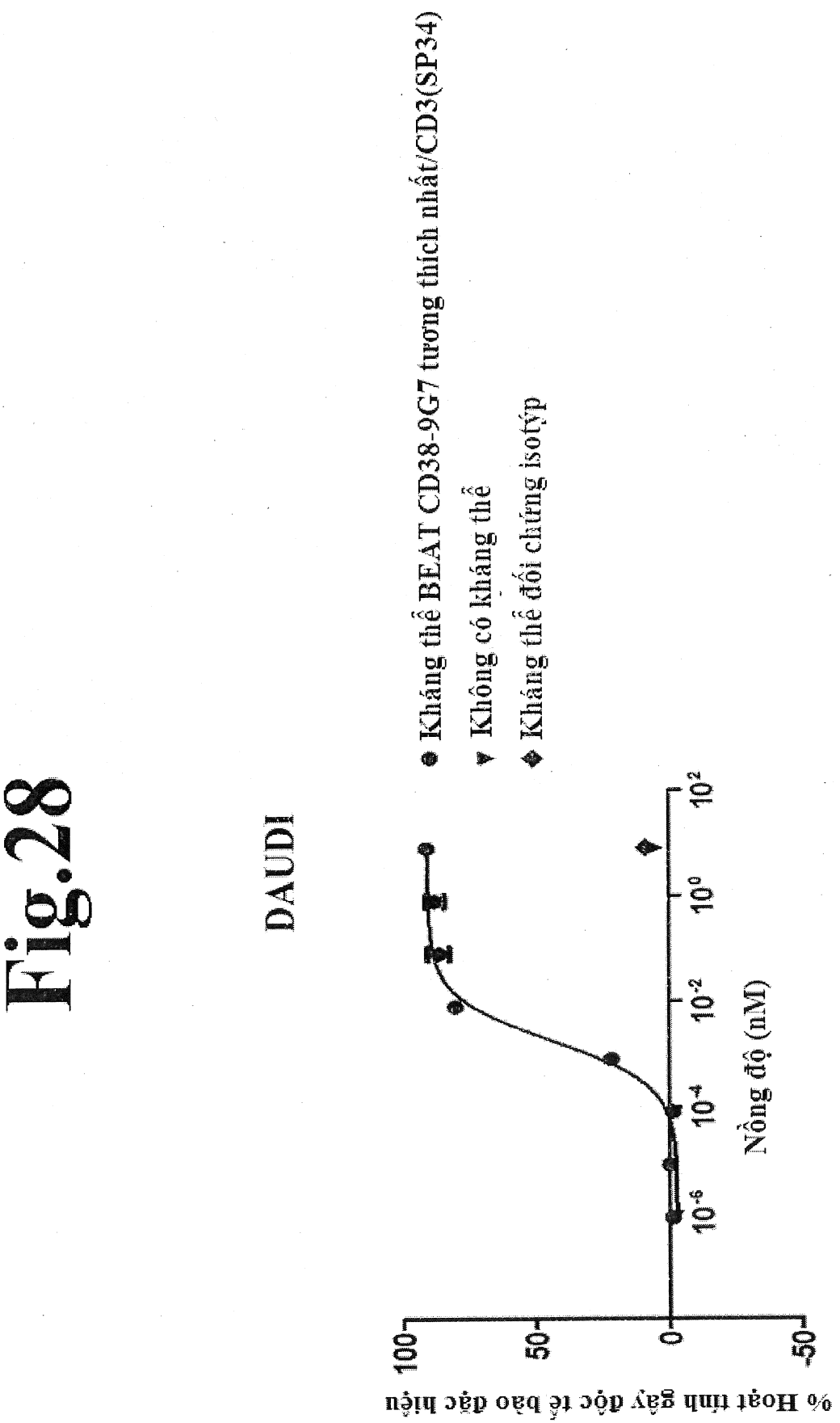

DAUDI
● Kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34)
▼ Không có kháng thể
◆ Kháng thể đối chứng isotýp
% Hoạt tính gây độc tế bào đặc hiệu
100
50
0
-50
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Nồng độ (nM)

Fig.29

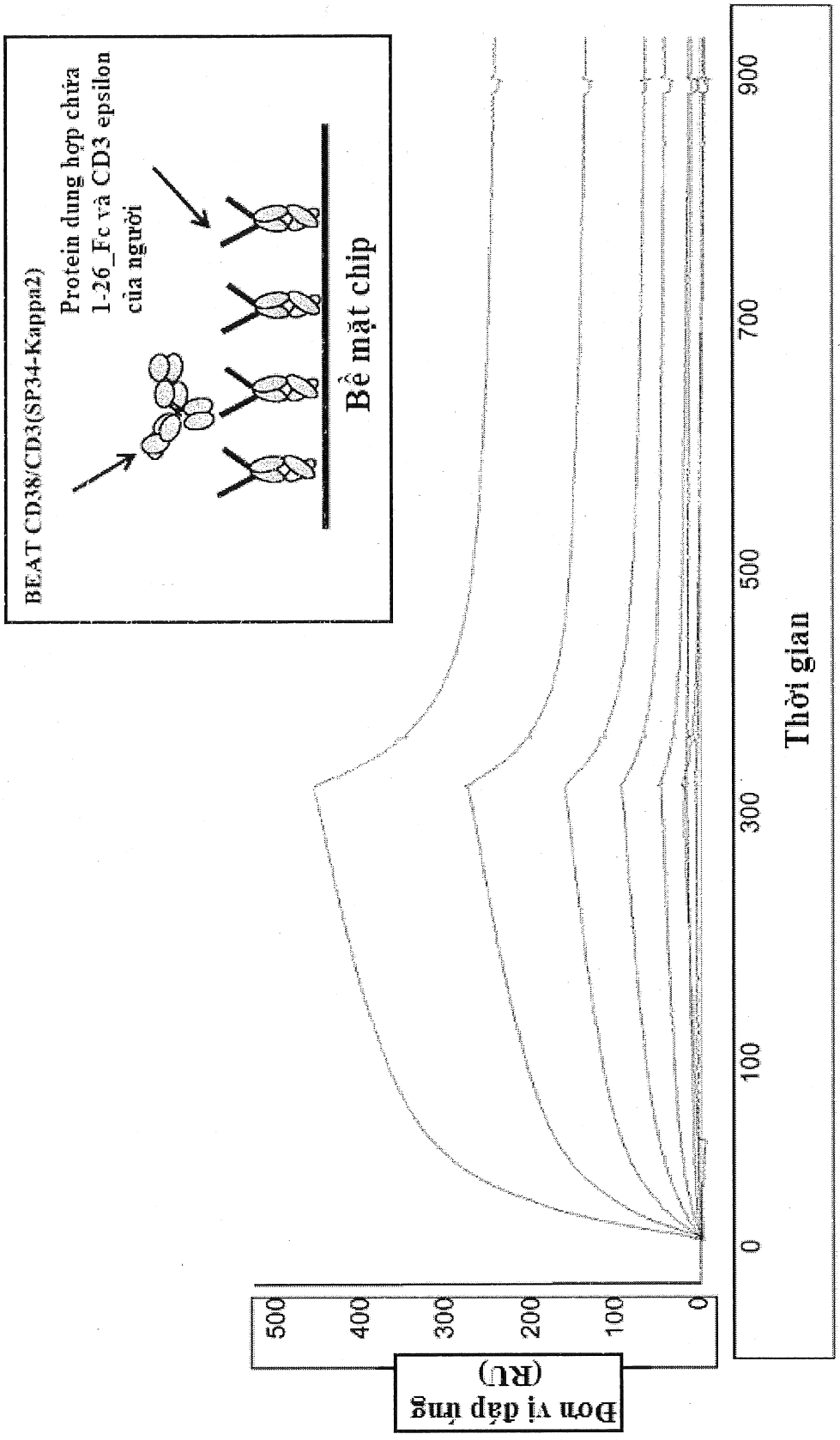

BEAT CD38/CD3(SP34-Kappa2)
Protein dung hợp chứa 1-26_Fc và CD3 epsilon của người
Bề mặt chip
Đơn vị đáp ứng (RU)
500
400
300
200
100
0
0
100
300
500
700
900
Thời gian

