(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) **1-0036075**

(51)[7] **C07K 16/28**; A61P 25/00; C07K 16/46; C12N 9/26; C12N 15/09; C12N 5/10; C12N 9/16; C12N 9/24; A61K 39/395; C07K 19/00

(13) **B**

(21) 1-2019-03529
(22) 26/12/2017
(86) PCT/JP2017/046762 26/12/2017
(87) WO2018/124121 05/07/2018
(30) 2016-252148 26/12/2016 JP
(45) 26/06/2023 423
(43) 25/09/2019 378A
(73) JCR PHARMACEUTICALS CO., LTD. (JP)
3-19, Kasuga-cho, Ashiya-shi, Hyogo 659-0021, Japan
(72) SONODA Hiroyuki (JP); TAKAHASHI Kenichi (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG THỤ THỂ TRANSFERRIN NGƯỜI CÓ KHẢ NĂNG THẤM QUA HÀNG RÀO MÁU NÃO, PROTEIN DUNG HỢP CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PROTEIN DUNG HỢP NÀY

(57) Sáng chế đề xuất kháng thể kháng thụ thể transferrin người hoặc dạng tương tự của nó, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể, (a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63, (b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, và (c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16, và dạng tương tự của nó.

Sáng chế còn đề xuất protein dung hợp chứa kháng thể kháng thụ thể transferrin người và phức hợp kháng thể kháng thụ thể transferrin người-hợp chất có hoạt tính dược lý.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng thụ thể transferrin người được sử dụng để liên hợp với hợp chất mà cần phải thể hiện chức năng của nó ở hệ thần kinh trung ương khi được dùng ngoài đường tiêu hóa (protein hoặc hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự) để làm cho hợp chất này có khả năng đi qua hàng rào máu não sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa, và cũng đề cập đến phương pháp sản xuất nó, cũng như là phương pháp sử dụng nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Không giống như các mao mạch trong các mô khác như mô cơ, các mao mạch mà cung cấp máu đến hầu hết các mô não trừ một số vùng bao gồm cơ quan quanh não thất (tuyến tùng, tuyến yên, vùng nhận cảm hóa học, v.v.) khác biệt ở chỗ các tế bào nội mô hình thành nên nội mô của chúng được liên kết với nhau bằng các mối nối chặt chẽ giữa các tế bào. Nhờ đó, việc di chuyển thụ động của các chất từ các mao mạch đến não bị hạn chế, và mặc dù có một số trường hợp ngoại lệ, các chất không thể dịch chuyển từ máu vào não ngoại trừ những hợp chất có thể hòa tan trong lipit hoặc có khối lượng phân tử thấp (nhỏ hơn 200-500 Dalton) và có điện tích trung hòa gần độ pH sinh lý. Hệ thống hạn chế sự trao đổi chất giữa máu và dịch mô của não nhờ nội mô của các mao mạch trong não như vậy được gọi là hàng rào máu não hoặc BBB. Hàng rào máu não không chỉ hạn chế sự trao đổi chất giữa máu và não mà còn hạn chế sự trao đổi chất giữa dịch mô của hệ thần kinh trung ương, bao gồm não và cột sống, và máu.

Nhờ hàng rào máu não, hầu hết tế bào thuộc hệ thần kinh trung ương tránh được ảnh hưởng của sự dao động của nồng độ các chất như hormon và lymphokin trong máu, và do vậy duy trì được cân bằng nội môi hóa sinh của chúng.

Tuy nhiên, khi phát triển thành dược phẩm, chúng gặp phải vấn đề khi đi qua hàng rào máu não. Đối với bệnh rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào loại I (Hội chứng

Hurler), bệnh chuyển hóa do di truyền gây ra bởi sự thiếu hụt α-L-iduronidaza, chẳng hạn, mặc dù liệu pháp thay thế enzym được tiến hành bằng liệu pháp bổ sung α-L-iduronidaza tái tổ hợp qua đường tĩnh mạch, liệu pháp này là không hiệu quả đối với sự bất thường đáng chú ý ở hệ thần kinh trung ương (CNS) trong hội chứng Hurler do enzym này không thể đi qua hàng rào máu não.

Người ta đã nỗ lực phát triển các phương pháp khác nhau khiến cho các chất đại phân tử như protein hoặc các chất tương tự mà cần được đưa vào để thực hiện chức năng trong hệ thần kinh trung ương đi qua được hàng rào máu não. Chẳng hạn, trong trường hợp yếu tố tăng trưởng thần kinh, mặc dù người ta đã nỗ lực thực hiện phương pháp khiến cho yếu tố này đi qua hàng rào máu não bằng cách cho phép các liposom bao nang yếu tố này dung hợp với màng tế bào của các tế bào nội mô trong các mao mạch thuộc não, chúng vẫn chưa được cụ thể hóa (Tài liệu phi sáng chế 1). Trong trường hợp của α-L-iduronidaza, người ta đã cố gắng tăng cường sự vận chuyển thụ động enzym này qua hàng rào máu não bằng cách làm gia tăng nồng độ của nó trong máu nhờ gia tăng liều đơn enzym này, và vì vậy bằng cách sử dụng mô hình động vật mắc hội chứng Hurler đã chứng minh được rằng sự bất thường thuộc hệ thần kinh trung ương (CNS) được cải thiện bởi phương pháp này (Tài liệu phi sáng chế 2).

Ngoài ra, khi tránh sự ngăn cản của hàng rào máu não, người ta đã cố gắng đưa trực tiếp một chất đại phân tử vào khoang tủy sống hoặc vào não. Ví dụ, đã có các báo cáo về phương pháp trong đó α-L-iduronidaza người được đưa vào trong khoang tủy sống của bệnh nhân bị hội chứng Hurler (rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào loại I) (Tài liệu sáng chế 1), phương pháp trong đó sphingomyelinaza axit ở người được đưa vào não thất của bệnh nhân bị mắc bệnh Niemann-Pick (Tài liệu sáng chế 2), và phương pháp trong đó iduronat 2-sulfataza (I2S) được đưa vào não thất của mô hình động vật mắc hội chứng Hunter (Tài liệu sáng chế 3). Mặc dù bằng một trong số những phương pháp như vậy có thể chắc chắn khiến cho một dược chất tác động trong hệ thần kinh trung ương, chúng gặp phải vấn đề như tính xâm lấn cao.

Đã có báo cáo về các phương pháp khác nhau nhằm giúp cho một chất đại

phân tử đi vào não qua hàng rào máu não, trong đó chất đại phân tử này được cải biến để có được ái lực đối với protein màng xuất hiện trên các tế bào nội mô của các mao mạch thuộc não. Ví dụ về các protein màng mà xuất hiện trên các tế bào nội mô của các mao mạch thuộc não bao gồm các thụ thể đối với các hợp chất như insulin, transferrin, yếu tố phát triển tương tự insulin (IGF-I, IGF-II), LDL, và leptin.

Ví dụ, đã có báo cáo về kỹ thuật trong đó yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor - NGF) được tổng hợp thành dạng protein dung hợp với insulin, và protein dung hợp này đi qua được hàng rào máu não nhờ sự liên kết của nó với thụ thể insulin (Tài liệu sáng chế 4-6). Ngoài ra, đã có báo cáo về kỹ thuật trong đó yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) được tổng hợp ở dạng protein dung hợp với kháng thể kháng thụ thể insulin, và protein dung hợp này đi qua được hàng rào máu não nhờ sự liên kết của nó với thụ thể insulin (Tài liệu sáng chế 4 và 7). Ngoài ra, đã có báo cáo về kỹ thuật trong đó yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) được tổng hợp ở dạng protein dung hợp với transferrin, và protein dung hợp này đi qua được hàng rào máu não nhờ sự liên kết của nó với thụ thể transferrin (transferrin receptor - TfR) (Tài liệu sáng chế 8). Ngoài ra, đã có báo cáo về kỹ thuật trong đó yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) được tổng hợp ở dạng protein dung hợp với kháng thể kháng thụ thể transferrin (kháng thể kháng TfR), và protein dung hợp này được phép đi qua hàng rào máu não nhờ sự liên kết của nó với TfR (Tài liệu sáng chế 4 và 9).

Xem xét kỹ hơn các kỹ thuật sử dụng kháng thể kháng thụ thể transferrin, đã có báo cáo rằng trong lĩnh vực kỹ thuật bào chế dược phẩm đi qua hàng rào máu não bằng cách gắn kết nó với kháng thể kháng TfR, có thể sử dụng kháng thể chuỗi đơn (Tài liệu phi sáng chế 3). Hơn nữa, đã có báo cáo rằng kháng thể kháng hTfR có hằng số phân ly tương đối cao với hTfR (kháng thể kháng hTfR với ái lực thấp) có thể được sử dụng một cách có lợi trong kỹ thuật bào chế dược phẩm đi qua hàng rào máu não (Tài liệu sáng chế 10 và 11, và tài liệu phi sáng chế 4). Hơn nữa, cũng đã có báo cáo rằng kháng thể kháng TfR mà ái lực của chúng với hTfR thay đổi tùy theo độ pH có thể được dùng làm chất mang để bào chế dược phẩm đi qua hàng rào máu não (Tài liệu sáng chế 12, và tài liệu phi sáng chế 5).

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP2007-504166 A1

Tài liệu sáng chế 2: JP2009-525963 A1

Tài liệu sáng chế 3: JP2012-62312 A1

Tài liệu sáng chế 4: US5154924 B1

Tài liệu sáng chế 5: JP2011-144178 A1

Tài liệu sáng chế 6: US2004/0101904 A1

Tài liệu sáng chế 7: JP2006-511516 A1

Tài liệu sáng chế 8: JPH06-228199 A1

Tài liệu sáng chế 9: US5977307 B1

Tài liệu sáng chế 10: WO 2012/075037

Tài liệu sáng chế 11: WO 2013/177062

Tài liệu sáng chế 12: WO 2012/143379

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Xie Y. et al., J Control Release. 105. 106-19 (2005)

Tài liệu phi sáng chế 2: Ou L. et al., Mol Genet Metab. 111. 116-22 (2014)

Tài liệu phi sáng chế 3: Li JY. Protein Engineering. 12. 787-96 (1999)

Tài liệu phi sáng chế 4: Bien-Ly N. et al., J Exp Med. 211. 233-44 (2014)

Tài liệu phi sáng chế 5: Sada H. PLoS ONE. 9. E96340 (2014)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Dựa trên tình trạng kỹ thuật ở trên, mục tiêu của sáng chế nhằm tạo ra kháng thể kháng TfR có thể sử dụng để liên hợp với hợp chất cần để thể hiện chức năng của nó ở hệ thần kinh trung ương khi được dùng ngoài đường tiêu hóa (protein hoặc hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự) để khiến cho hợp chất này có khả năng đi qua hàng rào máu não, và cũng đề cập đến phương pháp sản xuất nó, cũng như là phương pháp sử dụng nó.

Phương pháp giải quyết vấn đề

Bằng các nghiên cứu với cường độ cao nhằm mục tiêu nêu trên, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng kháng thể kháng thụ thể transferrin người (kháng thể kháng hTfR) mà nhận biết vùng ngoại bào của hTfR thu được bằng phương pháp sản xuất kháng thể được mô tả cụ thể trong bản mô tả, đi qua hàng rào máu não một cách hiệu quả khi được dùng toàn thân, và do đó sáng chế được hoàn thành. Do đó, sáng chế đề cập đến những vấn đề sau:

1. Kháng thể kháng thụ thể transferrin người, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16.

2. Kháng thể theo mục 1 nêu trên, trong đó vùng khung 3 của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 64.

3. Kháng thể theo mục 1 hoặc 2 nêu trên, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nặng,

CDR2 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, tại vị trí của chúng, và

CDR3 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16, tại vị trí của chúng.

4. Kháng thể theo mục 1 hoặc 2 nêu trên, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nặng,

CDR2 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, tại vị trí

của chúng, và

CDR3 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16, tại vị trí của chúng.

5. Kháng thể theo mục 1 hoặc 2 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ ít nhất một trình tự axit amin nêu trong

(a) SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 đối với CDR1,

(b) SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14 đối với CDR2,

(c) SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16 đối với CDR3, và

(d) SEQ ID NO: 64 đối với vùng khung 3,

bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, tại vị trí của chúng,

trong đó trong CDR1, methionin nằm ở vị trí 5 từ phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến, và

trong vùng khung 3, leuxin nằm ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 64 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến.

6. Kháng thể theo mục 1 hoặc 2 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ ít nhất một trình tự axit amin nêu trong

(a) SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 đối với CDR1,

(b) SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14 đối với CDR2,

(c) SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16 đối với CDR3, và

(d) SEQ ID NO: 64 đối với vùng khung 3,

bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, tại vị trí của chúng,

trong đó trong CDR1, methionin nằm ở vị trí 5 từ phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến, và

trong vùng khung 3, leuxin nằm ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của SEQ ID

NO: 64 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến.

7. Kháng thể theo mục 2 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65.

8. Kháng thể theo mục 7 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng gồm, trong phần ngoại trừ trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 của CDR1 và SEQ ID NO: 64 của vùng khung 3, trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% so với phần thay cho phần đó.

9. Kháng thể theo mục 7 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng gồm, trong phần ngoại trừ trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 của CDR1 và SEQ ID NO: 64 của vùng khung 3, trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% so với phần thay cho phần đó.

10. Kháng thể theo mục 7 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin cấu thành vùng biến đổi của chuỗi nặng, bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, tại vị trí của chúng,

trong đó trong CDR1, methionin nằm ở vị trí 5 từ đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 63 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến, và trong vùng khung 3, leuxin nằm ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 64 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến.

11. Kháng thể theo mục 7 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin cấu thành vùng biến đổi của chuỗi nặng, bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, tại vị trí của chúng,

trong đó trong CDR1, methionin nằm ở vị trí 5 từ đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 63 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến, và trong vùng khung 3, leuxin nằm ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 64 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến.

12. Kháng thể theo mục 7 nêu trên, trong đó chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 68.

13. Kháng thể theo mục 12 nêu trên, trong đó chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với phần ngoại trừ trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 của CDR1 và SEQ ID NO: 64 của vùng khung 3, thay cho phần đó.

14. Kháng thể theo mục 12 nêu trên, trong đó chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với phần ngoại trừ trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63 của CDR1 và SEQ ID NO: 64 của vùng khung 3, thay cho phần đó.

15. Kháng thể theo mục 12 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin cấu thành chuỗi nặng, bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, tại vị trí của chúng, trong đó trong CDR1, methionin nằm ở vị trí 5 từ đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 63 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến, và trong vùng khung 3, leuxin nằm ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 64 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến.

16. Kháng thể theo mục 12 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin cấu thành chuỗi nặng, bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, tại vị trí của chúng, trong đó trong CDR1, methionin nằm ở vị trí 5 từ đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 63 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến, và trong vùng khung 3, leuxin nằm ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 64 cũng được định vị ở cùng vị trí trong trình tự axit amin đã được cải biến.

17. Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 nêu trên, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 7,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự axit amin Lys-Val-Ser, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 10.

18. Kháng thể theo mục 17 nêu trên, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 7, tại vị trí của chúng,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự axit amin Lys-Val-Ser, tại vị trí của chúng, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 10, tại vị trí của chúng.

19. Kháng thể theo mục 17 nêu trên, trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 7, tại vị trí của chúng,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự axit amin Lys-Val-Ser, tại vị trí của chúng, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 10, tại vị trí của chúng.

20. Kháng thể theo mục 17 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin được cải biến từ ít nhất một trình tự axit amin nêu trong

(a) SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 7 đối với CDR1,

(b) SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự axit amin Lys-Val-Ser đối với CDR2, và

(c) SEQ ID NO: 10 đối với CDR3,

bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, tại vị trí của chúng.