Fig.30

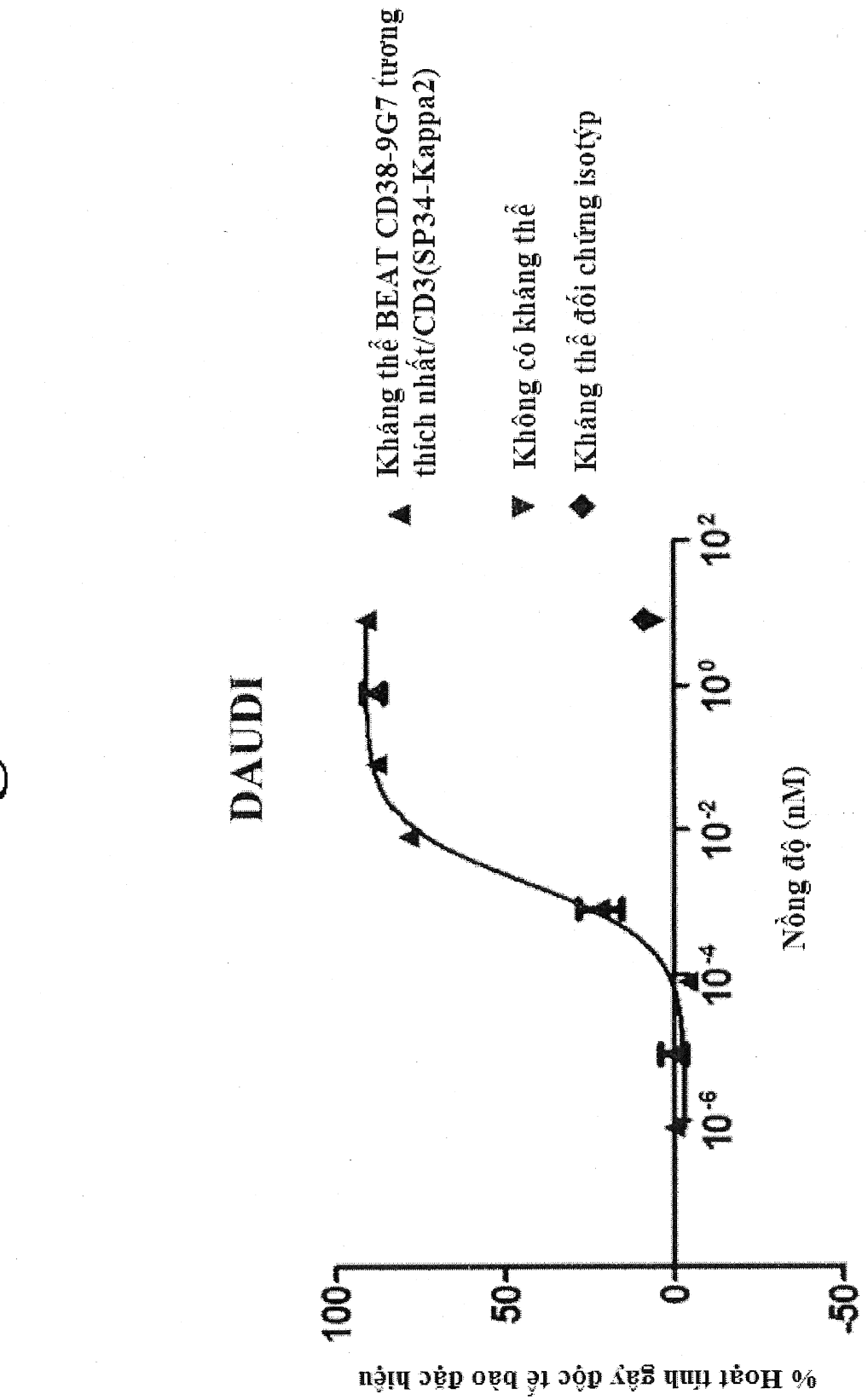

DAUDI
Kháng thể BEAT CD38-9G7 tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2)
Không có kháng thể
Kháng thể đối chứng isotyp
% Hoạt tính gây độc tế bào đặc hiệu
100
50
0
-50
10^{-6}
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Nồng độ (nM)

Fig.31

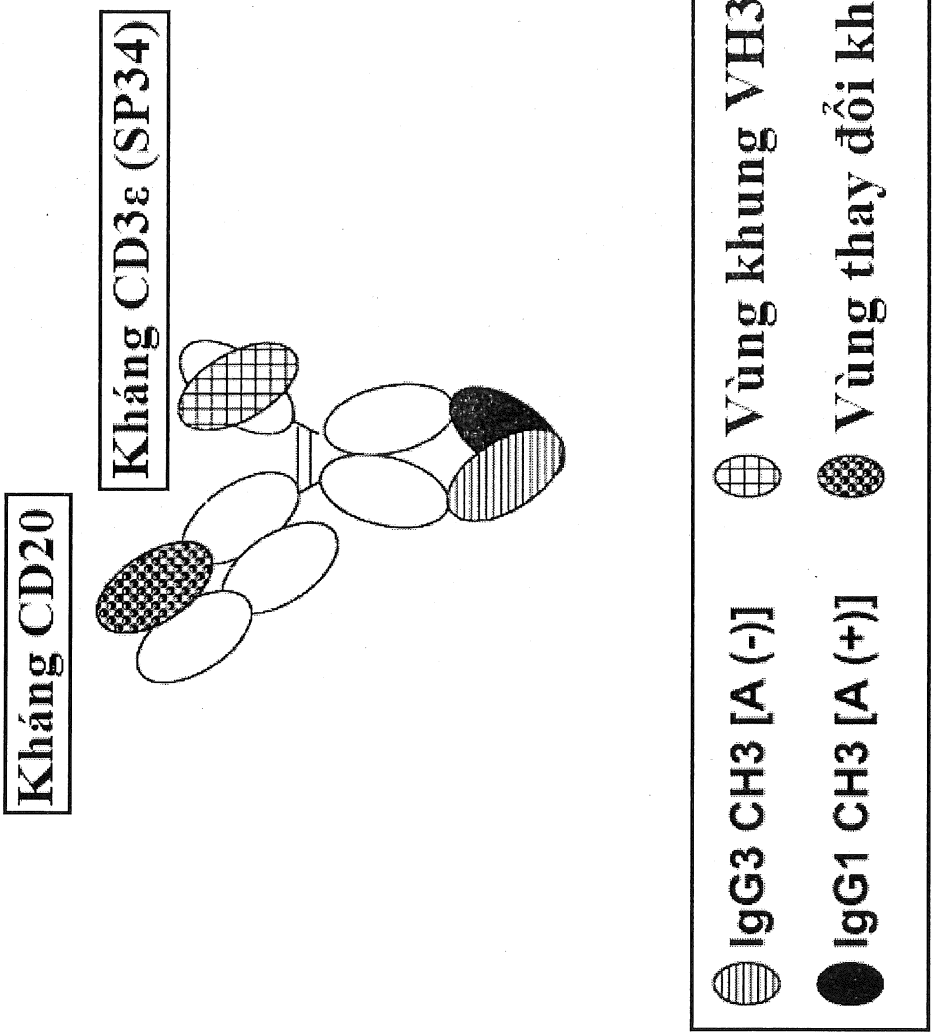
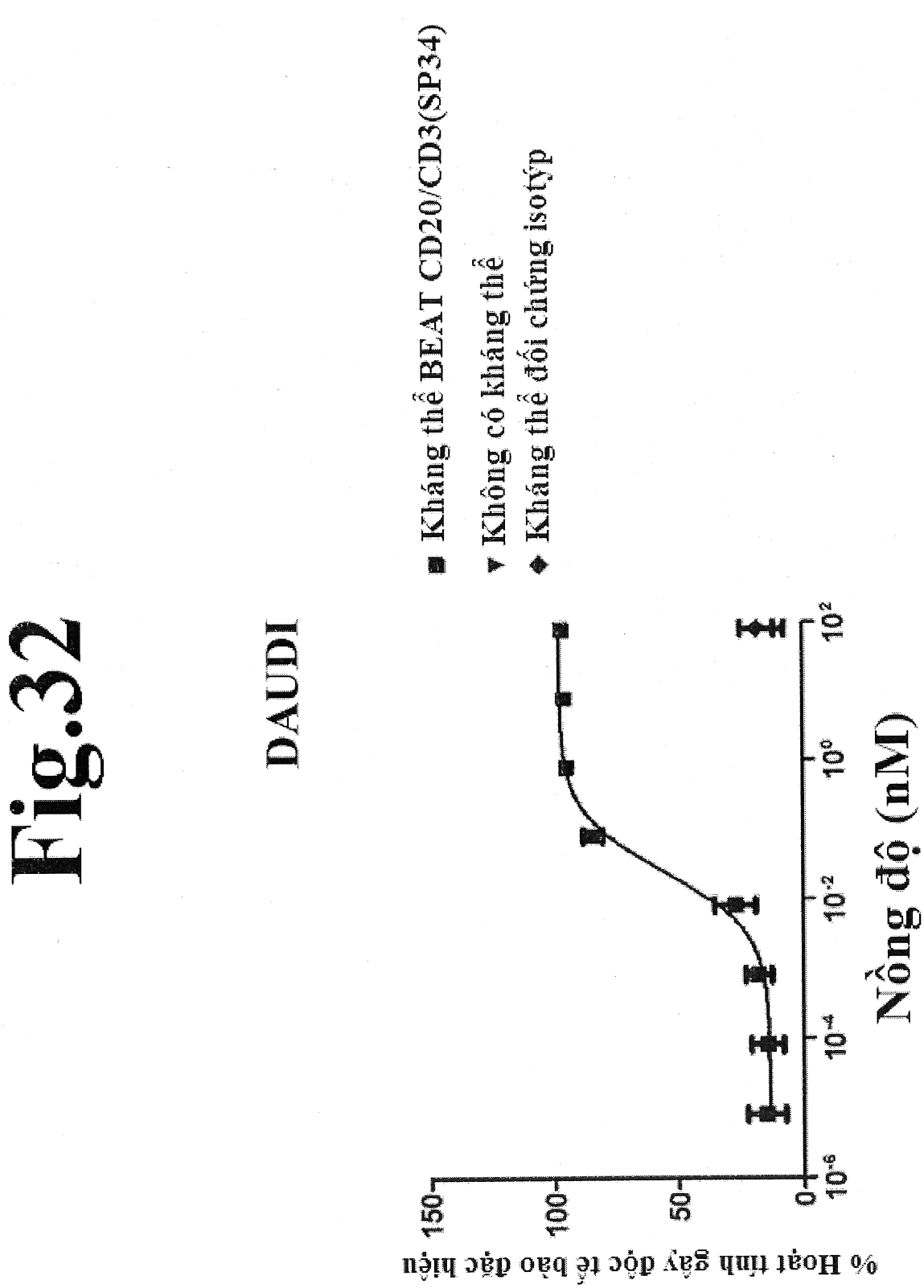

Kháng CD20
Kháng CD3ε (SP34)
IgG3 CH3 [A (-)]
IgG1 CH3 [A (+)]
Vùng khung VH3 [A (+)]
Vùng thay đổi không VH3

Fig.32


DAUDI
■ Kháng thể BEAT CD20/CD3(SP34)
▼ Không có kháng thể
◆ Kháng thể đối chứng isotyp
% Hoạt tính gây độc tế bào đặc hiệu
150
100
50
0
10⁻⁶
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
Nồng độ (nM)

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ICHNOS SCIENCES SA
<120> GLOBULIN MIỄN DỊCH DỊ DIME HOẶC MẢNH KHÁNG THỂ CỦA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT GLOBULIN MIỄN DỊCH NÀY
<130> P3104PC00
<160> 360
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.1-Fc 133
<400> 1

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

<210> 2
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.2-chuỗi nặng FAB-Fc 133 kháng HER2
<400> 2

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 3
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.3-chuỗi nhẹ kháng HER2
<400> 3
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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 4
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.4-scFv-Fc 133 kháng HER2
<400> 4
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

```
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
    130                 135                 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240
Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415
Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
    450                 455                 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
<210>  5
<211>  223
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.5-chuỗi nặng FAB kháng HER2
<400>  5
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                   5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
```

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 6
<211> 223
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.6-chuỗi nặng FAB G65S kháng HER2
<400> 6
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 7
<211> 223
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.7-chuỗi nặng FAB R66Q kháng HER2
<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Gln Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

```
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
<210>  8
<211>  223
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.8-chuỗi nặng FAB T68V kháng HER2
<400>  8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Val Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
<210>  9
<211>  223
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.9-chuỗi nặng FAB Q81E kháng HER2
<400>  9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
<210>  10
<211>  223
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.10-chuỗi nặng FAB N82aS kháng HER2
```

<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
<210> 11
<211> 223
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.11-chuỗi nặng FAB R19G/T57A/Y59A kháng HER2
<400> 11
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Ala Arg Ala Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
<210> 12
<211> 223
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.12-chuỗi nặng FAB T57A kháng HER2
<400> 12
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Ala Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 13
<211> 223
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.13-chuỗi nặng FAB T57E kháng HER2
<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Glu Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 14
<211> 475
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.14-chuỗi nặng scFv(G65S)-Fc 133 kháng HER2
<400> 14
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

```
    130                 135                 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240
Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415
Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
    450                 455                 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
<210>  15
<211>  475
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.15-chuỗi nặng scFv(N82aS)-Fc 133 kháng HER2
<400>  15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
    130                 135                 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
```

225 230 235 240
Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 16
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.16-chuỗi nặng FAB(G65S)-Fc 133 kháng HER2
<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

```
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
<210>  17
<211>  450
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.17-chuỗi nặng FAB(N82aS)-Fc 133 kháng HER2
<400>  17
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
```

```
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
<210>  18
<211>  119
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.18-Vùng thay đổi chuỗi nặng OKT3
<400>  18
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115
<210>  19
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.19-Vùng thay đổi chuỗi nhẹ OKT3
<400>  19
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
            100                 105
<210>  20
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.20-Vùng thay đổi chuỗi nặng Herceptin
<400>  20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
<210>  21
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.21-Vùng thay đổi chuỗi nhẹ Herceptin

<400>  21
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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys

<210> 23
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23
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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

<210> 24
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> 25
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.25-IgG1 chuỗi nặng thể khảm OKT3
<400> 25
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

```
    50                  55                  60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  26
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.26-Chuỗi nhẹ kappa của người thể khảm OKT3
<400>  26
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
```

```
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  27
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.27-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH
<400>  27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  28
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.28-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH1
<400>  28
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

```
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  29
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.29-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH2
<400>  29
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  30
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.30-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH3
<400>  30
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                   5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

```
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  31
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.31-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH4
<400>  31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

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

<210> 32
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.32-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH5
<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 33
<211> 449

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.33-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH6
<400> 33

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
```

<210> 34
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.34-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH7
<400> 34

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

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  35
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.35-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH8
<400>  35
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
```

```
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  36
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.36-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH9
<400>  36
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys
<210> 37
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.37-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH10
<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Ala Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

```
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  38
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.38-Chuỗi nặng nhân tạo OKT3 chứa vùng VH11
<400>  38
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  39
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.39-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL
<400>  39
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 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
```

```
            20                  25                  30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  40
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.40-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL1
<400>  40
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 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
            20                  25                  30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  41
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.41-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL2
<400>  41
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
            20                  25                  30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95
```

```
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  42
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.42-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL3
<400>  42
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
            20                  25                  30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  43
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.43-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL4
<400>  43
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
            20                  25                  30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
```

```
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  44
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.44-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL5
<400>  44
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  45
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.45-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL6
<400>  45
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
            20                  25                  30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  46
<211>  213
```

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.46-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL7
<400> 46
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 47
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.47-Chuỗi nhẹ nhân tạo OKT3 chứa vùng VL8
<400> 47
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 48
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.48-Vùng VH8 nhân tạo OKT3
<400> 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.49-Vùng VH11 nhân tạo OKT3
<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.50-Vùng VL4 nhân tạo OKT3
<400> 50
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.51-Vùng VL8 nhân tạo OKT3
<400> 51
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val
20 25 30
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 52
<211> 472

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.52-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv OKT3 của chuột nhắt
<400> 52

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
130 135 140
Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
145 150 155 160
Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
165 170 175
Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
180 185 190
Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
195 200 205
Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
210 215 220
Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 53
<211> 477
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.53-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH5-VL3
<400> 53

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

```
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
    130                 135                 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
            180                 185                 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
    210                 215                 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
                245                 250                 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
            260                 265                 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
        275                 280                 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
    290                 295                 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305                 310                 315                 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                325                 330                 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
            340                 345                 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
        355                 360                 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
    370                 375                 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385                 390                 395                 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
                405                 410                 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
            420                 425                 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
        435                 440                 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
    450                 455                 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
<210>  54
<211>  477
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.54-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH6-
VL4
<400>  54
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
```