21. Kháng thể theo mục 17 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ gồm trình tự axit amin được cải biến từ ít nhất một trình tự axit amin nêu trong

(a) SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 7 đối với CDR1,

(b) SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự axit amin Lys-Val-Ser đối với CDR2, và

(c) SEQ ID NO: 10 đối với CDR3,

bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, tại vị trí của chúng.

22. Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 nêu trên, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 22.

23. Kháng thể theo mục 22 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, tại vị trí của chúng.

24. Kháng thể theo mục 22 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, tại vị trí của chúng.

25. Kháng thể theo mục 22 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, tại vị trí của chúng.

26. Kháng thể theo mục 22 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, tại vị trí của chúng.

27. Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 nêu trên, trong đó chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 29.

28. Kháng thể theo mục 27 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin của chuỗi nhẹ, tại vị trí của chúng.

29. Kháng thể theo mục 27 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin của chuỗi

nhẹ, tại vị trí của chúng.

30. Kháng thể theo mục 27 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của chuỗi nhẹ bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, tại vị trí của chúng.

31. Kháng thể theo mục 27 nêu trên, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của chuỗi nhẹ bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, tại vị trí của chúng.

32. Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 31 nêu trên, trong đó kháng thể có ái lực với cả vùng ngoại bào của thụ thể transferrin người và vùng ngoại bào của thụ thể transferrin khỉ.

33. Kháng thể theo mục 32 nêu trên, trong đó hằng số phân ly của phức hợp của nó với vùng ngoại bào của thụ thể transferrin người không lớn hơn 1×10^{-10} M, và hằng số phân ly của phức hợp của nó với vùng ngoại bào của thụ thể transferrin khỉ không lớn hơn 1×10^{-9} M.

34. Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33 nêu trên, trong đó kháng thể này là kháng thể Fab, kháng thể $F(ab')_2$, hoặc kháng thể F(ab').

35. Kháng thể kháng thụ thể transferrin người theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33 nêu trên, trong đó kháng thể là kháng thể chuỗi đơn được chọn từ nhóm gồm scFab, scF(ab'), $scF(ab')_2$ và scFv.

36. Kháng thể theo mục 35 nêu trên, trong đó chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của nó được liên kết bằng trình tự liên kết.

37. Kháng thể theo mục 36 nêu trên, trong đó chuỗi nặng được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C của nó.

38. Kháng thể theo mục 35 nêu trên, trong đó chuỗi nhẹ được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C của nó.

39. Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 36 đến 38 nêu trên, trong đó trình tự liên kết gồm 8 đến 50 gốc axit amin.

40. Kháng thể theo mục 39 nêu trên, trong đó trình tự liên kết được chọn từ nhóm gồm trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit

amin Gly-Gly-Gly, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, và SEQ ID NO: 5, trình tự axit amin gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

41. Protein dung hợp chứa kháng thể kháng thụ thể transferrin người và protein (A) khác, trong đó

kháng thể kháng thụ thể transferrin người là kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên, và

protein (A) được liên kết với chuỗi nhẹ của kháng thể ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó.

42. Protein dung hợp theo mục 41 nêu trên, trong đó protein (A) được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó.

43. Protein dung hợp theo mục 41 hoặc 42 nêu trên, trong đó protein (A) được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó.

44. Protein dung hợp theo mục 43 nêu trên, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm 1 đến 50 gốc axit amin.

45. Protein dung hợp theo mục 44 nêu trên, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

46. Protein dung hợp chứa kháng thể kháng thụ thể transferrin người và protein (A) khác, trong đó

kháng thể kháng thụ thể transferrin người là kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên, và

protein (A) được liên kết với chuỗi nặng của kháng thể ở phía đầu tận cùng C

hoặc đầu tận cùng N của nó.

47. Protein dung hợp theo mục 46 nêu trên, trong đó protein (A) được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó.

48. Protein dung hợp theo mục 46 hoặc 47 nêu trên, trong đó protein (A) được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó.

49. Protein dung hợp theo mục 48 nêu trên, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm 1 đến 50 gốc axit amin.

50. Protein dung hợp theo mục 49 nêu trên, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

51. Protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 41 đến 50 nêu trên, trong đó protein (A) là protein có nguồn gốc từ người.

52. Protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 41 đến 51 nêu trên, trong đó protein (A) được chọn từ nhóm gồm yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor-NGF), enzym lysosom, yếu tố dinh dưỡng thần kinh ở thể mi (ciliary neurotrophic factor-CNTF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh bắt nguồn từ dòng tế bào thần kinh đệm (glial cell line-derived neurotrophic factor-GDNF), neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, neurotrophin-6, neuregulin-1, erythropoietin, darbepoetin, activin, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (basic fibroblast growth factor-bFGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (fibroblast growth factor 2-FGF2), yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor-EGF), yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (vascular endothelial growth factor-VEGF), interferon α, interferon β, interferon γ, interleukin 6, yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt - đại thực bào (granulocyte-macrophage colony stimulating factor - GM-CSF), yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt

(granulocyte colony stimulating factor - G-CSF), yếu tố kích thích tạo cụm đại thực bào (macrophage colony stimulating factor - M-CSF), xytokin, thụ thể yếu tố hoại tử khối u α (thụ thể TNF-α), phối tử PD-1, PD-L1, PD-L2, enzym có hoạt tính phân giải β-amyloid, kháng thể kháng β-amyloid, kháng thể kháng BACE, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng TNF-α, kháng thể kháng CTLA-4, và các thuốc chứa kháng thể khác.

53. Protein dung hợp, trong đó protein (A) là enzym lysosom, trong đó enzym lysosom này được chọn từ nhóm gồm α-L-iduronidaza, iduronat 2-sulfataza, α-glucosidaza có tính axit của người, glucocerebrosidaza, β-galactosidaza, protein hoạt hóa GM2, β-hexosaminidaza A, β-hexosaminidaza B, N-axetylglucosamin-1-phosphotransferaza, α-mannosidaza, β-mannosidaza, galactosylxeramidaza, saposin C, arylsulfataza A, α-L-fucosidaza, aspartylglucosaminidaza, α-N-axetylgalactosaminidaza, sphingomyelinaza có tính axit, α-galactosidaza A, β-glucuronidaza, heparan N-sulfataza, α-N-axetylglucosaminidaza, axetyl CoA:α-α-glucosaminit N-axetyltransferaza, N-axetylglucosamin-6-sulfat sulfataza, xeramidaza axit, amylo-1,6-glucosidaza, sialidaza, palmitoyl protein thioesteraza 1, tripeptidyl-peptidaza 1, hyaluronidaza 1, CLN1 và CLN2.

54. Protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 41 đến 51 nêu trên, trong đó protein (A) là iduronat 2-sulfataza của người, α-glucosidaza có tính axit của người, hoặc α-L-iduronidaza của người.

55. Protein dung hợp theo mục 51 nêu trên, trong đó protein (A) là α-glucosidaza có tính axit của người, trong đó

(1) chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) chuỗi nặng của kháng thể được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với α-glucosidaza có tính axit của người, nhờ đó tạo thành trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 57 hoặc SEQ ID NO: 58.

56. Protein dung hợp theo mục 51 nêu trên, trong đó protein (A) là α-glucosidaza có tính axit của người, trong đó

(1) chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 68, và chuỗi nặng được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với α-glucosidaza có tính axit của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 55 hoặc 56.

57. Protein dung hợp theo mục 51 nêu trên, trong đó protein (A) là α-glucosidaza có tính axit của người, trong đó kháng thể này là kháng thể Fab, và trong đó

(1) chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) chuỗi nặng của kháng thể được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, với α-glucosidaza có tính axit của người, nhờ đó tạo thành trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 89.

58. Protein dung hợp theo mục 51 nêu trên, trong đó protein (A) là α-glucosidaza có tính axit của người, trong đó kháng thể này là kháng thể Fab, và trong đó

(1) chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và chuỗi nặng được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, với α-glucosidaza có tính axit của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 55 hoặc 56.

59. Protein dung hợp theo mục 51 nêu trên, trong đó protein (A) là α-L-iduronidaza của người, trong đó kháng thể này là kháng thể Fab, và trong đó

(1) chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) chuỗi nặng của kháng thể được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, với α-L-iduronidaza của người, nhờ đó tạo thành trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 93.

60. Protein dung hợp theo mục 51 nêu trên, trong đó protein (A) là α-L-iduronidaza của người, trong đó kháng thể này là kháng thể Fab, và trong đó

(1) chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và chuỗi nặng được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, với α-L-iduronidaza của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 75 hoặc 76.

61. Protein dung hợp theo mục 41 nêu trên, trong đó vùng IgG Fc người hoặc một phần của nó được đưa vào giữa protein (A) và kháng thể.

62. Protein dung hợp theo mục 61 nêu trên, trong đó vùng IgG Fc người được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với protein (A) ở phía đầu tận cùng C của nó, và chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với vùng IgG Fc người ở phía đầu tận cùng C của nó.

63. Protein dung hợp theo mục 61 hoặc 62 nêu trên, trong đó vùng IgG Fc người bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 70.

64. Protein dung hợp theo mục 63 nêu trên, trong đó vùng IgG Fc người được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng Fab gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 được tạo ra từ đó.

65. Đoạn ADN mã hóa trình tự axit amin của kháng thể kháng thụ thể transferrin người theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên.

66. Đoạn ADN mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 41 đến 64 nêu trên.

67. Vectơ biểu hiện chứa đoạn ADN theo mục 65 hoặc 66 nêu trên mà được hợp nhất vào trong đó.

68. Tế bào động vật có vú được biến nạp bằng vectơ biểu hiện theo mục 67 nêu trên.

69. Phức hợp kháng thể kháng thụ thể transferrin người-hợp chất có hoạt tính dược lý, trong đó chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể kháng thụ thể transferrin người theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên được liên kết với hợp chất có hoạt tính dược lý có khối lượng phân tử thấp cần được cho phép đi qua hàng rào máu não và thể hiện chức năng của nó trong não.

70. Phức hợp kháng thể kháng thụ thể transferrin người-hợp chất có hoạt tính dược lý theo mục 69 nêu trên, trong đó hợp chất có hoạt tính dược lý là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm gồm thuốc chống ung thư, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh Alzheimer, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh Parkinson, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh Huntington, tác nhân trị liệu dùng cho chứng tâm thần phân liệt, thuốc chống trầm cảm, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh đa xơ cứng, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh xơ cứng teo cơ một bên, tác nhân trị liệu dùng cho khối u thuộc hệ thần kinh trung ương bao gồm khối u não, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh tích tụ lysosom đi kèm với bệnh não, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh tích tụ glycogen, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh loạn dưỡng cơ, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh thiếu mãu não cục bộ, tác nhân trị liệu dùng cho bệnh prion, tác nhân trị liệu dùng cho rối loạn hệ thần kinh trung ương do chấn thương, tác nhân trị liệu dùng cho các bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương do virut và vi khuẩn gây ra, dược phẩm được dùng để phục hồi sau phẫu thuật não, dược phẩm được sử dụng để phục hồi sau phẫu thuật cột sống, siARN, ADN đối nghĩa, và peptit.

71. Sử dụng kháng thể kháng thụ thể transferrin người theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên để cho phép protein (A) hoặc hợp chất có hoạt tính dược lý có khối lượng phân tử thấp đi qua hàng rào máu não và thể hiện chức

năng của nó trong não.

72. Sử dụng kháng thể kháng thụ thể transferrin người theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên để sản xuất dược chất dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương, bằng cách cho phân tử protein có hoạt tính sinh lý hoặc hợp chất có hoạt tính dược lý có khối lượng phân tử thấp đối với tình trạng bệnh này liên kết với kháng thể này.

73. Phương pháp điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương bao gồm việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân mắc rối loạn này một lượng có hiệu lực điều trị của protein có hoạt tính sinh lý hoặc hợp chất có hoạt tính dược lý có khối lượng phân tử thấp, đối với rối loạn này, ở dạng thể liên hợp với phân tử kháng thể kháng thụ thể transferrin người theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 40 nêu trên.

74. Sử dụng protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 58 nêu trên để làm cho α-glucosidaza có tính axit của người đi qua hàng rào máu não và thể hiện chức năng của nó trong não.

75. Sử dụng protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 58 nêu trên để sản xuất dược chất dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương kèm theo bệnh Pompe.

76. Phương pháp điều trị bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương kèm theo bệnh Pompe bao gồm việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân mắc bệnh này một lượng có hiệu lực điều trị của protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 58 nêu trên.

77. Sử dụng protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 54, 59, và 60 nêu trên để làm cho α-L-iduronidaza có tính axit của người đi qua hàng rào máu não và thể hiện chức năng của nó trong não.

78. Sử dụng protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 54, 59, và 60 nêu trên để sản xuất dược chất dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương kèm theo hội chứng Hurler hoặc hội chứng Hurler-Scheie.

79. Phương pháp điều trị bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương kèm theo hội chứng Hurler hoặc hội chứng Hurler-Scheie, phương pháp này bao gồm việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân mắc bệnh này một lượng có hiệu lực điều trị của protein dung hợp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 54, 59, và 60 nêu trên.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế này, các hợp chất khác nhau, như protein và hợp chất có khối lượng phân tử thấp mà mặc dù có hoạt tính sinh lý hoặc hoạt tính dược lý nhưng không thích hợp để dùng qua đường miệng do chúng không có khả năng hoặc có rất ít khả năng đi qua được hàng rào máu não, có thể được tạo ra ở dạng mà cho phép chúng đi qua hàng rào máu não, vì vậy khiến cho chúng trở thành những dược phẩm mới để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là ảnh chụp thay thế của các hình vẽ thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR trong vỏ não của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn của kháng thể kháng hTfR qua đường tĩnh mạch. (a) kháng thể kháng hTfR không được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số 3 được dùng. Đường cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 50-μm.

Fig. 2 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR trong vùng hồi hải mã của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn của kháng thể kháng hTfR qua đường tĩnh mạch. (a) kháng thể kháng hTfR không được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số 3 được dùng. Đường cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 50-μm.

Fig. 3 là ảnh chụp thay thế của các hình vẽ thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR trong vùng tiểu não của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn của kháng thể kháng hTfR qua đường tĩnh mạch. (a) kháng thể kháng hTfR không được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số 3 được dùng. Đường ở cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 50-μm.

Fig. 4 thể hiện lượng kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người tích

tụ trong các cơ quan khác nhau ngoài não của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn qua đường tĩnh mạch. Trục thẳng đứng chỉ ra lượng kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người (μg/g khối lượng ướt) trên khối lượng ướt của mỗi cơ quan. Đường màu trắng thể hiện, từ trái sang, lượng được tích tụ trong mỗi cơ quan của khỉ sau khi dùng kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người, và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người, tương ứng, và đường màu đen thể hiện lượng được tích tụ trong các cơ quan tương ứng của khỉ sau khi dùng trastuzumab (Herceptin™). "ND" có nghĩa là "không phát hiện được".

Fig. 5 là ảnh chụp thay thế của các hình vẽ thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong vỏ não của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn qua đường tĩnh mạch. (a) Herceptin được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người được dùng, (c) kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người được dùng, (d) kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người được dùng, (e) kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người được dùng. Đường ở cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 20-μm.

Fig. 6 là ảnh chụp thay thế của các hình vẽ thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong vùng hồi hải mã của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn qua đường tĩnh mạch. (a) Herceptin được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người được dùng, (c) kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người được dùng, (d) kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người được dùng, (e) kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người được dùng. Đường ở cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 20-μm.

Fig. 7 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong vùng tiểu não của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn qua đường tĩnh mạch. (a) Herceptin được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số

3 được làm giống như của người được dùng, (c) kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người được dùng, (d) kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người được dùng, (e) kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người được dùng. Đường ở cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 20-μm.