```
        115                 120                 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
    130                 135                 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
            180                 185                 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
    210                 215                 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
                245                 250                 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
            260                 265                 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
        275                 280                 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
    290                 295                 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305                 310                 315                 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                325                 330                 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
            340                 345                 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
        355                 360                 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
    370                 375                 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385                 390                 395                 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
                405                 410                 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
            420                 425                 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
        435                 440                 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
    450                 455                 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
<210>  55
<211>  477
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.55-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH6-
VL5
<400>  55
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
    130                 135                 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
                165                 170                 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
            180                 185                 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 56
<211> 477
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.56-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH8-VL4
<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 57
<211> 477
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.57-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH8-VL8
<400> 57

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 58
<211> 245
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.58-mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH8-VL4
<400> 58
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 59
<211> 245
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.59-mảnh scFv nhân tạo OKT3 VH8-VL8
<400> 59
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln

```
                165                 170                 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
            180                 185                 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
        195                 200                 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
    210                 215                 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240
Lys Val Glu Ile Lys
                245
```

<210> 60
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.60-Vùng SP34 VH của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 60

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

<210> 61
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.61-Vùng SP34 VL của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 61

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

<210> 62
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.62-IgG1 chuỗi nặng SP34 thể khảm
<400> 62

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 63
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.63-Chuỗi nhẹ SP34 thể khảm (V lambda của chuột nhắt-vùng hằng định lambda của người)
<400> 63

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

<210> 64

<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.64-Chuỗi nặng nhân tạo SP34 chứa vùng VH1
<400> 64

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
        355                 360                 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385                 390                 395                 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                405                 410                 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 65
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.65-Chuỗi nặng nhân tạo SP34 chứa vùng VH2
<400> 65

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

```
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
        355                 360                 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385                 390                 395                 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                405                 410                 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
<210>  66
<211>  455
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.66-Chuỗi nặng nhân tạo SP34 chứa vùng VH3
<400>  66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                   5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
```

```
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
        355                 360                 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385                 390                 395                 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                405                 410                 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
<210>  67
<211>  455
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.67-Chuỗi nặng nhân tạo SP34 chứa vùng VH4
<400>  67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285
```

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 68
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.68-Chuỗi nặng nhân tạo SP34 chứa vùng VH5
<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

```
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                405                 410                 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
<210>  69
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.69-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL1
<400>  69
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  70
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.70-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL2
<400>  70
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  71
```

<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.71-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL3
<400> 71
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 72
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.72-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL4
<400> 72
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 73
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.73-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL5
<400> 73
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

```
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  74
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.74-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL6
<400>  74
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  75
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.75-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL7
<400>  75
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
```

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 76
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.76-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL8
<400> 76
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 77
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.77-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL9
<400> 77
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

```
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  78
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.78-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL10
<400>  78
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  79
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.79-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL11
<400>  79
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  80
<211>  217
```

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.80-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL12
<400> 80
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 81
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.81-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL13
<400> 81
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 82
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.82-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL14
<400> 82
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30

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

<210> 83
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.83-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL15
<400> 83
Glu Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 84
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.84-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL16
<400> 84
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr

```
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  85
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.85-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL17
<400>  85
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  86
<211>  217
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.86-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL18
<400>  86
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
```

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 87
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.87-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL19
<400> 87
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 88
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.88-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL20
<400> 88
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Thr Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 89
<211> 217
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.89-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL21
<400> 89
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 90
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.90-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa vùng VL22
<400> 90
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
20 25 30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 91
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.91-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH2-VL21
<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  92
<211>  482
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.92-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH3-
VL23
<400>  92
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
            100                 105                 110
```

```
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  93
<211>  482
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.93-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH4-
VL23
<400>  93
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
```

Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys

<210> 94
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.94-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH5-VL23
<400> 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys

<210> 95
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.95-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL27
<400> 95

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Ala Ala Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys

<210> 96
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.96-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL28
<400> 96
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190
Gly Ala Ala Ala Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys
<210> 97
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.97-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL29
<400> 97
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190
Gly Ala Asn Lys Ala Ala Ala Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys

<210> 98
<211> 482

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.98-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL30
<400> 98

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Ala Ala Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
```

<210> 99
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.99-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL31
<400> 99

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Ala Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys

<210> 100
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.100-protein dung hợp chứa vùng Fc IgG1 của người và mảnh scFv nhân tạo SP34 VH5-VL32
<400> 100
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110

```
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  101
<211>  125
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.101-Vùng VH1 nhân tạo SP34
<400>  101
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
<210>  102
<211>  125
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.102-Vùng VH2 nhân tạo SP34
<400>  102
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
<210>  103
<211>  125
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.103-Vùng VH3 nhân tạo SP34
<400>  103
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
<210>  104
<211>  125
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.104-Vùng VH5 nhân tạo SP34
<400>  104
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
<210>  105
<211>  110
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.105-Vùng VL21 nhân tạo SP34
<400>  105
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95
```

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

<210> 106
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.106-Vùng VL32 nhân tạo SP34
<400> 106
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala
20 25 30
Ala Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
35 40 45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65 70 75 80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser
85 90 95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.107-Kháng thể 4D5 nhân tạo kháng HER2-mảnh scFv
<400> 107
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 108
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SEQ ID NO.108-Kháng thể 4D5 nhân tạo kháng HER2-Mảnh FAB chuỗi nặng (VH-VH1)chứa gốc thay thế VH:G65S

<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

```
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
<210>  109
<211>  242
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.109-Kháng thể 4D5 nhân tạo-mảnh scFv chứa gốc thay thế VH:G65S kháng HER2
<400>  109
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
    130                 135                 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
            180                 185                 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240
Ile Lys
<210>  110
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.110-Kháng thể 4D5 nhân tạo kháng HER2-Mảnh FAB chuỗi nặng (VH-VH1)chứa gốc thay
thế VH:N82aS
<400>  110
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
<210>  111
<211>  242
```

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.111-Kháng thể 4D5 nhân tạo-mảnh scFv chứa gốc thay thế VH:N82aS kháng HER2
<400> 111
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240
Ile Lys
<210> 112
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.112-Vùng VH OKT10 của chuột nhắt
<400> 112
Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
1 5 10 15
Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln
20 25 30
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser
35 40 45
Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Thr Ser Leu Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser
50 55 60
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Thr Lys Val Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe
85 90 95
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105
<210> 113
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.113-Vùng VL OKT10 của chuột nhắt
<400> 113
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Pro Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys Arg
100 105
<210> 114

<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.114-Vùng VH HB-7 của chuột nhắt
<400> 114
Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 115
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.115-Vùng VL HB-7 của chuột nhắt
<400> 115
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 116
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.116-Vùng VH HB-7 nhân tạo tương thích nhất
<400> 116
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 117
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.117-Vùng VL HB-7 nhân tạo tương thích nhất
<400> 117
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 118
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.118-Chuỗi nặng HB-7 nhân tạo tương thích nhất
<400> 118

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 119
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.119-Chuỗi nhẹ HB-7 nhân tạo tương thích nhất
<400> 119

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  120
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.120-Chuỗi nặng IgG1 HB-7 thể khảm
<400>  120
Lys Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Arg Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65                  70                  75                  80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

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

<210> 121
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.121-Chuỗi nhẹ kappa HB-7 thể khảm của người
<400> 121
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 122
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.122-vùng VH 9G7 của chuột nhắt
<400> 122
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.123-vùng VL 9G7 của chuột nhắt
<400> 123
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

```
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
            20                  25                  30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                  70                  75                  80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
            100                 105
<210>  124
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.124-Chuỗi nặng 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400>  124
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1               5                   10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly Lys
    450
<210>  125
```

<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.125-Chuỗi nhẹ 9G7 nhân tạo prototyp thứ nhất tương thích nhất
<400> 125

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

<210> 126
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.126-Chuỗi nặng IgG1 9G7 thể khảm
<400> 126

```
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
```

290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 127
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.127-Chuỗi nhẹ kappa 9G7 của người thể khảm
<400> 127
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 128
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.128-Chuỗi nhẹ 9G7 nhân tạo tương thích nhất (chuỗi nhẹ prototyp chứa gốc thay thế F36Y)
<400> 128
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 Gln Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

```
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  129
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.129-Vùng VH 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400>  129
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1               5                   10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
<210>  130
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.130-Vùng VL 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400>  130
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 Gln Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
            20                  25                  30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
<210>  131
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.131-Vùng khung chuỗi nặng 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400>  131
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
```

```
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly Lys
    450
<210>  132
<211>  214
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.132-Vùng khung chuỗi nhẹ 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400>  132
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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
            20                  25                  30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  133
```

<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.133-Vùng khung VH 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400> 133
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 134
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.134-Vùng khung VL 9G7 nhân tạo tương thích nhất
<400> 134
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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Thr Ser
20 25 30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 135
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.135-Vùng VH dòng 767 của người
<400> 135
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Arg Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 136
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.136-Vùng VL dòng 767 của người
<400> 136
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

<210> 137
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.137-Chuỗi nặng 767 của người
<400> 137
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Arg Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 138
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.138-Chuỗi nhẹ 767 của người
<400> 138
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

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

<210> 139
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.139-Vùng VH của kháng thể ở chuột kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 139
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Gly Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.140-Vùng VL của kháng thể ở chuột kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 140
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.141-Vùng VH của kháng thể nhân tạo kháng OX40 của người

từ WO2013/008171

<400> 141

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

<210> 142
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.142-Vùng VL của kháng thể nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171

<400> 142

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

<210> 143
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.143-vùng VH rituximab của chuột nhắt

<400> 143

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

<210> 144
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.144-vùng VL rituximab của chuột nhắt

<400> 144

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

65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 145
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.145-vùng VH cetuximab của chuột nhắt
<400> 145
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115
<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.146-vùng VL cetuximab của chuột nhắt
<400> 146
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.147-BTA CH3 NO: 1 BTA ban đầu 11
<400> 147
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105
<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.148-BTA CH3 NO: 2 BTA FTO 11
<400> 148

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

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

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.149-BTA CH3 NO: 3 BTA FTO 33 411D
<400> 149
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Ser Leu Val Ser Trp Leu Asp Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.150-BTB CH3 NO: 1 BTB ban đầu
<400> 150
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.151-BTB CH3 NO: 2 BTB 401R 11
<400> 151
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Arg Gly Ser Phe
50 55 60
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 152
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.152-BTB CH3 NO: 3 BTB 401Q 11
<400> 152
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105
<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.153-BTA CH3 NO: 4 BTA 11_FTO_N411T
<400> 153
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Ser Leu Val Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105
<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.154-BTA CH3 NO: 5 BTA 33_FTO
<400> 154
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105
<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.155-BTA CH3 NO: 6 BTA 33_FTO_N411T
<400> 155
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Ser Leu Val Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.156-BTB CH3 NO: 4 BTB 33_D401Q
<400> 156
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 157
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.157-BTB CH3 NO: 5 BTB 11_D401Q_R411T
<400> 157
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.158-BTB CH3 NO: 6 BTB 33_D401Q_R411T
<400> 158
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu
35 40 45
Asn Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe
50 55 60
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 159
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.159-BEAT HER2/CD3-1 kháng thể FAB chuỗi nặng (CD3 sợi epsilon-nhân tạo OKT3 chứa gốc thay thế N82aS)
<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

```
        35                  40                  45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  160
<211>  475
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.160-BEAT HER2/CD3-1 kháng thể scFv chuỗi nặng (HER2
       sợi)
<400>  160

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

```
    130                 135                 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
            180                 185                 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240
Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe
385                 390                 395                 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
<210>  161
<211>  450
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.161-BEAT HER2/CD3-2 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi HER2)
<400>  161
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Asn Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
```

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu
355 360 365
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 162
<211> 477
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.162-BEAT HER2/CD3-2 kháng thể scFv chuỗi nặng (CD3 sợi epsilon-nhân tạo OKT3 chứa gốc thay thế N82aS)
<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
180 185 190
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
290 295 300
Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser
370 375 380
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr
385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 163
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.163-BEAT HER2/CD3-3 kháng thể FAB chuỗi nặng(sợi CD3 epsilon-nhân tạo OKT3 chứa gốc thay thế G65S)
<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

```
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  164
<211>  474
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.164-kháng thể BEAT HER2/CD3-3 scFv chuỗi nặng (sợi HER2 chứa liên kết disulfua
bổ sung)
<400>  164
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
    130                 135                 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145                 150                 155                 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
                165                 170                 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
            180                 185                 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
        195                 200                 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu
225                 230                 235                 240
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
                245                 250                 255
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
            260                 265                 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
        275                 280                 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
    290                 295                 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305                 310                 315                 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
                325                 330                 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
            340                 345                 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
        355                 360                 365
Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu
    370                 375                 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr
385                 390                 395                 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
                405                 410                 415
Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala
            420                 425                 430
Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
        435                 440                 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
    450                 455                 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
<210>  165
<211>  455
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.165-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) FAB chuỗi nặng(CD3
       sợi epsilon-nhân tạo SP34 VH từ WO2008/119565)
```

<400> 165
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
405 410 415
Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 166
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.166-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) FAB chuỗi nhẹ(sợi CD3 epsilon-nhân tạo SP34 VL từ WO2008/119565)
<400> 166
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 167
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.167-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34) scFv chuỗi nặng(sợi HER2 chứa gốc thay thế N82aS)
<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
130 135 140
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
145 150 155 160
Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
180 185 190
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220
Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
225 230 235 240
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp
290 295 300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
355 360 365
Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala Thr Phe Pro Pro Ser Arg Glu Glu
370 375 380
Met Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Asn Thr Asp Pro Pro Leu Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala
420 425 430

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470
<210> 168
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.168-Kháng thể BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa1) FAB chuỗi nặng (sợi CD3 epsilon-nhân tạo SP34 VH1)
<400> 168
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
405 410 415
Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 169
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.169-BEAT CD38-HB7tương thích nhất/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-nhân tạo HB-7 tương thích nhất)

<400> 169
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys
<210> 170
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.170-BEAT CD38-767/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-dòng 767 của người)
<400> 170
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  171
<211>  482
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.171-BEAT CD38-767/CD3 kháng thể scFv chuỗi nặng(sợi CD3 epsilon-nhân tạo OKT3
chứa gốc thay thế G65S)
<400>  171
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145                 150                 155                 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
                165                 170                 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
            180                 185                 190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
        195                 200                 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
    210                 215                 220
```

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
370 375 380
Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385 390 395 400
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
420 425 430
Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys

<210> 172
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.172-BEAT OX40/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi OX40 chứa chứa vùng VH nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171)
<400> 172

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60
Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365
Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 173
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.173-BEAT OX40/CD3 kháng thể FAB chuỗi nhẹ (sợi OX40 chứa chứa vùng VL nhân tạo kháng OX40 của người từ WO2013/008171)
<400> 173
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 174
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.174-BEAT EGFR/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng (EGFR sợi chứa vùng VH Erbitux của chuột nhắt)
<400> 174
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

```
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
<210>  175
<211>  214
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.175-BEAT EGFR/CD3 kháng thể FAB chuỗi nhẹ (EGFR sợi
       chứa vùng VL Erbitux của chuột nhắt)
<400>  175
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1                   5                   10                  15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
            20                  25                  30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  176
<211>  449
<212>  PRT
```

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.176-BEAT CD38-HB7tương thích nhất/CD3(SP34)kháng thể FAB chuỗi nặng (sợi CD38-nhân tạo HB-7 tương thích nhất)
<400> 176

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95
Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
Lys
```

<210> 177
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.177-BEST CD38-HB7tương thích nhất/CD3(SP34) kháng thể scFv chuỗi nặng (sợi CD3-vùng VH/VL SP34 nhân tạo từ WO2008/119565)
<400> 177

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

```
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145                 150                 155                 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
                165                 170                 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
            180                 185                 190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
        195                 200                 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
    210                 215                 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225                 230                 235                 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
    370                 375                 380
Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385                 390                 395                 400
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
            420                 425                 430
Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  178
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.178-BEAT CD38-9G7tương thích nhất/CD3(SP34)kháng thể FAB chuỗi nặng
       (sợi CD38-nhân tạo 9G7 tương thích nhất VH)
<400>  178
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1               5                   10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Lys Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
```

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
        355                 360                 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly Lys
    450
<210>  179
<211>  482
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.179-BEAT CD38-9G7tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể
       scFv chuỗi nặng (sợi CD3-nhân tạo SP34 VH5/VL32)v
<220>
<221>  Trình tự lỗi
<222>  (213)..(213)
<223>  Xaa có thể là axit amin bất kỳ có trong tự nhiên
<400>  179
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                   5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Xaa Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
```

```
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
    370                 375                 380
Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385                 390                 395                 400
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
            420                 425                 430
Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  180
<211>  451
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.180-BEAT CD20/CD3 kháng thể FAB chuỗi nặng
<400>  180
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1                   5                  10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
            100                 105                 110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
```