Fig. 8 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong hành tủy của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn qua đường tĩnh mạch. (a) Herceptin được dùng, (b) kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người được dùng, (c) kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người được dùng, (d) kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người được dùng, (e) kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người được dùng. Đường ở cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 20-μm.

Fig. 9 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của hGAA trong tiểu não của khỉ ăn cua sau khi dùng liều đơn qua đường tĩnh mạch. (a) hGAA- kháng thể kháng-hTfR 3N (IgG4) được dùng, (b) hGAA được dùng. Đường ở cuối cùng phía bên tay phải ở mỗi ảnh chụp là thang đo 20-μm.

Fig. 10 thể hiện kết quả đánh giá hiệu quả dược lý của hGAA-kháng thể kháng-hTfR 3N (IgG4) bằng cách sử dụng chuột nhắt. Các nồng độ glycogen trong (a) não phải, (b) phần cổ của tủy sống, (c) tim, (d) cơ hoành, (e) gan và (f) lá lách được đưa ra. Trong mỗi hình vẽ, số 1 chỉ nhóm đối chứng bình thường, số 2 chỉ nhóm đối chứng bệnh, số 3 chỉ nhóm được dùng 20 mg/kg hGAA, và các số 4 đến 7 lần lượt chỉ các nhóm được dùng 2,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 10 mg/kg và 20 mg/kg hGAA-kháng thể kháng-hTfR 3N (IgG4). Tung độ chỉ nồng độ glycogen (mg/g tính theo khối lượng ướt). Thanh dọc chỉ SD, "#" chỉ $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng bệnh, "##" chỉ $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng bệnh, "$" chỉ $p < 0,01$ so với nhóm được dùng hGAA, và "$$" chỉ $p < 0,05$ so với nhóm được dùng hGAA (mỗi giá trị dựa trên thử nghiệm Turkey HSD).

Fig. 11 thể hiện kết quả đánh giá hiệu quả dược lý của hGAA-kháng thể

kháng-hTfR 3N (IgG4) bằng cách sử dụng chuột nhắt. Các nồng độ glycogen trong (a) cơ tứ đầu đùi, (b) cơ bụng chân, (c) cơ dép, (d) cơ cẳng chân trước và (e) cơ duỗi dài các ngón chân. Trong mỗi hình vẽ, số 1 chỉ nhóm đối chứng bình thường, số 2 chỉ nhóm đối chứng bệnh, số 3 chỉ nhóm được dùng hGAA, và các số 4 đến 7 lần lượt chỉ các nhóm được dùng 2,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 10 mg/kg và 20 mg/kg hGAA-kháng thể kháng-hTfR 3N (IgG4). Tung độ chỉ nồng độ glycogen (mg/g tính theo khối lượng ướt). Thanh dọc chỉ SD, "#" chỉ $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng bệnh, "##" chỉ $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng bệnh, "$" chỉ $p < 0,01$ so với nhóm được dùng hGAA, và "$$" chỉ $p < 0,05$ so với nhóm được dùng hGAA (mỗi giá trị dựa trên thử nghiệm Turkey HSD).

Fig. 12 thể hiện kết quả đánh giá hiệu quả dược lý của Fab GS-GAA bằng cách sử dụng chuột nhắt. Các nồng độ glycogen trong (a) não phải, (b) tim, (c) cơ hoành, (d) cơ tứ đầu đùi, (e) cơ dép và (f) cơ cẳng chân trước. Trong mỗi hình vẽ, số 1 chỉ nhóm đối chứng bình thường, số 2 chỉ nhóm đối chứng bệnh, số 3 chỉ nhóm được dùng hGAA, và các số 4 và 5 lần lượt chỉ các nhóm được dùng 5,0 mg/kg và 20 mg/kg Fab GS-GAA. Tung độ chỉ nồng độ glycogen (mg/g tính theo khối lượng ướt). Thanh dọc chỉ SD.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể" chủ yếu dùng để chỉ kháng thể người, kháng thể chuột nhắt, kháng thể được làm giống như của người, cũng như là kháng thể khảm giữa kháng thể người và kháng thể động vật có vú không phải người, và kháng thể khảm giữa kháng thể chuột nhắt và kháng thể động vật có vú không phải chuột nhắt, nhưng nghĩa của thuật ngữ này không chỉ giới hạn ở các kháng thể này tới chừng mực mà một chất quan tâm có đặc tính để gắn kết đặc hiệu với một kháng nguyên nhất định, và cũng không giới hạn cụ thể đối với các loại kháng thể từ động vật. Tuy nhiên, được ưu tiên là kháng thể được làm giống như của người.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể người" dùng để chỉ kháng thể mà toàn bộ protein của nó được mã hóa bởi gen có nguồn gốc từ người. Tuy nhiên, thuật ngữ

"kháng thể người", cũng bao gồm kháng thể được mã hóa bởi gen thu được bằng cách đưa đột biến vào gen người ban đầu để tăng cường hiệu quả biểu hiện của gen này, chẳng hạn, mà không làm biến đổi trình tự axit amin ban đầu. Thuật ngữ "kháng thể người" cũng bao gồm kháng thể được tạo ra nhờ việc kết hợp hai hoặc nhiều hơn hai gen mã hóa kháng thể người và thay thế một phần nhất định của kháng thể người bằng một phần của một kháng thể người khác. Kháng thể người bao gồm ba vùng quyết định bổ trợ (complementarity determining region-CDR) trong chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) trong chuỗi nặng của globulin miễn dịch. Ba CDR trong chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được gọi, từ phía đầu tận cùng N, là CDR1, CDR2 và CDR3, tương ứng. Ba CDR trong chuỗi nặng của globulin miễn dịch cũng được gọi, từ phía đầu tận cùng N, là CDR1, CDR2 và CDR3, tương ứng. Thuật ngữ "kháng thể người" còn bao gồm kháng thể người được tạo ra bằng cách thay thế CDR của kháng thể người bằng một CDR của một kháng thể người khác để cải biến các đặc tính như tính đặc hiệu kháng nguyên và ái lực của kháng thể người ban đầu, v.v..

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể người" cũng bao gồm kháng thể mà được tạo ra nhờ sự cải biến gen của kháng thể người ban đầu bằng cách đưa đột biến, như sự thay thế, xóa bỏ, bổ sung, vào trình tự axit amin của kháng thể ban đầu. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin trong trình tự axit amin của kháng thể ban đầu bằng các axit amin khác, số axit amin được thay thế tốt hơn có thể là 1-20, tốt hơn nữa là 1-5, và cũng tốt hơn nữa là 1-3. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin thuộc trình tự axit amin của kháng thể ban đầu, số axit amin được xóa bỏ tốt hơn có thể là 1-20, tốt hơn nữa là 1-5, và cũng tốt hơn nữa là 1-3. Kháng thể được tạo ra bằng sự đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin như vậy cũng là "kháng thể người". Trong một số trường hợp, một hoặc nhiều axit amin, tốt hơn là 1-20, tốt hơn nữa là 1-5, và cũng tốt hơn nữa là 1-3 axit amin có thể được bổ sung vào bên trong trình tự axit amin của kháng thể ban đầu hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc C của nó. Kháng thể được tạo ra bằng sự đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin như vậy cũng là "kháng thể người". Trình tự axit amin của một kháng thể dạng đột biến như

vậy có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95%, và thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 98%, với trình tự axit amin của kháng thể ban đầu. Vì vậy, trong sáng chế này, thuật ngữ "gen có nguồn gốc từ người" không chỉ bao gồm gen chưa đột biến có nguồn gốc từ người mà còn bao gồm gen được tạo ra bằng cách cải biến gen này.

Mức tương đồng giữa trình tự axit amin của kháng thể chưa đột biến và trình tự axit amin của kháng thể được tạo ra bằng cách đưa đột biến vào kháng thể này có thể được tính toán dễ dàng bằng cách sử dụng các thuật toán tính toán sự tương đồng đã được biết rõ. Các thuật toán như vậy là, chẳng hạn, BLAST (Altschul SF. J Mol. Biol. 215. 403-10 (1990)), nghiên cứu mức độ tương tự bởi Pearson và Lipman (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85. 2444 (1988)), và thuật toán tương đồng cục bộ của Smith và Waterman (Adv. Appl. Math. 2. 482-9 (1981)), và các thuật toán tương tự.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể chuột nhắt" dùng để chỉ kháng thể mà toàn bộ protein của nó bao gồm trình tự axit amin tương tự như kháng thể được mã hóa bởi gen có nguồn gốc từ chuột nhắt. Vì vậy, thuật ngữ "kháng thể chuột nhắt" cũng bao gồm kháng thể mà được mã hóa bởi gen được tạo ra bằng cách đưa đột biến vào gen chuột nhắt ban đầu mà không gây ra sự thay đổi về trình tự axit amin của nó nhưng gây ra sự thay đổi về trật tự, chẳng hạn, để cải thiện hiệu quả biểu hiện của gen này. Ngoài ra, thuật ngữ "kháng thể chuột nhắt" cũng bao gồm kháng thể được sản xuất nhờ việc kết hợp hai hoặc hoặc nhiều hơn hai gen mã hóa kháng thể chuột nhắt bằng cách thay thế một phần của kháng thể chuột nhắt bằng một phần của kháng thể chuột nhắt khác. Kháng thể chuột nhắt có ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) trong chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) trong chuỗi nặng của globulin miễn dịch. Ba CDR trong chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được gọi, từ phía đầu tận cùng N, là CDR1, CDR2 và CDR3, tương ứng. Ba CDR trong chuỗi nặng của globulin miễn dịch cũng được gọi, từ phía đầu tận cùng N, là CDR1, CDR2 và CDR3, tương ứng. Thuật ngữ "kháng thể chuột nhắt" cũng bao gồm kháng thể được tạo ra bằng cách thay thế CDR của kháng thể chuột nhắt bằng CDR của một kháng thể chuột nhắt khác để cải biến tính đặc hiệu và ái lực của kháng thể chuột nhắt ban đầu.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể chuột nhắt" cũng bao gồm kháng thể mà được tạo ra nhờ sự cải biến gen của kháng thể chuột nhắt ban đầu bằng cách đưa đột biến, như sự thay thế, xóa bỏ, bổ sung, vào trình tự axit amin của kháng thể ban đầu. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin trong trình tự axit amin của kháng thể ban đầu bằng các axit amin khác, số axit amin được thay thế tốt hơn có thể là 1-20, tốt hơn nữa là 1-5, và cũng tốt hơn nữa là 1-3. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin thuộc trình tự axit amin của kháng thể ban đầu, số axit amin được xóa bỏ tốt hơn có thể là 1-20, tốt hơn nữa là 1-5, và cũng tốt hơn nữa là 1-3. Kháng thể được tạo ra bằng đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin như vậy cũng được bao gồm trong "kháng thể chuột nhắt". Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin, chúng có thể được bổ sung vào bên trong trình tự axit amin của kháng thể ban đầu hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc C của nó, tốt hơn là với số lượng 1-20, tốt hơn nữa là 1-5, và cũng tốt hơn nữa là 1-3. Kháng thể được tạo ra nhờ sự đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ của các axit amin cũng được bao gồm trong "kháng thể chuột nhắt". Trình tự axit amin của một kháng dạng đột biến như vậy có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95%, và thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 98%, với trình tự axit amin của kháng thể ban đầu. Vì vậy, trong sáng chế này, thuật ngữ "gen có nguồn gốc từ chuột nhắt" không chỉ bao gồm gen chưa đột biến có nguồn gốc từ chuột nhắt mà còn bao gồm gen được tạo ra bằng cách cải biến gen này.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể được làm giống như của người" dùng để chỉ kháng thể mà trong đó một phần của trình tự axit amin của vùng biến đổi của nó (chẳng hạn, đặc biệt là toàn bộ hoặc một phần của CDR của nó) có nguồn gốc từ động vật có vú không phải người trong khi phần còn lại có nguồn gốc từ người. Ví dụ về kháng thể được làm giống như của người là kháng thể được tạo ra bằng cách thay thế ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) của chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) của chuỗi nặng của globulin miễn dịch cấu thành kháng thể người, bằng các CDR từ động vật có vú không phải người. Nếu kháng thể có nguồn gốc từ động vật có vú không phải người, không có giới hạn cụ thể đối với các loài sinh

học mà từ đó các nguồn CDR của nó được cấy ghép vào một vị trí thích hợp của kháng thể người, mặc dù tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, thỏ, ngựa hoặc động vật linh trưởng không phải người, tốt hơn nữa là chuột nhắt và chuột cống, và tốt hơn nữa là chuột nhắt.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể khảm" dùng để chỉ kháng thể được tạo ra bằng cách nối các đoạn của hai hoặc nhiều hơn hai kháng thể khác nhau có nguồn gốc từ hai hoặc nhiều hơn hai loài khác nhau.

Kháng thể khảm giữa kháng thể người và kháng thể động vật có vú không phải người là kháng thể được tạo ra bằng cách thay thế một phần của kháng thể người bằng một phần của kháng thể động vật có vú không phải người. Như đã giải thích trên đây, kháng thể được tạo ra từ vùng Fc, vùng Fab và vùng bản lề. Ví dụ cụ thể về các kháng thể khảm như vậy là kháng thể khảm mà vùng Fc của nó có nguồn gốc từ kháng thể người trong khi vùng Fab của nó có nguồn gốc từ kháng thể động vật có vú không phải người. Vùng bản lề hoặc có nguồn gốc từ kháng thể người hoặc từ kháng thể động vật có vú không phải người. Ngược lại, thuật ngữ kháng thể khảm cũng bao gồm kháng thể mà vùng Fc của nó có nguồn gốc từ kháng thể động vật có vú không phải người trong khi vùng Fab của nó có nguồn gốc từ kháng thể người. Cũng trong trường hợp như vậy, vùng bản lề có thể có nguồn gốc từ kháng thể người hoặc từ kháng thể động vật có vú không phải người.

Kháng thể có thể được xem như là gồm có một vùng biến đổi và vùng không đổi. Các ví dụ khác về các kháng thể khảm bao gồm kháng thể mà trong đó vùng không đổi của chuỗi nặng (C_H) và vùng không đổi của chuỗi nhẹ (C_l) đều có nguồn gốc từ kháng thể người trong khi vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L) đều có nguồn gốc từ kháng thể của động vật có vú không phải người, và ngược lại, kháng thể trong đó vùng không đổi của chuỗi nặng (C_H) và vùng không đổi của chuỗi nhẹ (C_l) đều có nguồn gốc từ kháng thể của động vật có vú không phải người, trong khi vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L) đều có nguồn gốc từ kháng thể người. Trong các kháng thể khảm này, không có giới hạn cụ thể nào đối với các loài sinh học của động vật có vú không phải người,

miễn là nó là động vật có vú không phải người, mặc dù chuột nhắt, chuột cống, thỏ, ngựa hoặc động vật linh trưởng không phải người, và tốt hơn là chuột nhắt là được ưu tiên.

Kháng thể khảm giữa kháng thể chuột nhắt và kháng thể động vật có vú không phải chuột nhắt là kháng thể được tạo ra bằng cách thay thế một phần của kháng thể chuột nhắt bằng một phần của kháng thể động vật có vú không phải chuột nhắt. Ví dụ cụ thể về các kháng thể khảm như vậy bao gồm kháng thể khảm mà vùng Fc của nó có nguồn gốc từ kháng thể chuột nhắt trong khi vùng Fab của nó có nguồn gốc từ kháng thể động vật có vú không phải chuột nhắt, và ngược lại, kháng thể khảm mà vùng Fc của nó có nguồn gốc từ động vật có vú không phải chuột nhắt trong khi vùng Fab của nó có nguồn gốc từ kháng thể chuột nhắt. Trong các kháng thể này, không có giới hạn cụ thể nào đối với các loài sinh học của động vật có vú không phải chuột nhắt, miễn là nó là động vật có vú khác ngoài chuột nhắt, mặc dù tốt hơn là chuột nhắt, thỏ, ngựa hoặc động vật linh trưởng không phải người, và tốt hơn nữa là người.