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 181
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.181-BEAT CD20/CD3 kháng thể FAB chuỗi nhẹ
<400> 181
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Glu Thr Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30
Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp
35 40 45
Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 182
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.182-Vùng VH SP34 nhân tạo từ WO2008/119565
<400> 182
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 183

<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.183-Vùng VL SP34 nhân tạo từ WO2008/119565
<400> 183
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120
<210> 184
<211> 94
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.184-Vùng ngoại bào gama CD3 của người
<400> 184
Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu
1 5 10 15
Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr
20 25 30
Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys
35 40 45
Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln
50 55 60
Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg
65 70 75 80
Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala Ala Thr Ile Ser
85 90
<210> 185
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.185-Vùng ngoại bào epsilon CD3 của người
<400> 185
Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15
Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
20 25 30
Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45
Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60
Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80
Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
85 90 95
Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
100
<210> 186
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.186-26-gốc liên kết peptit
<400> 186
Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp Ala
1 5 10 15
Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser
20 25
<210> 187
<211> 435
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.187-Protein dung hợp chứa vùng Fc-gama-epsilon CD3 của người

<400> 187
Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr Asp Tyr Gln Glu
1 5 10 15
Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala Lys Asn Ile Thr
20 25 30
Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr Glu Asp Lys Lys
35 40 45
Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg Gly Met Tyr Gln
50 55 60
Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln Val Tyr Tyr Arg
65 70 75 80
Met Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp
85 90 95
Ala Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly Ser Gln Asp Gly Asn Glu
100 105 110
Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly
115 120 125
Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu
130 135 140
Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn
145 150 155 160
Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu
165 170 175
Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu
180 185 190
Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val Gly Gly Gly Gly
195 200 205
Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
210 215 220
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
225 230 235 240
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
245 250 255
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
260 265 270
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
275 280 285
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
290 295 300
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
305 310 315 320
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
325 330 335
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
340 345 350
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
355 360 365
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
370 375 380
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
385 390 395 400
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
405 410 415
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
420 425 430
Ser Pro Gly
435
<210> 188
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.188-CD3 epsilon của người 1-26 trình tự axit amin
<400> 188
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu
20 25
<210> 189
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.189-CD3 epsilon của khỉ đuôi dài 1-26 axit amin
trình tự
<400> 189
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu

20 25
<210> 190
<211> 258
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.190-CD3 epsilon của người 1-26 Fc dung hợp
<400> 190
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Gly Gly Gly Gly Thr Asp
20 25 30
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
35 40 45
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
50 55 60
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
65 70 75 80
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
85 90 95
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
100 105 110
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
115 120 125
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
130 135 140
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
145 150 155 160
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
165 170 175
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
180 185 190
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
195 200 205
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
210 215 220
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
225 230 235 240
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
245 250 255
Gly Lys
<210> 191
<211> 258
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.191-CD3 epsilon của khỉ đuôi dài 1-26 Fc dung hợp
<400> 191
Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
1 5 10 15
Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Gly Gly Gly Gly Thr Asp
20 25 30
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
35 40 45
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
50 55 60
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
65 70 75 80
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
85 90 95
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
100 105 110
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
115 120 125
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
130 135 140
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
145 150 155 160
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
165 170 175
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
180 185 190
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
195 200 205
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
210 215 220
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
225 230 235 240
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

245 250 255
Gly Lys
<210> 192
<211> 264
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.192-Vùng ngoại bào CD38 của người được dung hợp với trình tự đánh dấu polyhistidin-trình tự axit amin
<400> 192
Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
1 5 10 15
Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
20 25 30
Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45
Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
50 55 60
Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
65 70 75 80
Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95
Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
100 105 110
Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr
115 120 125
Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140
Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp
145 150 155 160
Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175
Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
180 185 190
Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
195 200 205
Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
210 215 220
Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225 230 235 240
Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
245 250 255
Glu Ile His His His His His His
260
<210> 193
<211> 264
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.193-Vùng ngoại bào CD38 của khỉ đuôi dài được dung hợp với trình tự đánh dấu polyhistidin-trình tự axit amin
<400> 193
Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
1 5 10 15
Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
20 25 30
Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45
Gly Ala Phe Ile Ser Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
50 55 60
Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr
65 70 75 80
Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95
Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
100 105 110
Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr
115 120 125
Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140
Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly
145 150 155 160
Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175
Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
180 185 190
Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
195 200 205
Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile

210 215 220
Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225 230 235 240
Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser
245 250 255
Gly Ile His His His His His His
260
<210> 194
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.194-OKT3 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 194
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
1 5
<210> 195
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.195- OKT3 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 195
Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
1 5
<210> 196
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.196-OKT3 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 196
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 197
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.197-OKT3 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 197
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 198
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.198-OKT3 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 198
Asp Thr Ser
1
<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.199-OKT3 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 199
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.200-SP34 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 200
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala
1 5
<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.201-SP34 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 201
Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.202-SP34 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 202
Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15
<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.203-SP34 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 203
Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr
1 5
<210> 204
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.204-SP34 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 204
Gly Thr Asn
1
<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.205-SP34 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD3 epsilon của người
<400> 205
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5
<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.206-Herceptin (trastuzumab)CDR H1
<400> 206
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5
<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.207-Herceptin (trastuzumab) CDR H2
<400> 207
Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr
1 5
<210> 208
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.208-Herceptin (trastuzumab) CDR H3
<400> 208
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 209
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.209-Herceptin (trastuzumab) CDR L1
<400> 209
Gln Asp Val Asn Thr Ala
1 5
<210> 210
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.210-Herceptin (trastuzumab) CDR L2
<400> 210

Ser Ala Ser
1
<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.211-Herceptin (trastuzumab) CDR L3
<400> 211
Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5
<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.212-HB-7 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 212
Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly
1 5
<210> 213
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.213-HB-7 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 213
Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 214
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.214-HB-7 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 214
Ala Lys Thr Leu Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 215
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.215-HB-7 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 215
Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
1 5
<210> 216
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.216-HB-7 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 216
Gly Ala Thr
1
<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.217-HB-7 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 217
Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Thr
1 5
<210> 218
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.218-OKT10 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 218
Gly Phe Asp Phe Ser Arg Ser Trp
1 5
<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> SEQ ID NO.219-OKT10 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 219
Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Val
1 5
<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.220-OKT10 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 220
Ala Arg Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
1 5
<210> 221
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.221-OKT10 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 221
Gln Asn Val Asp Thr Asn
1 5
<210> 222
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.222-OKT10 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 222
Ser Ala Ser
1
<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.223-OKT10 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 223
Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
1 5 10 15
<210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.224-9G7 CDR H1 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 224
Gly Leu Ser Leu Ser Thr Ser Gly Lys Gly
1 5 10
<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.225-9G7 CDR H2 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 225
Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5
<210> 226
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.226-9G7 CDR H3 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 226
Ala Arg Ile Glu Leu Gly Arg Ser Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.227-9G7 CDR L1 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 227

Gln Asp Val Ile Thr Ser
1 5
<210> 228
<211> 3

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.228-9G7 CDR L2 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 228
Ser Ala Ser
1
<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.229-9G7 CDR L3 của chuột nhắt kháng CD38 của người
<400> 229
Gln Gln His Tyr Thr Ile Pro Leu Thr
1 5
<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.230-767 CDR H1 của người kháng CD38 của người
<400> 230
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5
<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.231-767 CDR H2 của người kháng CD38 của người
<400> 231
Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5
<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.232-767 CDR H3 của người kháng CD38 của người
<400> 232
Ala Arg Glu Gly Arg Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.233-767 CDR L1 của người kháng CD38 của người
<400> 233
Thr Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr
1 5
<210> 234
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.234-767 CDR L2 của người kháng CD38 của người
<400> 234
Arg Asn Asp
1
<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.235-767 CDR L3 của người kháng CD38 của người
<400> 235
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Arg Ser Gly Val Tyr Ala
1 5 10
<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.236-CDR H1 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 236
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
1 5 10

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.237-CDR H2 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 237
Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5
<210> 238
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.238-CDR H3 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 238
Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 239
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.239-CDR L1 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 239
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 240
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.240-CDR L2 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 240
Ala Thr Ser
1
<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.241-CDR L3 của chuột nhắt kháng OX40 của người từ WO2013/008171
<400> 241
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
1 5
<210> 242
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.242-Rituxan (rituximab) CDR H1
<400> 242
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
1 5
<210> 243
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.243-Rituxan (rituximab) CDR H2
<400> 243
Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
1 5
<210> 244
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.244-Rituxan (rituximab) CDR H3
<400> 244
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val
1 5 10
<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.245-Rituxan (rituximab) CDR L1
<400> 245

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 246
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.246-Rituxan (rituximab) CDR L2
<400> 246
Ala Thr Ser
1
<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.247-Rituxan (rituximab) CDR L3
<400> 247
Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 248
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.248-Erbitux (cetuximab) CDR H1
<400> 248
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
1 5
<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.249-Erbitux (cetuximab) CDR H2
<400> 249
Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr
1 5
<210> 250
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.250-Erbitux (cetuximab) CDR H3
<400> 250
Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 251
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.251-Erbitux (cetuximab) CDR L1
<400> 251
Gln Ser Ile Gly Thr Asn
1 5
<210> 252
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.252-Erbitux (cetuximab) CDR L2
<400> 252
Tyr Ala Ser
1
<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.253-Erbitux (cetuximab) CDR L3
<400> 253
Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
1 5
<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> SEQ ID NO.254-Vectibix (panitumumab) CDR H1
<400> 254
Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
1 5 10
<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.255-Vectibix (panitumumab) CDR H2
<400> 255
Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5
<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.256-Vectibix (panitumumab) CDR H3
<400> 256
Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 257
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.257-Vectibix (panitumumab) CDR L1
<400> 257

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5
<210> 258
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.258-Vectibix (panitumumab) CDR L2
<400> 258
Asp Ala Ser
1
<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.259-Vectibix (panitumumab) CDR L3
<400> 259
Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala
1 5
<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.260-CDR H1 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031
<400> 260
Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
1 5
<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.261-CDR H2 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031
<400> 261
Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
1 5
<210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.262-CDR H3 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031

<400> 262
Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 263

<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.263-CDR L1 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031
<400> 263
Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
1 5
<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.264-CDR L2 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031
<400> 264
His Thr Ser
1
<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.265-CDR L3 của chuột nhắt kháng CD19 của người từ WO2010/095031
<400> 265
Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 266
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.266-Bsw17 CDR H1
<400> 266
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 267
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.267-Bsw17 CDR H2
<400> 267
Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile
1 5
<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.268-Bsw17 CDR H3
<400> 268
Thr Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His
1 5 10
<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.269-Bsw17 CDR L1
<400> 269
Ser Ser Val Thr Phe
1 5
<210> 270
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.270-Bsw17 CDR L2
<400> 270
Asp Thr Ser
1
<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.271-Bsw17 CDR L3
<400> 271
Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr

1 5
<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.272-Omalizumab CDR H1
<400> 272
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5
<210> 273
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.273-Omalizumab CDR H2
<400> 273
Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr
1 5
<210> 274
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.274-Omalizumab CDR H3
<400> 274
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val
1 5 10
<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.275-Omalizumab CDR L1
<400> 275
Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr
1 5 10
<210> 276
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.276-Omalizumab CDR L2
<400> 276
Ala Ala Ser
1
<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.277-Omalizumab CDR L3
<400> 277
Gln Gln Ser His Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5
<210> 278
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.278-Vùng VH nhân tạo ghép cặp tối thiểu kháng OX40
<400> 278
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Val Ser Ala Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 279

<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.279-Vùng VH nhân tạo ghép cặp tối đa kháng OX40
<400> 279
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Gly Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 280
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.280-Vùng VL nhân tạo ghép cặp tối thiểu kháng OX40
<400> 280
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 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Leu
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 281
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.281-Vùng VL nhân tạo ghép cặp tối đa kháng OX40
<400> 281
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 282
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.282-Nhân tạo Rituximab/vùng VH ghép cặp tối thiểu
<400> 282
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 283
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.283-Nhân tạo Rituximab/vùng VH ghép cặp tối đa
<400> 283
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 284
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.284-Nhân tạo Rituximab/vùng VL ghép cặp tối thiểu
<400> 284
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 Arg Ala Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 285
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.285-Nhân tạo Rituximab/vùng VL ghép cặp tối đa
<400> 285
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Leu Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30
Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp
35 40 45
Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 286
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.286-Nhân tạo Erbitux/vùng VH ghép cặp tối thiểu

<400> 286
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 287
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.287-Nhân tạo Erbitux/vùng VH ghép cặp tối đa
<400> 287
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.288-Nhân tạo Erbitux/vùng VL ghép cặp tối thiểu
<400> 288
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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.289-Nhân tạo Erbitux/vùng VL ghép cặp tối đa
<400> 289
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

```
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
<210>  290
<211>  119
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.290-Vectibix Vùng VH
<400>  290
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
            20                  25                  30
Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
<210>  291
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.291-Vectibix Vùng VL
<400>  291
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
                85                  90                  95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
<210>  292
<211>  119
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.292-Nhân tạo Vectibix/vùng VH ghép cặp tối thiểu
<400>  292
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
            20                  25                  30
Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Val Ser Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
<210>  293
<211>  119
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.293-Nhân tạo Vectibix/vùng VH ghép cặp tối đa
<400>  293
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

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

<210> 294
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.294-Nhân tạo Vectibix/vùng VL ghép cặp tối thiểu
<400> 294
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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95
Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 295
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.295-Nhân tạo Vectibix/vùng VL ghép cặp tối đa
<400> 295
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
85 90 95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 296
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.296-kháng CD19 của người Vùng VH từ WO2010/095031
<400> 296
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 297
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.297-kháng CD19 của người Vùng VL từ WO2010/095031
<400> 297
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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 298
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.298-Omalizumab Vùng VH
<400> 298
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 299
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.299-Omalizumab Vùng VL
<400> 299
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 300
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.300-Omalizumab ổn định/vùng VH ghép cặp tối đa
<400> 300
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

```
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
<210>  301
<211>  121
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.301-Omalizumab ổn định/vùng VH ghép cặp tối thiểu
<400>  301
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30
Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Val Ser Ala Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
<210>  302
<211>  111
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.302-Omalizumab ổn định/vùng VL ghép cặp tối đa
<400>  302
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
<210>  303
<211>  111
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.303-Omalizumab ổn định/vùng VL ghép cặp tối thiểu
<400>  303
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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
<210>  304
<211>  118
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
```

<223> SEQ ID NO.304-Bsw17 vùng VH của chuột nhắt
<400> 304
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 305
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.305-Bsw17 vùng VL của chuột nhắt
<400> 305
Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Ile
20 25 30
His Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 306
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.306-Nhân tạo Bsw17/vùng VH ghép cặp tối thiểu
<400> 306
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 307
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.307-Nhân tạo Bsw17/vùng VH ghép cặp tối đa
<400> 307
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 308
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.308-Nhân tạo Bsw17/vùng VL ghép cặp tối thiểu
<400> 308
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 Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 309
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.309-Nhân tạo Bsw17/vùng VL ghép cặp tối đa
<400> 309
Asp Leu 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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Trp Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 310
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.310-BEAT HER2/CD3(SP34-Kappa2)kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng HER2 FAB sợi chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400> 310
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

```
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu
        355                 360                 365
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly
<210>  311
<211>  481
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.311-BEAT kháng thể scFv chuỗi nặng SP34-Kappa2(kháng CD3 sợi epsilon-nhân tạo
SP34 VH5/VL32 BT11 LALA)
<400>  311
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
```

```
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Ala
    370                 375                 380
Thr Phe Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Thr Leu
385                 390                 395                 400
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Asp Pro Pro Leu
            420                 425                 430
Leu Glu Ser Gln Gly Ser Phe Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly
<210>  312
<211>  454
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.312-BEAT CD38-9G7tương thích nhất/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng
(kháng CD38 FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)
<400>  312
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                   5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300
Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350
Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
```

```
        355                 360                 365
Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385                 390                 395                 400
Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
                405                 410                 415
Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    450
<210>  313
<211>  454
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.313-BEAT CD38-767/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng CD38 FAB sợi
chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400>  313
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300
Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350
Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
        355                 360                 365
Asn Gln Val Lys Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr
385                 390                 395                 400
Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser
                405                 410                 415
Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 314
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.314-BEAT OX40ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng OX40 ghép cặp tối đa FAB sợi chứa gốc thay thế G65S
BT33 LALA)
<400> 314
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Gly Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365
Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 315
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.315-BEAT OX40ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng OX40 ghép cặp tối đa FAB sợi LC)
<400> 315
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 316
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.316-BEAT OX40ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng OX40 ghép cặp tối thiểu FAB sợi chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400> 316
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Val Ser Ala Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Asp Trp Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
355 360 365
Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp

385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 317
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.317-BEAT OX40ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng OX40 ghép cặp tối thiểu FAB sợi LC)
<400> 317
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 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Leu
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 318
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.318-BEAT CD20ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng CD20 ghép cặp tối đa FAB sợi chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400> 318
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 319
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.319-BEAT CD20ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng CD20 ghép cặp tối đa FAB sợi LC)
<400> 319
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Leu Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
20 25 30
Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp
35 40 45
Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 320
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.320-BEAT CD20ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng CD20 ghép cặp tối thiểu FAB sợi chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400> 320
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
        355                 360                 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly
    450
<210>  321
<211>  215
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.321-BEAT CD20ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng
CD20 ghép cặp tối thiểu FAB sợi LC)
<400>  321
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 Arg Ala Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
            20                  25                  30
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
                85                  90                  95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140
```

```
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  322
<211>  448
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.322-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2)kháng thể FAB chuỗi nặng
(kháng EGFR cetuximab ghép cặp tối đa FAB sợi chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400>  322
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                 5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
<210>  323
<211>  214
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
```

<223> SEQ ID NO.323-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2)kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng EGFR cetuximab ghép cặp tối đa FAB sợi)
<400> 323

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

<210> 324
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.324-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng EGFR cetuximab ghép cặp tối thiểu FAB sợi chứa gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400> 324

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 325
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.325-BEAT EGFRcetux-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng EGFR cetuximab ghép cặp tối thiểu FAB sợi)
<400> 325
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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 326
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.326-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng EGFR panitumumab ghép cặp tối đa FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)
<400> 326
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

```
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
<210>  327
<211>  214
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.327-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ
(kháng EGFR panitumumab ghép cặp tối đa FAB sợi)
<400>  327
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
                85                  90                  95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  328
<211>  448
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
```

<223> SEQ ID NO.328-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng EGFR panitumumab ghép cặp tối thiểu FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)

<400> 328

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
            20                  25                  30
Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Val Ser Ala Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60
Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 329
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> SEQ ID NO.329-BEAT EGFRpani-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng EGFR panitumumab ghép cặp tối thiểu FAB sợi)

<400> 329

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

```
Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  330
<211>  449
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.330-BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng(kháng CD19 FAB sợi chứa
gốc thay thế G65S BT33 LALA)
<400>  330
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu
        355                 360                 365
Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
```

435 440 445
Gly
<210> 331
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.331-BEAT CD19/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng CD19 FAB sợi)
<400> 331
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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 332
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.332-BEAT IgEomali-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng IgE omalizumab ghép cặp tối đa FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)
<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
355 360 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 333
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.333-BEAT IgEomali-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng IgE omalizumab ghép cặp tối đa FAB sợi)
<400> 333
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 334
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.334-BEAT IgEomali-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng IgE omalizumab ghép cặp tối thiểu FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)
<400> 334
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ser Ala Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
        355                 360                 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly
    450
<210>  335
<211>  218
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.335-BEAT IgEomali-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ
(kháng IgE omalizumab ghép cặp tối thiểu FAB sợi)
<400>  335
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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
```

```
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  336
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.336-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng
(kháng IgE omalizumab ghép cặp tối đa FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)
<400>  336
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
    290                 295                 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
        355                 360                 365
Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
    370                 375                 380
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385                 390                 395                 400
Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
            420                 425                 430
Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
<210>  337
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.337-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối đa/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ
(kháng IgE omalizumab ghép cặp tối đa FAB sợi)
<400>  337
Asp Leu 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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
```

```
            20                  25                  30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Trp Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro Glu
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  338
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.338-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng
(kháng IgE omalizumab ghép cặp tối thiểu FAB sợi chứa G65S gốc thay thế BT33 LALA)
<400>  338
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                   5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
    290                 295                 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
        355                 360                 365
```

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

<210> 339
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.339-BEAT IgEbsw17-ghép cặp tối thiểu/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng IgE omalizumab ghép cặp tối thiểu FAB sợi)
<400> 339
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 Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Leu
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 340
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.340-BEAT OX40/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng OX40 1D4 FAB sợi BT33 LALA)

<400> 340
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

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

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
    290                 295                 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
        355                 360                 365
Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
    370                 375                 380
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385                 390                 395                 400
Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
            420                 425                 430
Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
<210>  341
<211>  450
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.341-BEAT CD20/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng CD20 rituximab
FAB sợi BT33 LALA)
<400>  341
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
            100                 105                 110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
```

```
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
        355                 360                 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly
    450
<210>  342
<211>  448
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.342-BEAT EGFRcetux/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng EGFR
cetuximab FAB sợi BT33 LALA)
<400>  342
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1                   5                  10                  15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65                  70                  75                  80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
        355                 360                 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400
```

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 343
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.343-BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng EGFR panitumumab FAB sợi BT33 LALA)
<400> 343
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val
355 360 365
Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 344
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.344-BEAT EGFRpani/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng EGFR panitumumab FAB sợi)
<400> 344
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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu
                85                  90                  95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  345
<211>  450
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.345-BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng IgE
omalizumab FAB sợi BT33 LALA)
<400>  345
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30
Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val
            340                 345                 350
```

```
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
        355                 360                 365
Leu Val Cys Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly
    450
<210>  346
<211>  218
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.346-BEAT IgEomali/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng IgE omalizumab
FAB sợi)
<400>  346
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35                  40                  45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
                85                  90                  95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
<210>  347
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.347-BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nặng (kháng IgE Bsw17 FAB
sợi BT33 LALA)
<400>  347
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Lys Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ser Ile Ser Ser Gly Asn Ile Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Arg Gly Arg Ser Thr Tyr Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
```

```
                165                 170                 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270
Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
    290                 295                 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Ala Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Val Cys
        355                 360                 365
Leu Val Thr Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
    370                 375                 380
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385                 390                 395                 400
Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Val Ser Trp Leu Asn Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
            420                 425                 430
Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
<210>  348
<211>  213
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.348-BEAT IgEbsw17/CD3(SP34-Kappa2) kháng thể FAB chuỗi nhẹ (kháng IgE Bsw17 FAB
sợi)
<400>  348
Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1                   5                   10                  15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Phe Ile
            20                  25                  30
His Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Gly Trp Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
<210>  349
<211>  482
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.349-mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL24-Fc IgG1 của người dung hợp
<400>  349
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
```

```
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145                 150                 155                 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Ala Ala Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala
                165                 170                 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  350
<211>  482
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.350-mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL25-Fc IgG1 của người dung hợp
<400>  350
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95
```

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Ala Ala Thr Ser Asn Tyr Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly
180 185 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
210 215 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Lys
<210> 351
<211> 482
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.351-mảnh scFv nhân tạo SP34 VH1-VL26-Fc IgG1 của người dung hợp
<400> 351
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Val
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr Ala
165 170 175
Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly

```
            180                 185                 190
Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu
    210                 215                 220
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
225                 230                 235                 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Thr Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Lys
<210>  352
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.352-Nhân tạo kháng  CD3 epsilon của người SP34 VH5 CDRH1
<400>  352
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala
1               5
<210>  353
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.353-Nhân tạo kháng  CD3 epsilon của người SP34 VH5 CDRH2
<400>  353
Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
1               5                   10
<210>  354
<211>  16
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.354-Nhân tạo kháng  CD3 epsilon của người SP34 VH5 CDRH3
<400>  354
Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe Ala Tyr
1               5                   10                  15
<210>  355
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.355-Nhân tạo kháng  CD3 epsilon của người SP34 VL32 CDRL1
<400>  355
Thr Gly Ala Val Thr Ala Ala Asn Tyr
1               5
<210>  356
<211>  3
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
```

<223> SEQ ID NO.356-Nhân tạo kháng CD3 epsilon của người SP34 VL32 CDRL2
<400> 356
Gly Ala Asn
1
<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.357-Nhân tạo kháng CD3 epsilon của người SP34 VL32 CDRL3
<400> 357
Ala Leu Phe Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5
<210> 358
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.358-OKT3 nhân tạo VH9 domain
<400> 358
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Leu Ser Thr Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 359
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> SEQ ID NO.359-SP34 nhân tạo IgG1 chuỗi nặng chứa VH5
<400> 359
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

```
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
        355                 360                 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385                 390                 395                 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                405                 410                 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            420                 425                 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
<210>  360
<211>  218
<212>  PRT
<213>  Trình tự nhân tạo
<220>
<223>  SEQ ID NO.360-Chuỗi nhẹ nhân tạo SP34 chứa VL32
<400>  360
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ala
            20                  25                  30
Ala Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg
        35                  40                  45
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
    50                  55                  60
Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Asp Glu Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Phe Tyr Ser
                85                  90                  95
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Lys Arg
            100                 105                 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```