Kháng thể khảm giữa kháng thể người và kháng thể chuột nhắt được chỉ định cụ thể là "kháng thể khảm người/chuột nhắt". Ví dụ về các kháng thể khảm người/chuột nhắt bao gồm kháng thể khảm trong đó vùng Fc có nguồn gốc từ kháng thể người trong khi vùng Fab có nguồn gốc từ kháng thể chuột nhắt, và ngược lại, kháng thể khảm mà vùng Fc của nó có nguồn gốc từ kháng thể chuột nhắt, trong khi vùng Fab của nó có nguồn gốc từ kháng thể người. Vùng bản lề có nguồn gốc từ kháng thể người hoặc kháng thể chuột nhắt. Các ví dụ cụ thể khác về kháng thể khảm người/chuột nhắt bao gồm các kháng thể khảm mà vùng không đổi của chuỗi nặng (C_H) và vùng không đổi của chuỗi nhẹ (C_L) của nó có nguồn gốc từ kháng thể người trong khi vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L) của nó có nguồn gốc từ kháng thể chuột nhắt, và ngược lại, các kháng thể khảm mà vùng không đổi của chuỗi nặng (C_H) và vùng không đổi của chuỗi nhẹ (C_L) của nó có nguồn gốc từ kháng thể chuột nhắt trong khi vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L) của nó có nguồn gốc từ kháng thể người.

Ban đầu, một kháng thể có cấu trúc cơ bản gồm tổng số bốn chuỗi polypeptit

bao gồm hai chuỗi nhẹ globulin miễn dịch và hai chuỗi nặng globulin miễn dịch. Tuy nhiên, trong sáng chế này thuật ngữ "kháng thể", ngoài kháng thể có cấu trúc cơ bản này, còn dùng để chỉ:

(1) kháng thể bao gồm hai chuỗi polypeptit: một chuỗi nhẹ globulin miễn dịch đơn và một chuỗi nặng globulin miễn dịch đơn, và cũng bao gồm kháng thể, như được giải thích dưới đây,

(2) kháng thể chuỗi đơn bao gồm globulin miễn dịch chuỗi nhẹ mà được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết mà trình tự này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với globulin miễn dịch chuỗi nặng,

(3) kháng thể chuỗi đơn bao gồm globulin miễn dịch chuỗi nặng mà được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết mà trình tự liên kết này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, và

(4) kháng thể bao gồm vùng Fab, nghĩa là, cấu trúc còn lại sau khi loại bỏ vùng Fc từ kháng thể có cấu trúc cơ bản, theo nghĩa ban đầu, và kháng thể bao gồm vùng Fab và toàn bộ hoặc một phần của vùng bản lề (bao gồm Fab, F(ab'), và $F(ab')_2$) cũng được bao hàm trong thuật ngữ "kháng thể" trong sáng chế này.

Thuật ngữ "Fab" dùng để chỉ phân tử bao gồm chuỗi nhẹ đơn chứa vùng biến đổi và vùng C_L (vùng không đổi của chuỗi nhẹ) và chuỗi nặng đơn chứa vùng biến đổi và vùng C_H1 (phần 1 của vùng không đổi của chuỗi nặng) được kết hợp bởi liên kết disulfua giữa các gốc xystein tương ứng của chúng. Mặc dù chuỗi nặng trong Fab có thể bao gồm một phần của vùng bản lề ngoài vùng biến đổi và vùng C_H1 (phần 1 của vùng không đổi của chuỗi nặng), vùng bản lề trong trường hợp này không có gốc xystein mà theo cách khác có mặt trong vùng bản lề này và sẽ đóng vai trò liên kết hai chuỗi nặng của kháng thể với nhau. Trong Fab, chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được nối bởi liên kết disulfua được tạo thành giữa gốc xystein có mặt trong vùng không đổi của chuỗi nhẹ (vùng C_L) và gốc xystein được đặt trong vùng không đổi của chuỗi nặng (vùng C_H1) hoặc vùng bản lề. Chuỗi nặng tạo ra Fab được gọi là chuỗi nặng Fab. Do không có gốc xystein trong vùng bản lề mà nó đóng vai trò liên kết hai chuỗi nặng của kháng thể, Fab bao gồm một chuỗi nhẹ đơn và một chuỗi nặng đơn. Chuỗi nhẹ cấu

thành nên Fab bao gồm vùng biến đổi và vùng C_L. Chuỗi nặng dùng làm thành phần của Fab có thể bao gồm vùng biến đổi và vùng C_H1 hoặc còn bao gồm một phần của vùng bản lề ngoài vùng biến đổi và vùng C_H1. Tuy nhiên, trong trường hợp thứ hai, vùng bản lề được lựa chọn miễn là không bao gồm gốc xystein mà có thể liên kết hai chuỗi nặng, để tránh tạo thành liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng ở các vùng bản lề của chúng. Trong F(ab'), chuỗi nặng bao gồm, ngoài vùng biến đổi và vùng C_H1, toàn bộ hoặc một phần của vùng bản lề chứa gốc xystein mà có thể liên kết hai chuỗi nặng. $F(ab')_2$ là phân tử bao gồm hai F(ab') được liên kết với nhau nhờ một liên kết disulfua được tạo thành giữa các gốc xystein có mặt trong các vùng bản lề tương ứng của chúng. Chuỗi nặng tạo ra F(ab') hoặc $F(ab')_2$ được gọi là chuỗi nặng Fab'. Hơn nữa, polyme như dime và trime, bao gồm hai hoặc nhiều hơn hai kháng thể được liên kết với nhau, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, cũng được bao hàm trong thuật ngữ "kháng thể". Ngoài ra, ngoài những kháng thể đã nêu ở trên, phân tử bất kỳ mà bao gồm một phần của phân tử globulin miễn dịch và có đặc tính để gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên cũng được bao hàm trong thuật ngữ "kháng thể" trong sáng chế này. Vì vậy, trong sáng chế này, thuật ngữ "globulin miễn dịch chuỗi nhẹ" bao gồm phân tử mà được tạo dẫn xuất từ globulin miễn dịch chuỗi nhẹ ban đầu và chứa trình tự axit amin của toàn bộ hoặc một phần của vùng biến đổi của nó. Tương tự, thuật ngữ "globulin miễn dịch chuỗi nặng" bao gồm phân tử mà được tạo dẫn xuất từ globulin miễn dịch chuỗi nặng ban đầu và chứa trình tự axit amin của toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của nó. Vì vậy, nếu chứa toàn bộ hoặc một phần trình tự axit amin của vùng biến đổi, phân tử được bao hàm trong thuật ngữ "globulin miễn dịch chuỗi nặng", ngay cả khi nó không có vùng Fc của nó, chẳng hạn.

Trong trường hợp nêu trên, thuật ngữ "Fc" hoặc "vùng Fc" dùng để chỉ vùng chứa đoạn bao gồm vùng C_H2 (phần 2 của vùng không đổi của chuỗi nặng), và vùng C_H3 (phần 3 của vùng không đổi của chuỗi nặng) trong phân tử kháng thể.

Ngoài ra, trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể" cũng bao gồm:

(5) scFab, scF(ab'), và $scF(ab')_2$, là các kháng thể chuỗi đơn được tạo ra bằng cách liên kết chuỗi nhẹ với chuỗi nặng mà tương ứng tạo thành Fab, F(ab') và $F(ab')_2$

đã nêu trong mục (4) nêu trên, bằng trình tự liên kết. scFab, scF(ab') và scF(ab')$_2$ như vậy có thể là phân tử trong đó chuỗi nhẹ được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết, mà trình tự này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với chuỗi nặng, hoặc trong đó chuỗi nặng được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết, mà trình tự liên kết này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với chuỗi nhẹ. Hơn nữa, scFv, mà là kháng thể chuỗi đơn được tạo ra bằng cách liên kết vùng biến đổi của chuỗi nhẹ với vùng biến đổi của chuỗi nặng, bằng trình tự liên kết giữa chúng, cũng được bao hàm trong thuật ngữ "kháng thể" trong sáng chế này. scFv như vậy có thể là phân tử trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết, mà trình tự liên kết này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với vùng biến đổi của chuỗi nặng, hoặc trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết, mà trình tự liên kết này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với vùng biến đổi của chuỗi nhẹ.

Hơn nữa, ngoài kháng thể với chiều dài đầy đủ và các kháng thể được mô tả trong các mục (1) đến (5) nêu trên, thuật ngữ "kháng thể" trong bản mô tả này bao gồm, dạng bất kỳ của đoạn gắn kết kháng nguyên mà nó không có phần kháng thể với chiều dài đầy đủ (đoạn kháng thể), khái niệm rộng hơn bao gồm mục (4) và (5) nêu trên.

Thuật ngữ "đoạn gắn kết kháng nguyên" dùng để chỉ đoạn kháng thể mà vẫn có ít nhất một phần hoạt tính gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên của nó. Ngoài các đoạn gắn kết được mô tả trong mục (4) và (5) nêu trên, ví dụ về các đoạn gắn kết bao gồm Fab, Fab', F(ab')$_2$, vùng biến đổi (Fv); kháng thể chuỗi đơn (scFv) được tạo ra bằng cách liên kết vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L), bằng trình tự liên kết thích hợp giữa chúng; diabody, mà nó là dime của polypeptit bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (V_L); minibody, mà nó là dime của phân tử trong đó chuỗi nặng (chuỗi H) của scFv được liên kết với phần của vùng không đổi (C_H3), và các kháng thể có khối lượng phân tử thấp khác. Tuy nhiên, thuật ngữ này không bị giới hạn ở các phân tử này miễn là nó có

khả năng gắn kết kháng nguyên. Các đoạn gắn kết như vậy không chỉ bao gồm các đoạn gắn kết được tạo ra bằng cách xử lý phân tử protein kháng thể với chiều dài đầy đủ bằng enzym thích hợp mà còn bao gồm các đoạn gắn kết được tạo ra bằng các tế bào chủ thích hợp có sử dụng gen kháng thể được tạo ra theo công nghệ di truyền.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "kháng thể chuỗi đơn" dùng để chỉ protein trong đó trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết, mà trình tự này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự axit amin của toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng globulin miễn dịch, và có khả năng gắn kết đặc hiệu một kháng nguyên nhất định. Ví dụ, các trình tự được mô tả trong mục (2), (3) và (5) được bao hàm trong "kháng thể chuỗi đơn". Hơn nữa, protein trong đó trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng globulin miễn dịch được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết, mà trình tự này còn được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự axit amin của toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, và có khả năng gắn kết đặc hiệu với một kháng nguyên nhất định, cũng được bao hàm trong thuật ngữ "kháng thể chuỗi đơn" trong sáng chế này. Trong kháng thể chuỗi đơn trong đó globulin miễn dịch chuỗi nặng được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết, với globulin miễn dịch chuỗi nhẹ, globulin miễn dịch chuỗi nặng này thường không có vùng Fc. Vùng biến đổi của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch có ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) mà nó tham gia vào việc quyết định tính đặc hiệu kháng nguyên của kháng thể. Tương tự, vùng biến đổi của chuỗi nặng globulin miễn dịch cũng có ba CDR. Các CDR này là các vùng chủ yếu quyết định tính đặc hiệu kháng nguyên của kháng thể. Vì vậy, kháng thể chuỗi đơn tốt hơn là chứa tất cả ba CDR của chuỗi nặng globulin miễn dịch và cả ba CDR của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch. Tuy nhiên, cũng có thể tạo ra kháng thể chuỗi đơn trong đó một hoặc nhiều trong số các CDR này cần được xóa bỏ, nếu ái lực đặc hiệu kháng nguyên của kháng thể vẫn còn.

Trong kháng thể chuỗi đơn, trình tự liên kết được đặt giữa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của globulin miễn dịch tốt hơn là chuỗi peptit bao gồm tốt hơn là 2 đến 50, tốt

hơn nữa là 8 đến 50, cũng tốt hơn nữa là 10 đến 30, thậm chí tốt hơn nữa là 12 đến 18, hoặc 15 đến 25, ví dụ 15 hoặc 25 gốc axit amin. Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với trình tự axit amin cụ thể của trình tự liên kết như vậy nếu kháng thể kháng hTfR chứa cả hai chuỗi được liên kết bằng cách này vẫn có ái lực với hTfR, tốt hơn là nó chỉ được tạo thành từ glyxin, hoặc glyxin và serin: ví dụ trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), trình tự axit amin Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5), hoặc trình tự bao gồm 2 đến 10 hoặc 2 đến 5 đơn vị lặp lại của trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin này. Ví dụ, trong khi liên kết trình tự axit amin của toàn bộ vùng biến đổi của chuỗi nặng globulin miễn dịch, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết, với vùng biến đổi của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, trình tự liên kết này tốt hơn là trình tự liên kết bao gồm 15 axit amin tương ứng với ba trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp.

Trong sáng chế này, thuật ngữ "thụ thể transferrin người" hoặc "hTfR" dùng để chỉ protein màng có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:1. Kháng thể kháng hTfR theo sáng chế là, theo một trong số các phương án của nó, kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:1 ở phần trình tự của nó bắt đầu từ gốc xystein ở vị trí 89 từ phía đầu tận cùng N đến phenylalanin ở đầu tận cùng C (nghĩa là, vùng ngoại bào của hTfR), mặc dù nó không bị giới hạn ở phương án này. Hơn nữa, trong sáng chế này, thuật ngữ "thụ thể transferrin khỉ" hoặc "TfR khỉ" cụ thể dùng để chỉ protein màng có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:2, có nguồn gốc từ khỉ ăn cua (Macaca fascicularis). Kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, theo một trong số các phương án của nó, là kháng thể mà còn gắn kết với trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:2 ở phần trình tự của nó bắt đầu từ gốc xystein ở vị trí 89 từ phía đầu tận cùng N đến phenylalanin ở đầu tận cùng C (nghĩa là, vùng ngoại bào của TfR khỉ), mặc dù nó không bị giới hạn ở phương án này.

Đã biết phương pháp chung để điều chế kháng thể kháng hTfR, theo đó thụ thể

transferrin người tái tổ hợp (rhTfR) được tạo ra bằng cách sử dụng các tế bào mà có vectơ biểu hiện được đưa vào có gen hTfR đã được hợp nhất, và sau đó các động vật như chuột nhắt được gây miễn dịch với rhTfR này. Bằng cách thu gom các tế bào sản xuất kháng thể kháng hTfR từ các động vật được gây miễn dịch và dung hợp chúng với tế bào u tủy, có thể thu được các tế bào lai có khả năng sản xuất kháng thể kháng hTfR.

Ngoài ra, cũng có thể thu được các tế bào sản xuất kháng thể kháng hTfR bằng cách thu gom các tế bào có khả năng tạo miễn dịch từ động vật như chuột nhắt, và gây miễn dịch chúng với rhTfR bằng cách gây miễn dịch in vitro. Trong khi tiến hành gây miễn dịch in vitro, không có giới hạn cụ thể đối với các loài động vật mà các tế bào có khả năng tạo miễn dịch được bắt nguồn từ đó, mặc dù tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chuột lang, chó, mèo, ngựa, và các động vật linh trưởng bao gồm người, và tốt hơn nữa là chuột nhắt, chuột cống và người, và cũng tốt hơn nữa là chuột nhắt và người. Các tế bào lách được chuẩn bị từ lách chuột nhắt có thể được sử dụng làm các tế bào có khả năng tạo miễn dịch ở chuột nhắt, chẳng hạn. Để làm các tế bào có khả năng tạo miễn dịch ở người, các tế bào được chuẩn bị từ máu ngoại vi, tủy xương, lách, và các cơ quan tương tự của người có thể được sử dụng. Bằng cách gây miễn dịch với các tế bào có khả năng tạo miễn dịch ở người theo quy trình gây miễn dịch in vitro, có thể thu được kháng thể người kháng hTfR.

Sau khi gây miễn dịch với các tế bào có khả năng tạo miễn dịch theo quy trình gây miễn dịch in vitro, các tế bào có thể được dung hợp với tế bào u tủy để tạo ra các tế bào lai có khả năng sản xuất kháng thể. Ngoài ra, cũng có thể chiết các mARN từ các tế bào đã được gây miễn dịch, tổng hợp cADN, thực hiện phản ứng PCR bằng cách sử dụng cADN này làm khuôn để khuếch đại đoạn ADN chứa gen mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của globulin miễn dịch, và xây dựng lại cấu trúc nhân tạo gen kháng thể này bằng cách sử dụng chúng.

Các tế bào lai mới thu được ở trên cũng bao gồm các tế bào mà sản xuất các kháng thể nhận biết các protein khác ngoài hTfR. Hơn nữa, không nhất thiết toàn bộ các tế bào lai sản sinh kháng thể kháng hTfR phải sản sinh kháng thể kháng hTfR mà

biểu hiện ái lực cao với hTfR.

Tương tự, gen kháng thể đã được xây dựng lại theo cách nhân tạo bao gồm các gen mà mã hóa các kháng thể nhận biết các protein khác ngoài hTfR làm kháng nguyên. Hơn nữa, không phải tất cả các gen mã hóa kháng thể kháng hTfR đều nhất thiết phải có các đặc tính mong muốn như mã hóa kháng thể kháng hTfR thể hiện ái lực cao với hTfR.

Vì vậy, cần có bước lựa chọn để lựa chọn các tế bào lai sản sinh kháng thể có các đặc tính mong muốn (như ái lực cao với hTfR) từ các tế bào lai mới thu được ở trên. Ngoài ra, trong trường hợp mà ở đó gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo, bước lựa chọn là cần thiết để lựa chọn một gen mã hóa kháng thể có các đặc tính mong muốn (như ái lực cao đối với hTfR) từ các gen kháng thể này. Các phương pháp được giải thích cụ thể dưới đây là hữu hiệu để chọn lọc các tế bào lai mà sản sinh kháng thể biểu hiện ái lực cao đối với hTfR (kháng thể có ái lực cao), hoặc để lựa chọn các gen mã hóa kháng thể có ái lực cao. Ngoài ra, các kháng thể thể hiện ái lực cao với hTfR là các kháng thể mà hằng số phân ly (K_D) của chúng với hTfR như được xác định bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 7 tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-8} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-9} M, cũng tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-10} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-11} M. Ví dụ, các kháng thể có hằng số phân ly bằng 1×10^{-13} M đến 1×10^{-9} M, hoặc 1×10^{-13} M đến 1×10^{-10} M là được ưu tiên.

Ví dụ, để chọn lọc các tế bào lai sản sinh kháng thể có ái lực cao đối với kháng thể kháng hTfR, sử dụng phương pháp trong đó hTfR tái tổ hợp được bổ sung vào đĩa và được giữ lại trong đĩa, sau đó phần dịch nổi nuôi cấy của các tế bào lai được bổ sung, và sau khi loại bỏ các kháng thể không gắn kết với hTfR tái tổ hợp ra khỏi đĩa, xác định lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa. Theo phương pháp này, ái lực đối với hTfR của kháng thể được chứa trong dịch nổi nuôi cấy của các tế bào lai được bổ sung vào đĩa càng cao, lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa càng lớn. Vì vậy, bằng cách xác định lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa, có thể chọn lọc được các tế bào lai tương ứng với đĩa trong đó kháng thể được giữ lại với lượng lớn hơn do các dòng tế bào sản sinh kháng thể kháng hTfR có ái lực tương đối cao hơn đối với hTfR. Cũng có

thể phân lập gen mã hóa kháng thể ái lực cao bằng cách chiết mARN từ mỗi dòng tế bào được chọn lọc theo cách này, tổng hợp cADN, và khuếch đại đoạn ADN chứa gen mã hóa kháng thể kháng hTfR bằng PCR có sử dụng ADN này làm khuôn.

Để lựa chọn gen mã hóa kháng thể kháng hTfR với ái lực cao từ các gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo nêu trên, các gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo được kết hợp một lần vào vectơ biểu hiện, và vectơ biểu hiện này sau đó được đưa vào các tế bào chủ. Mặc dù không có giới hạn cụ thể nào đối với các tế bào để dùng làm tế bào chủ, bất kể là chúng là sinh vật chưa có nhân điển hình hay sinh vật đã có nhân điển hình, miễn là chúng có thể biểu hiện gen kháng thể sau khi đưa vào một vectơ biểu hiện có kết hợp gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo, tốt hơn là các tế bào có nguồn gốc từ động vật có vú như người, chuột nhắt, chuột túi má Trung Quốc, và các động vật tương tự, và đặc biệt tốt hơn là các tế bào CHO có nguồn gốc từ tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc, hoặc các tế bào NS/0 có nguồn gốc từ u tủy chuột nhắt. Hơn nữa, không có giới hạn cụ thể nào đối với vectơ biểu hiện được dùng để kết hợp gen mã hóa kháng thể và biểu hiện nó, và vectơ biểu hiện bất kỳ có thể được dùng miễn là nó có thể biểu hiện gen này khi được kết hợp vào tế bào của động vật có vú. Gen được kết hợp vào vectơ biểu hiện được đặt xuôi chiều trình tự ADN mà có thể điều hòa tần số phiên mã của gen trong tế bào của động vật có vú (vị trí điều hòa biểu hiện gen). Ví dụ về vị trí điều hòa biểu hiện gen mà có thể được dùng trong sáng chế này bao gồm trình tự khởi đầu bắt nguồn từ virut cự bào (cytomegalovirus), trình tự khởi đầu sớm SV40, trình tự khởi đầu yếu tố kéo dài mạch 1 ở người α (EF-1α), trình tự khởi đầu ubiquitin C ở người.

Tế bào của động vật có vú mang vectơ biểu hiện được đưa vào này sẽ biểu hiện kháng thể đã được xây dựng lại theo cách nhân tạo và được kết hợp vào vectơ biểu hiện này. Để chọn lọc các tế bào mà sản sinh ra kháng thể có ái lực cao đối với kháng thể kháng hTfR từ các tế bào thu được ở trên biểu hiện kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo, sử dụng phương pháp trong đó hTfR tái tổ hợp được bổ sung vào đĩa và được giữ trong đĩa này, sau đó hTfR tái tổ hợp được tiếp xúc bởi dịch nổi nuôi cấy của các tế bào, và sau khi loại bỏ kháng thể không gắn kết với hTfR tái tổ hợp ra

khỏi đĩa, xác định lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa. Theo phương pháp này, ái lực của kháng thể được chứa trong dịch nổi nuôi cấy tế bào đối với hTfR càng cao, lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa càng lớn. Vì vậy, bằng cách xác định lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa, người ta có thể chọn lọc được những tế bào tương ứng với đĩa trong đó kháng thể được giữ lại với lượng lớn hơn, để làm dòng tế bào sản sinh ra kháng thể kháng hTfR mang kháng thể kháng hTfRR với ái lực tương đối cao, và cuối cùng có thể lựa chọn gen mã hóa kháng thể kháng hTfR mang kháng thể kháng hTfR có ái lực cao đối với hTfR. Bằng cách sử dụng dòng tế bào được chọn lọc theo cách này, người ta có thể thực hiện PCR để khuếch đại đoạn ADN chứa gen mã hóa kháng thể kháng hTfR để phân lập gen mã hóa kháng thể có ái lực cao.

Việc lựa chọn gen mã hóa kháng thể kháng hTfR ái lực cao từ các gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo nêu trên cũng có thể được thực hiện bằng cách kết hợp các gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo vào vectơ biểu hiện, đưa vectơ biểu hiện này vào tế bào E. coli, nuôi cấy tế bào E. coli, và chọn lọc tế bào E. coli mang gen mong muốn, theo cách tương tự như cách chọn lọc các tế bào lai nêu trên bằng cách sử dụng dịch nổi nuôi cấy của tế bào E. coli hoặc dung dịch chứa kháng thể được điều chế bằng cách dung giải tế bào E. coli. Vì vậy, tế bào E. coli đã chọn lọc biểu hiện gen mã hóa kháng thể kháng hTfR có ái lực tương đối cao đối với hTfR. Từ dòng tế bào này, có thể chọn lọc được gen mã hóa kháng thể kháng hTfR có ái lực tương đối cao của kháng thể kháng hTfR đối với hTfR. Để cho phép kháng thể được tiết vào dịch nổi nuôi cấy E. coli, gen kháng thể có thể được hợp nhất vào vectơ biểu hiện miễn là trình tự tín hiệu tiết được gắn ở phía đầu tận cùng N của gen này.

Một phương pháp khác để chọn lọc gen mã hóa kháng thể kháng hTfR ái lực cao là phương pháp trong đó kháng thể được mã hóa bởi gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo nêu trên được biểu hiện và được giữ trên các hạt thể thực khuẩn. Để làm điều đó, gen kháng thể được xây dựng lại là gen mã hóa kháng thể chuỗi đơn. Phương pháp để duy trì các hạt thể thực khuẩn để giữ kháng thể trên bề mặt của chúng được bộc lộ trong các Công bố đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số WO1997/09436 và WO1995/11317, và các tài liệu tương tự, và do vậy phương pháp này đã được biết rõ.

Để lựa chọn thể thực khuẩn duy trì kháng thể ái lực cao đối với kháng thể kháng hTfR từ các thể thực khuẩn duy trì kháng thể được mã hóa bởi các gen kháng thể được xây dựng lại theo cách nhân tạo, sử dụng phương pháp trong đó hTfR tái tổ hợp từ đĩa này được bổ sung vào một đĩa và được giữ bởi, được tiếp xúc bởi các thể thực khuẩn, và sau khi loại bỏ các thể thực khuẩn không gắn kết với hTfR tái tổ hợp, xác định lượng thể thực khuẩn được giữ lại trong đĩa. Theo phương pháp này, ái lực đối với hTfR của kháng thể được giữ lại trên các hạt thể thực khuẩn càng cao, lượng thể thực khuẩn được giữ lại trong đĩa càng lớn. Vì vậy, bằng cách xác định lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa, người ta có thể lựa chọn các hạt thể thực khuẩn tương ứng với đĩa mà ở đó thể thực khuẩn được giữ lại với lượng lớn hơn, để làm các hạt thể thực khuẩn sản sinh kháng thể kháng hTfR có kháng thể kháng hTfR ái lực tương đối cao đối với hTfR, và cuối cùng có thể lựa chọn gen mã hóa kháng thể kháng hTfR với ái lực cao đối với hTfR. Bằng cách sử dụng các hạt thể thực khuẩn được lựa chọn như vậy, người ta có thể thực hiện PCR để khuếch đại đoạn ADN chứa gen mã hóa kháng thể kháng hTfR và phân lập gen mã hóa kháng thể có ái lực cao.

Có thể điều chế cADN hoặc ADN thể thực khuẩn từ các tế bào nêu trên như các tế bào lai sản sinh kháng thể có ái lực cao đối với kháng-hTfR, hoặc từ các hạt thể thực khuẩn duy trì kháng thể có ái lực cao đối với kháng-hTfR nêu trên, và thực hiện PCR hoặc các phương pháp tương tự bằng cách sử dụng nó làm khuôn để khuếch đại và phân lập đoạn ADN chứa gen mã hóa toàn bộ hoặc một phần chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, hoặc kháng thể chuỗi đơn, để làm kháng thể kháng hTfR. Theo cách tương tự, cũng có thể thực hiện PCR hoặc các phương pháp tương tự để khuếch đại và phân lập đoạn ADN chứa gen mã hóa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR, hoặc đoạn ADN chứa gen mã hóa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR.

Kháng thể kháng hTfR ái lực cao có thể thu được bằng cách kết hợp toàn bộ hoặc một phần gen mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR ái lực cao này vào vectơ biểu hiện, biến nạp các tế bào chủ như tế bào của động vật có vú với

vectơ biểu hiện này, và nuôi cấy tế bào biến nạp thu được. Bằng cách sử dụng trình tự nucleotit của gen đã được phân lập mã hóa kháng thể kháng hTfR, cũng có thể dịch mã trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR, và tổng hợp nhân tạo đoạn ADN mã hóa cùng trình tự axit amin này. Trong quá trình tổng hợp nhân tạo đoạn ADN, mức biểu hiện của kháng thể kháng hTfR trong các tế bào chủ có thể được tăng cường bằng cách lựa chọn thích hợp các codon.

Để đưa sự đột biến như sự thay thế, xóa bỏ, bổ sung và các đột biến tương tự vào trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR ban đầu, đột biến có thể được đưa vào gen mã hóa kháng thể kháng hTfR được chứa trong đoạn ADN đã được phân lập. Mặc dù gen mã hóa kháng thể kháng hTfR đột biến có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, với gen ban đầu, không có giới hạn cụ thể về mức tương đồng. Bằng cách đưa đột biến vào trình tự axit amin để cải biến số lượng hoặc loại chuỗi đường được gắn với kháng thể kháng hTfR, cũng có thể tăng cường độ ổn định của kháng thể kháng hTfR trong cơ thể.

Khi đưa đột biến vào gen mã hóa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR, gen được đột biến theo cách này có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, với gen ban đầu, mặc dù không có giới hạn cụ thể nào đối với mức tương đồng. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, chúng có thể được bổ sung vào bên trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng

có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ được đột biến theo cách này có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ ban đầu. Cụ thể, khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của CDR bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, cũng tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của CDR, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, cũng tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin, chúng có thể được bổ sung vào bên trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin, và số lượng axit amin được bổ sung tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, cũng tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin của CDR được đột biến tương ứng có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, và cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của CDR ban đầu.

Khi đưa đột biến vào gen mã hóa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, gen được đột biến theo cách này có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, với gen ban đầu, mặc dù không có giới hạn cụ thể nào đối với mức tương đồng. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng, số lượng các axit amin được xóa bỏ tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào vùng biến đổi của chuỗi nặng, chúng có thể được bổ sung vào bên trong,

hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là từ 1 đến 10, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng được đột biến theo cách này có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng ban đầu. Cụ thể, khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của CDR bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, cũng tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của CDR, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, cũng tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin, chúng có thể được bổ sung vào bên trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin, và số lượng axit amin được bổ sung tốt hơn là từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, cũng tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể thực hiện đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin của CDR được đột biến tương ứng có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, và cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của CDR ban đầu.

Đột biến có thể được đưa vào cả vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, bằng cách kết hợp đột biến nêu trên vào vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR và đột biến nêu trên vào vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR.

Ví dụ về sự thay thế một hoặc nhiều axit amin trong trình tự axit amin của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR như đã nêu ở trên bao gồm các axit amin được phân loại vào cùng nhóm, như axit amin thơm (Phe, Trp, Tyr), axit amin béo (Ala, Leu, Ile, Val), axit amin phân cực (Gln, Asn), axit amin có tính bazơ (Lys, Arg, His), axit amin có tính axit (Glu, Asp), axit amin có nhóm hydroxy (Ser, Thr). Mong

muốn rằng sự thay thế giữa các axit amin tương tự như vậy không làm thay đổi về kiểu hình của protein (tức là, đó là sự thay thế axit amin bảo toàn). Tuy nhiên, trình tự axit amin của vùng khung 3 (SEQ ID NO: 83) của hTfR của kháng thể số 3 (không được công bố tại thời điểm nộp đơn này) được phát hiện trước đó bởi tác giả sáng chế và được chứng minh là có cùng kiểu tác động như trong đơn này có Trp ở vị trí 17 của nó. Ngược lại, vùng khung 3 của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N của sáng chế này có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 trong đó vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của nó được thế bằng Leu. Hơn nữa, trong trình tự axit amin của CDR1, Thr ở vị trí 5 của SEQ ID NO: 12 được thế bằng Met, như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Trp và Leu không có mối quan hệ tương tự như nêu trên, và Thr và Met không có mối quan hệ tương tự như nêu trên. Tuy nhiên, như được nêu sau cùng, bất ngờ là kháng thể số 3N bao gồm sự thay thế có cùng kiểu tác động như của kháng thể số 3 và thể hiện hiệu quả tốt hơn.

Ngoài ra, trong trường hợp trong đó đột biến được đưa vào kháng thể kháng hTfR bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N, nếu kháng thể kháng hTfR và một protein (A) khác được dung hợp với các axit amin bổ sung đặt giữa chúng, các axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết. Giải thích cụ thể sẽ được đưa ra dưới đây đối với trình tự liên kết mà được đặt giữa kháng thể kháng hTfR và một protein (A) trong protein dung hợp chứa kháng thể kháng hTfR và protein (A) này.

Kháng thể kháng hTfR thu được bằng cách nuôi cấy các tế bào được chọn lọc bởi các phương pháp nêu trên và các phương pháp tương tự, do sản sinh kháng thể kháng hTfR mà là kháng thể kháng hTfR có ái lực tương đối cao đối với hTfR, và kháng thể kháng hTfR thu được bằng cách biểu hiện gen mã hóa kháng thể kháng hTfR ái lực cao, có thể được cải biến bằng cách đưa đột biến như sự thay thế, sự xóa bỏ, sự bổ sung vào các trình tự axit amin của chúng để chúng có được những đặc tính mong muốn. Việc đưa đột biến vào trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR có thể được thực hiện bằng cách đưa đột biến vào gen tương ứng với trình tự axit amin này.

Ái lực của kháng thể kháng hTfR đối với hTfR có thể được điều chỉnh nếu

muốn bằng cách đưa đột biến, như sự thay thế, sự xóa bỏ, và sự bổ sung, vào trình tự axit amin của vùng biến đổi của kháng thể. Ví dụ, nếu kháng thể có ái lực cao với kháng nguyên của nó mà dẫn đến hằng số phân ly quá thấp trong nước, có khả năng là kháng thể này sau khi được dùng cho cơ thể có thể không phân ly từ kháng nguyên, nhờ đó dẫn đến sự bất lợi về mặt chức năng. Trong trường hợp như vậy, có thể thu được kháng thể được ưu tiên nhất thích hợp đối với mục đích đã nêu bằng cách đưa đột biến vào vùng biến đổi của kháng thể để điều chỉnh hằng số phân ly của nó theo bậc bằng từ 2 đến 5 lần, 5 đến 10 lần, 10 đến 100 lần, và tương tự, hằng số phân ly của kháng thể ban đầu. Ngược lại, hằng số phân ly có thể được điều chỉnh theo bậc bằng từ 1/2 đến 1/5 lần, 1/5 đến 1/10 lần, 1/10 đến 1/100 lần, và tương tự, hằng số phân ly của kháng thể ban đầu, bằng cách đưa đột biến vào.

Việc đưa đột biến như sự thay thế, sự xóa bỏ và sự bổ sung vào trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR có thể được tiến hành bằng cách đưa đột biến vào các vị trí nhất định của trình tự nucleotit của gen này, ví dụ, bằng PCR hoặc các phương pháp tương tự bằng cách sử dụng gen mã hóa kháng thể kháng hTfR làm khuôn, hoặc bằng cách đưa đột biến vào một cách ngẫu nhiên.

Việc đưa đột biến vào trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR để điều chỉnh ái lực của kháng thể kháng hTfR có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, kết hợp gen mã hóa kháng thể kháng hTfR ở dạng kháng thể chuỗi đơn vào phagemid, điều chế với phagemid này một thể thực khuẩn với kháng thể chuỗi đơn được biểu hiện trên bề mặt của vỏ capsid của nó, để thể thực khuẩn này nhân lên trong khi đưa đột biến vào gen mã hóa kháng thể chuỗi đơn bằng cách sử dụng tác nhân gây đột biến hoặc tác nhân tương tự, và lựa chọn, từ thể thực khuẩn được nhân lên này, một thể thực khuẩn biểu hiện kháng thể chuỗi đơn có hằng số phân ly mong muốn bằng phương pháp được mô tả nêu trên hoặc bằng cách tinh chế có sử dụng cột kháng nguyên trong điều kiện nhất định.

Kháng thể có ái lực tương đối cao đối với hTfR thu được bằng phương pháp lựa chọn tế bào sản xuất kháng thể ái lực cao đã nêu ở trên, là các kháng thể mà hằng số phân ly (K_D) của nó với hTfR như được xác định bằng phương pháp được mô tả trong

ví dụ 7 tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-8} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-9} M, cũng tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-10} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-11} M. Ví dụ, các kháng thể có hằng số phân ly bằng 1×10^{-13} M đến 1×10^{-9} M, hoặc 1×10^{-13} M đến 1×10^{-10} M là được ưu tiên. Áp dụng tương tự nếu kháng thể là kháng thể chuỗi đơn. Khi thu được kháng thể, nó có thể được cải biến nếu cần bằng cách, chẳng hạn, đưa đột biến vào để nó có được đặc tính mong muốn.

Có thể thu được kháng thể có ái lực cả với TfR người và khỉ bằng cách chọn lọc kháng thể có ái lực với TfR khỉ từ các kháng thể kháng hTfR mà thu được như được mô tả ở trên. Việc chọn lọc kháng thể có ái lực đối với TfR khỉ có thể được thực hiện bằng, ví dụ, ELISA có sử dụng TfR khỉ tái tổ hợp mà được điều chế bằng cách sử dụng công nghệ ADN tái tổ hợp. Trong thử nghiệm ELISA, TfR khỉ tái tổ hợp được bổ sung vào đĩa và được giữ trong đó, và được cho tiếp xúc với kháng thể kháng hTfR, sau khi loại bỏ kháng thể không gắn kết với TfR khỉ tái tổ hợp ra khỏi đĩa, xác định lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa. Vì vậy, ái lực của kháng thể đối với hTfR khỉ tái tổ hợp càng cao, lượng kháng thể được giữ lại trong đĩa càng lớn. Kết quả là, kháng thể tương ứng với đĩa mà giữ được lượng kháng thể lớn hơn có thể được chọn làm kháng thể có ái lực đối với TfR khỉ. Ở đây, thuật ngữ "khỉ" tốt hơn là được phân loại là khỉ trừ người, tốt hơn nữa là Cercopithecidae, cũng tốt hơn nữa là khỉ đuôi ngắn, và ví dụ khỉ ăn cua hoặc khỉ Rhesus, trong số chúng khỉ ăn cua là tiện lợi để dùng trong kiểm tra.

Kháng thể có ái lực đối với cả hTfR người và khỉ có lợi thế ở chỗ nó cho phép quan sát dược động học của kháng thể được dùng cho cơ thể bằng cách sử dụng khỉ. Ví dụ, nếu một thuốc được phát triển bằng cách sử dụng kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, quá trình phát triển thuốc này có thể được thúc đẩy một cách đáng kể, do nghiên cứu dược động học của nó có thể được tiến hành bằng cách sử dụng khỉ.

Trong sáng chế này, kháng thể có ái lực tương đối cao đối với hTfR và có cả ái lực đối với TfR khỉ thể hiện hằng số phân ly với TfR người và khỉ như sau, cụ thể là, như được xác định bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 7:

(a) hằng số phân ly với hTfR: tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa

là không lớn hơn $2,5\times10^{-11}$ M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-12} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-12} M, và

(b) hằng số phân ly với TfR khỉ: tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-9} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-10} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-10} M, ví dụ, không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M.

Ví dụ, hằng số phân ly với hTfR và TfR khỉ không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-9} M, không lớn hơn 1×10^{-11} M và không lớn hơn 5×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M, không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, hoặc không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M, tương ứng. Trong ngữ cảnh này, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể cho hằng số phân ly với TfR người, nó có thể là 5×10^{-13} M hoặc 1×10^{-13} M chẳng hạn. Mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể cho hằng số phân ly với TfR khỉ, nó có thể là 1×10^{-11} M hoặc 1×10^{-12} M chẳng hạn. Áp dụng tương tự nếu kháng thể là kháng thể chuỗi đơn.

Nếu kháng thể có ái lực tương đối cao đối với hTfR và thu được bằng phương pháp nêu trên trong đó các tế bào sản sinh kháng thể ái lực cao được lựa chọn, là kháng thể của động vật không phải người, nó có thể được chuyển hóa thành kháng thể được làm giống như của người. Kháng thể được làm giống như của người là kháng thể được tạo ra bằng cách sử dụng trình tự axit amin của một phần của vùng biến đổi (chẳng hạn, toàn bộ hoặc một phần CDR) của kháng thể từ động vật không phải người, và thay thế một vùng thích hợp của kháng thể người bằng trình tự (mà được cấy ghép vào kháng thể người) trong khi vẫn duy trì tính đặc hiệu đối với kháng nguyên. Ví dụ về kháng thể được làm giống như của người bao gồm kháng thể được tạo ra bằng cách thay thế ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) trong globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và ba vùng quyết định bổ trợ (CDR) trong globulin miễn dịch chuỗi nặng, cả hai đều tạo thành kháng thể người, bằng các CDR của động vật có vú không phải người. Mặc dù không có giới hạn cụ thể về các loài sinh học mà các CDR dùng để kết hợp vào kháng thể người được bắt nguồn từ đó miễn là nó là động vật có vú không phải người, tốt hơn là các loài này là chuột nhắt, chuột cống, thỏ, ngựa, và động vật linh trưởng không phải

người, tốt hơn nữa là chuột nhắt và chuột cống, và cũng tốt hơn nữa là chuột nhắt. Tuy nhiên, nó có thể là kháng thể trong đó một phần của kháng thể người được thay thế bằng một phần của kháng thể người khác.

Phương pháp điều chế kháng thể được làm giống như của người là đã biết trong lĩnh vực và phổ biến nhất là phương pháp trong đó trình tự axit amin của các vùng quyết định bổ trợ (CDR) trong vùng biến đổi của kháng thể người được thay thế bằng các CDR của kháng thể của động vật có vú không phải người, như được đề xuất bởi Winter et al. (Verhoeyen M. Science. 239. 1534-1536 (1988)). Cũng biết rõ rằng trong một số trường hợp, phần tương ứng của kháng thể người nhận cần được thay thế không chỉ bằng các CDR của kháng thể động vật có vú không phải người mà còn bằng các trình tự axit amin xuất hiện trong các vùng bên ngoài các CDR đóng vai trò duy trì cấu trúc của các CDR hoặc gắn kết với kháng nguyên, để tái tạo hoạt tính mà kháng thể cho có từ ban đầu (Queen C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86. 10029-10033 (1989)). Ở đây, các vùng bên ngoài các CDR được gọi là các vùng khung (framework region-FR).

Cả vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể đều gồm bốn vùng khung 1 đến 4 (FR1 đến FR4). FR1 là vùng liền kề với CDR1 ở phía đầu tận cùng N của nó, và gồm trình tự axit amin từ đầu tận cùng N trong mỗi peptit cấu thành chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đến axit amin liền kề với đầu tận cùng N của CDR1 của nó. FR2 gồm trình tự axit amin nằm giữa CDR1 và CDR2 trong mỗi peptit cấu thành chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. FR3 gồm trình tự axit amin nằm giữa CDR2 và CDR3 trong mỗi peptit cấu thành chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. FR4 gồm trình tự axit amin từ axit amin liền kề với đầu tận cùng C của CDR3 đến đầu tận cùng C của vùng biến đổi. Tuy nhiên, trong đơn này, nó không bị giới hạn ở đó, vùng ngoại trừ 1 đến 5 axit amin phía đầu tận cùng N và/hoặc 1 đến 5 axit amin phía đầu tận cùng C trong mỗi vùng FR nêu trên có thể được sử dụng làm vùng khung.

Việc điều chế kháng thể được làm giống như của người bao gồm các quá trình cấy ghép các CDR (và các FR bên cạnh, tùy từng trường hợp) của kháng thể động vật có vú không phải người vào vị trí của các CDR (và các FR bên cạnh chúng, tùy từng

trường hợp) trong vùng biến đổi của kháng thể người. Trong các quá trình như vậy, có thể thu được vùng khung bắt đầu của vùng biến đổi của kháng thể người từ cơ sở dữ liệu ADN công khai và các cơ sở dữ liệu tương tự mà nó bao gồm gen kháng thể dòng tinh. Ví dụ, các trình tự ADN dòng tinh, cũng như là trình tự axit amin, của các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ở người có thể được chọn từ cơ sở dữ liệu dòng tinh người "VBase" (sẵn có trên Internet, ở www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase). Ngoài ra, chúng có thể được chọn từ các trình tự ADN đã được công bố và các trình tự axit amin được mô tả trong các tài liệu, như "Kabat EA. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242 (1991"); "Tomlinson IM. J. fol. Biol. 227. 776-98 (1992)"; và "Cox JPL. Eur. J Immunol. 24:827-836 (1994)".

Như đã nêu ở trên, trong kháng thể được làm giống như của người, các vùng của kháng thể động vật có vú không phải người được cấy ghép vào các vùng biến đổi của kháng thể người ban đầu thường bao gồm bản thân các CDR, hoặc các CDR và các phần FR bên cạnh của chúng. Tuy nhiên, các FR như vậy được cấy ghép cùng với các CDR cũng đóng vai trò trong việc duy trì cấu trúc của CDR hoặc trong việc gắn kết với kháng nguyên, vì vậy có chức năng quan trọng trong việc quyết định tính bổ trợ của kháng thể, và vì vậy thuật ngữ "CDR" trong sáng chế này dùng để chỉ những vùng như vậy mà được, hoặc có thể được, lấy ra từ kháng thể động vật có vú không phải người và được cấy ghép vào kháng thể được làm giống như của người, trong quá trình điều chế kháng thể được làm giống như của người. Vì vậy, vùng thường được xem là vùng FR được bao gồm trong CDR trong sáng chế này miễn là chúng có vai trò trong việc duy trì cấu trúc của CDR hoặc trong việc gắn kết với kháng nguyên, và vì vậy được xem là có chức năng quan trọng trong việc quyết định tính bổ trợ của kháng nguyên.

Kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, khi được dùng cho cơ thể, chẳng hạn, bằng cách tiêm qua đường tĩnh mạch, gắn kết hữu hiệu với hTfR xuất hiện trên các tế bào nội mô của các mao mạch trong não. Kháng thể đã gắn kết với hTfR được đi vào não qua hàng rào máu não bằng các cơ chế như nội nhập bào, và xuyên bào. Vì vậy,

bằng cách gắn kết chúng với kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, các protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các chất tương tự mà cần thực hiện chức năng trong não, có thể được phân phối một cách hữu hiệu vào não qua hàng rào máu não. Hơn nữa, kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, sau khi đi qua hàng rào máu não, có thể đi đến các mô mềm trong não, và các tế bào dạng thần kinh trong vùng hồi hải mã; các tế bào Purkinje và các tế bào tương tự của tiểu não hoặc ít nhất một trong số chúng. Và người ta cũng mong đợi rằng nó đạt tới được các tế bào dạng thần kinh trong thể vân của não; và các tế bào dạng thần kinh trong vùng chất đen của não giữa. Vì vậy, có thể khiến cho một trong số các protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các chất tương tự này, mà nó có thể tác động lên các mô hoặc tế bào, đạt tới các mô hoặc tế bào, bằng cách gắn kết nó với kháng thể kháng hTfR theo sáng chế.

Kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể là phương tiện hữu hiệu để khiến cho các hợp chất này (protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự) vận chuyển từ máu vào não và thực hiện chức năng tại đây, mà các hợp chất này theo cách khác không thể đi qua hàng rào máu não khi được dùng trong tĩnh mạch và vì vậy không thể hoặc khó có thể thể hiện các chức năng sinh lý hoặc dược lý của chúng trong não. Cụ thể, kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, sau khi đi qua hàng rào máu não, có thể đi đến các mô mềm trong não, và các tế bào dạng thần kinh trong vùng hồi hải mã; các tế bào Purkinje và các tế bào tương tự của tiểu não hoặc ít nhất một trong số chúng. Và người ta cũng mong đợi rằng nó đạt tới được các tế bào dạng thần kinh trong thể vân của não; cũng như là các tế bào dạng thần kinh trong vùng chất đen của não giữa. Vì vậy, có thể khiến cho các hợp chất này thực hiện chức năng hoặc làm gia tăng chức năng của chúng, trong các mô hoặc tế bào trong não bằng cách sử dụng các hợp chất này kết hợp với phân tử kháng thể kháng hTfR ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn, dùng trong tĩnh mạch.

Để gắn kết kháng thể kháng hTfR với những hợp chất như vậy (protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự), phương pháp gắn kết chúng cùng với nhau bằng trình tự liên kết không phải peptit hoặc trình tự liên kết peptit là sẵn có. Để làm trình tự liên kết không phải peptit, có thể sử dụng polyetylen glycol,

polypropylen glycol, copolyme của etylen glycol và propylen glycol, polyoxyetylat polyol, rượu polyvinylic, polysacarit, dextran, polyvinyl ete, polyme dễ phân hủy sinh học, lipit được polyme hóa, chitin, và axit hyaluronic, hoặc dẫn xuất của nó, hoặc tổ hợp của chúng. Trình tự liên kết peptit là chuỗi peptit bao gồm từ 1 đến 50 axit amin được nối bởi liên kết peptit hoặc dẫn xuất của nó, mà đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của nó được liên kết cộng hóa trị với kháng thể kháng hTfR hoặc với hợp chất như protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự, tương ứng, để gắn kết kháng thể kháng hTfR với hợp chất như protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp này.

Cụ thể, thể liên hợp mà được tạo thành bằng cách gắn kết kháng thể kháng hTfR theo sáng chế với một protein (A) mong muốn khác nhờ trình tự liên kết không phải peptit là PEG, được gọi là "kháng thể kháng hTfR-PEG-protein". Kháng thể kháng hTfR-PEG-protein có thể được điều chế bằng cách trước tiên cho kháng thể kháng hTfR này gắn kết với PEG để tạo thành kháng thể kháng hTfR-PEG, và sau đó cho kháng thể kháng hTfR-PEG này gắn kết với protein (A) khác. Theo cách khác, kháng thể kháng hTfR-PEG-protein có thể được điều chế bằng cách trước tiên cho protein (A) khác gắn kết với PEG để tạo thành "protein-PEG", và sau đó cho "protein-PEG" này gắn kết với kháng thể kháng hTfR. Để gắn kết PEG với kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác, PEG được sử dụng được cải biến với các nhóm chức như cacbonat, cacbonylimidazol, este có hoạt tính của axit carboxylic, azlacton, imit thion mạch vòng, isoxyanat, isothioxyanat, imidat, aldehyt hoặc các nhóm chức tương tự. Nhóm chức như vậy được đưa vào PEG phản ứng chủ yếu với các nhóm amin trong kháng thể kháng hTfR và protein A khác để PEG liên kết cộng hóa trị với kháng thể hTfR và protein A khác này. Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với khối lượng phân tử và cấu hình của PEG được dùng trong sáng chế này, khối lượng phân tử trung bình (MW) của nó là như sau: tốt hơn là MW=500 đến 60000, tốt hơn nữa là MW=500 đến 20000. Ví dụ, PEG như vậy là các PEG mà khối lượng phân tử trung bình của nó bằng khoảng 300, khoảng 500, khoảng 1000, khoảng 2000, khoảng 4000, khoảng 10000, khoảng 20000, và các PEG tương tự. PEG tốt hơn là được dùng ở dạng trình tự liên kết không

phải peptit. Kháng thể kháng hTfR có thể được gắn kết với hợp chất có khối lượng phân tử thấp mong muốn theo cách tương tự như đã nêu ở trên.

Ví dụ, "kháng thể kháng hTfR-PEG" có thể được điều chế bằng cách trộn kháng thể kháng hTfR với polyetylen glycol mang các nhóm aldehyt làm các nhóm chức (ALD-PEG-ALD) miễn là tỷ lệ phân tử gam giữa ALD-PEG-ALD và kháng thể là 11, 12,5, 15, 110, 120 và các giá trị tương tự, và sau đó bổ sung chất khử như $NaCNBH_3$ vào hỗn hợp để khiến cho phản ứng xảy ra. Tiếp theo, bằng cách cho "kháng thể kháng hTfR-PEG" phản ứng với protein (A) khác với sự có mặt của chất khử như $NaCNBH_3$, thu được "kháng thể kháng hTfR-PEG-protein". Ngược lại, cũng có thể thu được "kháng thể kháng hTfR-PEG-protein" bằng cách trước tiên cho protein (A) khác gắn kết với ALD-PEG-ALD để điều chế "protein-PEG", và sau đó cho "protein-PEG" này gắn kết với kháng thể kháng hTfR.

Kháng thể kháng hTfR và một protein A khác cũng có thể được gắn kết với nhau nhờ các liên kết peptit bằng cách cho kháng thể kháng hTfR chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, liên kết bằng trình tự liên kết hoặc trực tiếp, với đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của protein (A) khác, tương ứng. Vì vậy, có thể thu được protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và một protein A khác bằng cách hợp nhất đoạn ADN vào trong một vectơ biểu hiện của động vật có vú, trong đó cADN mã hóa protein (A) khác này nằm trực tiếp trong khung, hoặc thông qua một đoạn ADN mã hóa trình tự liên kết, ở đầu 3' hoặc đầu 5' của cADN mã hóa chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR, và nuôi cấy tế bào của động vật có vú mà trong đó vectơ biểu hiện nêu trên đã được đưa vào. Khi đoạn ADN mã hóa protein (A) khác được liên kết với chuỗi nặng, vectơ biểu hiện của động vật có vú trong đó đoạn cADN mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR cũng được đưa vào cùng tế bào chủ, trong khi nếu đoạn ADN mã hóa protein (A) khác này được liên kết với chuỗi nhẹ, vectơ biểu hiện của động vật có vú trong đó đoạn cADN mã hóa chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR cũng được hợp nhất vào cùng các tế bào chủ này. Trong trường hợp mà ở đó kháng thể kháng hTfR là kháng thể chuỗi đơn, có thể thu được protein dung hợp bao gồm kháng thể kháng hTfR và một

protein A khác được kết hợp bằng cách hợp nhất đoạn ADN vào một vectơ biểu hiện (đối với tế bào đã có nhân điển hình như động vật có vú và nấm men, hoặc đối với tế bào chưa có nhân điển hình như E. coli.), đoạn ADN mà được tạo thành bằng cách cho cADN mã hóa protein (A) khác liên kết, ở đầu 5' hoặc ở đầu 3' của nó, trực tiếp hoặc qua đoạn ADN mã hóa trình tự liên kết, với cADN mã hóa kháng thể chuỗi đơn kháng hTfR, và cho phép protein dung hợp này được biểu hiện trong các tế bào mà vectơ biểu hiện được đưa vào đó.

Trong protein dung hợp thuộc loại mà trong đó protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C của nó, kháng thể kháng thụ thể transferrin người gồm có trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng, và protein (A) khác được liên kết với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng thụ thể transferrin người ở phía đầu tận cùng C của nó. Ở đây, chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR và một protein A khác có thể được liên kết với nhau, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết.

Trong protein dung hợp thuộc loại mà trong đó protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C của nó, kháng thể kháng thụ thể transferrin người gồm có trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng, và protein (A) khác được liên kết với chuỗi nặng của kháng thể kháng thụ thể transferrin người ở phía đầu tận cùng C của nó. Ở đây, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR và một protein A khác có thể được liên kết với nhau, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết.

Trong protein dung hợp thuộc loại mà trong đó protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng N của nó, kháng thể kháng thụ thể transferrin người gồm có trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng, và protein (A) khác được liên kết với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng thụ thể transferrin người ở phía đầu tận cùng N của nó. Ở đây, chuỗi

nhẹ của kháng thể kháng hTfR và một protein A khác có thể được liên kết với nhau, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết.

Trong protein dung hợp thuộc loại mà trong đó protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng N của nó, kháng thể kháng thụ thể transferrin người gồm có trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng, và protein (A) khác được liên kết với chuỗi nặng của kháng thể kháng thụ thể transferrin người ở phía đầu tận cùng N của nó. Ở đây, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR và một protein A khác có thể được liên kết với nhau, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết.

Trong các protein nêu trên, trình tự liên kết được đặt giữa kháng thể kháng hTfR và một protein A khác có thể là chuỗi peptit bao gồm tốt hơn là từ 1 đến 50, tốt hơn nữa là từ 1 đến 17, cũng tốt hơn nữa là từ 1 đến 10, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 5 axit amin, và phù hợp với protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR, số lượng axit amin của trình tự liên kết này có thể được điều chỉnh đến 1, 2, 3, 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, 27, v.v., nếu cần. Mặc dù không có giới hạn cụ thể về trình tự axit amin của trình tự liên kết miễn là kháng thể kháng hTfR được liên kết với nó vẫn có ái lực đối với hTfR và một protein A khác được liên kết bởi trình tự liên kết này cũng thể hiện hoạt tính sinh lý của chính protein này trong điều kiện sinh lý, trình tự liên kết này tốt hơn là có thể bao gồm glyxin và serin. Ví dụ về một trong số các trình tự liên kết như vậy bao gồm một axit amin đơn lẻ là glyxin hoặc serin, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), trình tự axit amin Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5), hoặc trình tự bao gồm 1-10 hoặc 2-5 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin này được liên kết nối tiếp. Chúng có trình tự bao gồm 1-50, 2-17, 2-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, hoặc 27 axit amin. Ví dụ, tốt hơn là các trình tự bao gồm trình tự axit amin Gly-Ser có thể được dùng làm trình tự liên kết. Ngoài ra, tốt hơn là sử dụng trình tự liên kết bao gồm 27 axit amin mà bao gồm trình tự axit amin Gly-Ser được theo sau bởi năm bản sao của

trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp. Ngoài ra, cũng tốt hơn là sử dụng trình tự liên kết bao gồm 25 axit amin mà bao gồm năm bản sao của trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp.

Trong protein dung hợp gồm kháng thể kháng hTfR và một protein A khác, trong đó kháng thể kháng hTfR là kháng thể chuỗi đơn, trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch và trình tự axit amin bao gồm toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng globulin miễn dịch được liên kết, thường là bằng trình tự liên kết. Nếu ái lực của kháng thể kháng hTfR đối với hTfR vẫn còn, trình tự axit amin bắt nguồn từ chuỗi nhẹ này có thể được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết mà trình tự liên kết này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự axit amin bắt nguồn từ chuỗi nặng này hoặc, ngược lại, trình tự axit amin bắt nguồn từ chuỗi nặng này có thể được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự liên kết mà trình tự liên kết này được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó, với trình tự axit amin bắt nguồn từ chuỗi nhẹ.

Trình tự liên kết nằm giữa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của globulin miễn dịch là chuỗi peptit chứa tốt hơn là 2-50, tốt hơn nữa là 8-50, cũng tốt hơn nữa là 10-30, thậm chí tốt hơn nữa là 12-18 hoặc 15-25, và ví dụ là 15 hoặc 25 axit amin. Mặc dù không có giới hạn cụ thể về trình tự liên kết miễn là kháng thể kháng hTfR được tạo thành từ cả hai chuỗi mà được liên kết bằng trình tự liên kết này vẫn có ái lực đối với hTfR và protein A khác được liên kết với kháng thể này cũng thể hiện hoạt tính sinh lý của chính protein này trong điều kiện sinh lý, trình tự liên kết này tốt hơn là bao gồm glyxin, hoặc glyxin và serin. Ví dụ về các trình tự liên kết như vậy bao gồm trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), trình tự axit amin Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5), hoặc trình tự bao gồm 2-10 hoặc 2-5 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin này được liên kết nối tiếp. Phương án được ưu tiên của trình tự

liên kết như vậy bao gồm 15 axit amin gồm có ba bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp.

Trong trường hợp ở đó kháng thể kháng hTfR là kháng thể chuỗi đơn, ví dụ về các phương án cụ thể của protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người theo sáng chế và một protein A khác là protein dung hợp bao gồm protein (A) khác được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết thứ nhất bao gồm 27 axit amin gồm có trình tự axit amin Gly-Ser được theo sau bởi năm bản sao của trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp, với kháng thể chuỗi đơn. Ví dụ về phương án được ưu tiên của kháng thể chuỗi đơn được dùng ở đây là kháng thể có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:60, mà bao gồm trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N như được nêu trong SEQ ID NO:65 mà được liên kết, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết thứ nhất bao gồm 15 axit amin gồm có ba bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp, với vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:18, một kháng thể có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:98, mà bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N như được nêu trong SEQ ID NO:61 mà được liên kết, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 32 axit amin gồm sáu bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:3 được liên kết nối tiếp, tiếp đó là trình tự axit amin của Gly-Gly, với vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng TfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:23.

Khi kháng thể kháng hTfR là kháng thể chuỗi đơn, protein dung hợp như vậy có thể được sản xuất bằng cách, ví dụ, biến nạp các tế bào chủ như tế bào của động vật có vú với vectơ biểu hiện mang đoạn ADN được hợp nhất chứa trình tự nucleotit mã hóa protein dung hợp này, và sau đó nuôi cấy các tế bào chủ.

Ngoài ra, trong sáng chế này, khi chuỗi peptit bao gồm nhiều trình tự liên kết, để thuận tiện, mỗi trình tự trong số các trình tự liên kết này được gọi tên, từ phía đầu tận cùng N, trình tự liên kết thứ nhất, trình tự liên kết thứ hai, v.v..

Trong trường hợp ở đó kháng thể kháng hTfR là Fab, ví dụ về các phương án cụ thể của protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người và một protein A khác theo sáng chế là protein dung hợp mà bao gồm protein (A) khác được dung hợp, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết bao gồm 27 axit amin gồm có Gly-Ser được theo sau bởi năm bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp, với vùng mang vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR và vùng C_H1. Mặc dù ngoài vùng C_H1 ở đây, một phần của vùng bản lề có thể được bao hàm, vùng bản lề này không bao hàm gốc xystein mà sẽ tạo thành liên kết disulfua giữa các chuỗi nặng.

Trong trường hợp trong đó kháng thể kháng hTfR là Fab, một ví dụ về chuỗi nặng được ưu tiên là chuỗi nặng có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61 là Fab của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và tương ứng với phần ở các vị trí 1 đến 226 từ phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Ngoài ra, phần ở các vị trí 1 đến 118 từ đầu tận cùng N của SEQ ID NO: 61 tương ứng với vùng biến đổi (SEQ ID NO: 65), phần ở các vị trí 119 đến 216 tương ứng với vùng C_H1, và phần ở các vị trí 217 đến 226 tương ứng với vùng bản lề.

Trong trường hợp trong đó kháng thể kháng hTfR là Fab, vùng IgG Fc khác còn có thể được đưa vào protein dung hợp. Bằng cách đưa vùng Fc vào protein dung hợp, có thể làm tăng tính ổn định của protein dung hợp trong cơ thể, như trong máu. Protein dung hợp với vùng Fc được đưa vào đó như vậy là protein dung hợp trong đó vùng IgG Fc người được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với protein (A) khác ở phía đầu tận cùng C của nó, và chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng thụ thể transferrin người được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với vùng IgG Fc người ở phía đầu tận cùng C của nó.

Trình tự liên kết giữa protein (A) khác và vùng IgG Fc người tốt hơn là gồm 1 đến 50 axit amin. Trong ngữ cảnh này, số lượng axit amin được điều chỉnh thành 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, 27, v.v., nếu muốn. Mặc dù không có giới hạn cụ

thể đối với trình tự axit amin của trình tự liên kết, trình tự liên kết này tốt hơn là có thể gồm glyxin và serin. Các ví dụ về trình tự liên kết như vậy bao gồm trình tự liên kết chỉ gồm một axit amin glyxin hoặc serin, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3), trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 4), trình tự axit amin Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 5), hoặc trình tự có 1-10 hoặc 2-5 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin đó được liên kết nối tiếp, và bao gồm trình tự gồm không lớn hơn 50 axit amin hoặc trình tự gồm 2-17, 2-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, hoặc 25 axit amin. Ví dụ, tốt hơn là sử dụng trình tự liên kết bao gồm 25 axit amin mà gồm có năm bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3) được liên kết nối tiếp. Áp dụng điều tương tự cho trình tự liên kết giữa vùng IgG Fc người và chuỗi nặng Fab.

Ngoài ra, khi đưa vùng IgG Fc người vào, vùng IgG Fc người có thể được liên kết với chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng thụ thể transferrin người. Hơn nữa, kháng thể có thể là các đoạn gắn kết kháng nguyên khác bao gồm $F(ab')_2$, F(ab'), và kháng thể chuỗi đơn.

Không có giới hạn cụ thể đối với loại IgG của vùng IgG Fc người cần được đưa vào, và nó có thể là loại bất kỳ trong số IgG1 đến IgG5. Hơn nữa, vùng IgG Fc người cần được đưa vào có thể là toàn bộ vùng Fc hoặc có thể là một phần của nó. Phương án được ưu tiên của vùng IgG Fc người như vậy là vùng có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 70, là toàn bộ vùng của IgG1 Fc người. Hơn nữa, trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab với vùng IgG Fc người được bổ sung vào đó là trình tự có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 trong đó vùng IgG Fc người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 70 được liên kết, bằng trình tự liên kết bao gồm 25 axit amin mà gồm năm bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3) được liên kết nối tiếp, với phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab (SEQ ID NO: 61) của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác có thể được

cải biến để có ái lực đối với albumin. Ái lực đối với albumin có thể đạt được bằng cách gắn kết vào protein dung hợp một hợp chất, một peptit, một protein hoặc hợp chất tương tự có ái lực đối với albumin. Protein dung hợp, mà ái lực đối với albumin đã được đưa vào, ít nhất một phần được liên kết với albumin, và được tuần hoàn trong máu. Albumin có chức năng làm ổn định protein được liên kết với nó. Do đó, bằng cách đưa ái lực đối với albumin vào, thời gian bán hủy trong máu của protein dung hợp được dùng trong cơ thể sống có thể được kéo dài, miễn là hiệu quả dược lý của protein dung hợp có thể được tăng cường. Việc đưa ái lực đối với albumin vào là hiệu quả hơn khi kháng thể kháng hTfR là kháng thể thiếu vùng Fc góp phần vào tính ổn định của kháng thể, ví dụ, Fab.

Việc đưa ái lực đối với albumin vào cũng hiệu quả hơn khi protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác thể hiện tính sinh miễn dịch khi được dùng trong cơ thể sống. Với protein dung hợp được liên kết với albumin, vị trí của protein dung hợp mà thể hiện tính sinh miễn dịch bị ức chế không được có mặt trong các tế bào miễn dịch, làm cho tính sinh miễn dịch giảm.

Khi ái lực đối với albumin được đưa vào protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác, vùng mà ái lực được đưa vào có thể là vùng bất kỳ của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, protein (A) khác và vùng liên kết, hoặc ái lực có thể được đưa vào hai hoặc nhiều hơn hai vùng trong số các vùng này.

Ví dụ, làm peptit hoặc protein có ái lực đối với albumin, có thể sử dụng, ngoài những loại khác, các peptit trong đó miền gắn kết albumin của protein thu được từ chủng Streptococcus G418 (Alm T. Biotechnol J. 5. 605-17 (2010)) có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 74 được cải biến để có khả năng kháng kiềm. Để gắn kết peptit hoặc protein có ái lực đối với albumin (peptit có ái lực với albumin) và protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác (protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A)) với nhau, phương pháp có sẵn để gắn kết chúng với nhau bằng trình tự liên kết không peptit hoặc trình tự liên kết peptit. Làm trình tự liên kết không peptit, có thể sử dụng polyetylen glycol, polypropylen glycol,

copolyme của etylen glycol và propylen glycol, polyol được polyoxyetyl hóa, rượu polyvinylic, polysacarit, dextran, polyvinyl ete, polyme thoái biến sinh học, polyme lipit, chitin, và axit hyaluronic, hoặc các dẫn xuất của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng. Trình tự liên kết peptit là chuỗi peptit gồm 1 đến 50 axit amin được liên kết bằng các liên kết peptit hoặc dẫn xuất của chúng, mà đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của chúng được liên kết cộng hóa trị với peptit có ái lực với albumin hoặc protein dung hợp, tương ứng, để gắn kết peptit có ái lực với albumin và protein dung hợp với nhau.

Cụ thể là, thể liên hợp, mà được tạo thành bằng cách gắn kết peptit có ái lực với albumin với protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác bằng PEG làm trình tự liên kết không peptit, được gọi là "protein dung hợp peptit có ái lực với albumin-PEG-protein (A)". Protein dung hợp peptit có ái lực với albumin-kháng thể kháng hTfR-protein (A) có thể được điều chế bằng cách gắn kết peptit có ái lực với albumin với PEG để tạo thành peptit có ái lực với albumin-PEG, và sau đó gắn kết peptit có ái lực với albumin-PEG với protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A). Theo cách khác, protein dung hợp peptit có ái lực với albumin-kháng thể kháng hTfR-protein (A) có thể được điều chế bằng cách gắn kết protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) với PEG để tạo thành protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A), và sau đó gắn kết protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A)-PEG với peptit có ái lực với albumin. Để gắn kết PEG với peptit có ái lực với albumin và protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A), PEG được sử dụng được cải biến bằng các nhóm chức như cacbonat, carbonylimidazol, este hoạt động của axit carboxylic, azlacton, imit thion vòng, isoxyanat, isothioxyanat, imidat, aldehyt hoặc các chất tương tự. Nhóm chức như vậy được đưa vào PEG chủ yếu phản ứng với các nhóm amino trong các phân tử peptit có ái lực với albumin và protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) để liên kết công hóa trị PEG với peptit có ái lực với albumin và protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A). Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với khối lượng phân tử và cấu hình của PEG được sử dụng ở đây, khối lượng phân tử trung

bình của nó (MW) là như sau: tốt hơn là MW = 500 đến 60000, tốt hơn nữa là MW = 500 đến 20000. Ví dụ, PEG mà khối lượng phân tử trung bình của nó là khoảng 300, khoảng 500, khoảng 1000, khoảng 2000, khoảng 4000, khoảng 10000, khoảng 20000, và tương tự. Tốt hơn là PEG được sử dụng làm trình tự liên kết không peptit.

Ví dụ, peptit có ái lực với albumin-PEG có thể được điều chế bằng cách trộn peptit có ái lực với albumin với PEG được cải biến bằng nhóm aldehyt (ALD-PEG-ALD) theo cách mà tỷ lệ phân tử gam của PEG được cải biến trên peptit có ái lực với albumin là 11, 12,5, 15, 110, 120 hoặc các giá trị tương tự, và sau đó bổ sung vào hỗn hợp một chất khử như $NaCNBH_3$ để khiến cho phản ứng xảy ra. Sau đó, bằng cách cho peptit có ái lực với albumin-PEG phản ứng với protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) với sự có mặt của chất khử như $NaCNBH_3$, thu được peptit có ái lực với albumin-PEG-protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A). Trái lại, cũng có thể thu được peptit có ái lực với albumin-PEG-protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) bằng cách đầu tiên gắn kết protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) với ALD-PEG-ALD để điều chế protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A)-PEG, và sau đó gắn kết protein dung hợp-PEG với peptit có ái lực với albumin.

Cũng có thể dung hợp protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) với peptit có ái lực với albumin. Protein dung hợp (protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A)-peptit có ái lực với albumin) có thể thu được bằng cách hợp nhất đoạn ADN vào vectơ biểu hiện của động vật có vú trong đó cADN mã hóa peptit có ái lực với albumin nằm trực tiếp trong khung, hoặc bằng đoạn ADN mã hóa trình tự liên kết, ở phía đầu 3' hoặc 5' của cADN mã hóa chuỗi nặng (bao gồm protein dung hợp giữa chuỗi nặng và protein (A)) hoặc chuỗi nhẹ (bao gồm protein dung hợp giữa chuỗi nhẹ và protein (A)) của protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A), và nuôi cấy tế bào động vật có vú mà vectơ biểu hiện đã được đưa vào trong đó. Khi đoạn ADN mã hóa peptit có ái lực với albumin được liên kết với chuỗi nặng (hoặc protein dung hợp giữa chuỗi nặng và protein (A)), vectơ biểu hiện của động vật có vú hoặc trong đó đoạn cADN mã hóa protein dung hợp giữa chuỗi nhẹ cấu thành kháng

thể kháng hTfR và protein (A) (hoặc chuỗi nhẹ) đã được hợp nhất cũng được đưa vào cùng các tế bào chủ, trong khi đoạn ADN mã hóa peptit có ái lực với albumin được liên kết với chuỗi nhẹ (hoặc protein dung hợp giữa chuỗi nhẹ và protein (A)), vectơ biểu hiện của động vật có vú trong đó đoạn cADN mã hóa protein dung hợp giữa chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR và protein (A) (hoặc chuỗi nặng) đã được hợp nhất cũng được đưa vào cùng các tế bào chủ. Tức là, peptit có ái lực với albumin có thể được liên kết ở phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của chuỗi nặng (bao gồm protein dung hợp giữa chuỗi nặng và protein (A)) hoặc chuỗi nhẹ (bao gồm protein dung hợp giữa chuỗi nhẹ và protein (A)) của protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A), nhưng khi protein (A) được liên kết với chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR ở phía đầu tận cùng N, ưu tiên gắn kết peptit có ái lực với albumin ở phía đầu tận cùng C của kháng thể kháng hTfR, và đặc biệt ưu tiên gắn kết peptit có ái lực với albumin ở phía đầu tận cùng C của chuỗi nặng.

Protein dung hợp kháng thể kháng hTfR-protein (A) có thể được dung hợp với peptit có ái lực với albumin trực tiếp, hoặc bằng trình tự liên kết. Ở đây, trình tự liên kết tốt hơn là gồm 1 đến 50 axit amin. Ở đây, số lượng axit amin được điều chỉnh thành 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, 27, v.v., nếu thích hợp. Mặc dù không có giới hạn đối với trình tự axit amin của trình tự liên kết, trình tự liên kết tốt hơn là gồm glyxin và serin. Các ví dụ về trình tự liên kết bao gồm các trình tự liên kết có trình tự gồm 1-50, 2-17, 2-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29 hoặc 25 axit amin, trong đó trình tự liên kết chỉ gồm một trong các axit amin: glyxin và serin, trình tự axit amin: Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3), trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 4), trình tự axit amin Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 5), hoặc trình tự gồm 1 đến 10 hoặc 2 đến 5 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp. Ví dụ, tốt hơn là có thể sử dụng trình tự liên kết bao gồm tổng cộng 15 axit amin mà gồm ba bản sao trình tự axit amin được liên kết nối tiếp: Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3).

Ái lực gắn kết đối với albumin của protein dung hợp kháng thể kháng

hTfR-protein (A) trong đó peptit có ái lực với albumin đã được đưa vào tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-7} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-7} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-8} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-9} M như được xác định bằng phương pháp giao thoa lớp sinh học được mô tả trong ví dụ 7.

Kháng thể Fab có thể được làm ổn định trong máu ngay cả bằng phương pháp khác ngoài việc đưa vùng Fc hoặc peptit có ái lực với albumin vào. Ví dụ, kháng thể Fab có thể được làm ổn định bằng cách cải biến PEG chính kháng thể Fab hoặc thể dung hợp giữa kháng thể Fab và một protein khác. Phương pháp này thường được thực hiện trong lĩnh vực dược phẩm protein, và erythropoietin được PEGyl hóa, interferon, v.v. đã được đưa vào sử dụng thực tế làm các sản phẩm dược. Kháng thể Fab cũng có thể được làm ổn định bằng cách đưa đột biến vào kháng thể Fab. Ví dụ, kháng thể Fab có thể được làm ổn định bằng cách thay thế methionin ở vị trí 4 từ phía đầu tận cùng N của chuỗi nhẹ bằng leuxin. Tuy nhiên, phương pháp đưa đột biến vào không bị giới hạn ở đó, và đột biến có thể được đưa vào chuỗi nặng. Ngoài ra, phương pháp làm ổn định kháng thể Fab không bị giới hạn ở các phương pháp nêu trên, và tất cả các phương pháp đã biết rõ đều có thể được sử dụng.

Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR, đây là protein mà có thể thể hiện hoạt tính sinh lý của nó trong cơ thể, và cụ thể, protein mà cần có trong não và thể hiện chức năng của nó ở não nhưng do bản thân nó không có khả năng đi qua hàng rào máu não nên không thể thực hiện được chức năng trong não nếu chỉ được dùng một cách đơn thuần trong tĩnh mạch. Ví dụ về các protein như vậy bao gồm enzym lysosom như yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), α-L-iduronidaza (IDUA), iduronat 2-sulfataza (IDS), glucocerebrosidaza (GBA), β-galactosidaza, protein hoạt hóa GM2, β-hexosaminidaza A, β-hexosaminidaza B, N-axetylglucosamin-1-phosphotransferaza, α-mannosidaza (LAMAN), β-mannosidaza, galactosylxeramidaza (GALC), saposin C, arylsulfataza A (ARSA), α-L-fucosidaza (FUCA1), aspartylglucosaminidaza, α-N-axetylgalactosaminidaza, sphingomyelinaza có tính axit (ASM), α-galactosidaza A, β-glucuronidaza (GUSB), heparan N-sulfataza (SGSH),

α-N-axetylglucosaminidaza (NAGLU), axetyl CoA:α-glucosaminit N-axetyltransferaza, N-axetylglucosamin-6-sulfat sulfataza, xeramidaza có tính axit (AC), amylo-1,6-glucosidaza, sialidaza, aspartylglucosaminidaza (PPT-1), tripeptidyl-peptidaza 1 (TPP-1), hyaluronidaza 1, α-glucosidaza có tính axit (GAA), CLN1, và CLN2, và các protein tương tự.

Yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu đối với chứng mất trí ở bệnh Alzheimer; α-L-iduronidaza (IDUA) liên kết với kháng thể kháng hTfR dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương trong hội chứng Hurler hoặc hội chứng Hurler-Scheie; iduronat 2-sulfataza (IDS) liên kết với kháng thể kháng hTfR dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở hội chứng Hunter; glucocerebrosidaza (GBA) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Gaucher; β-galactosidaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh GM1 gangliosidosis typ 1-3; protein hoạt hóa GM2 dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh GM2-gangliosidosis, biến thể AB; β-hexosaminidaza A dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Sandhoff's và bệnh Tay-Sachs; β-hexosaminidaza B dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Sandhoff's; N-axetylglucosamin-1-phosphotransferaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh tế bào I; α-mannosidaza (LAMAN) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh α-mannosidosis; β-mannosidaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh β-mannosidosis; galactosylxeramidaza (GALC) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Krabbe; saposin C dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh tích trữ tương tự bệnh Gaucher; arylsulfataza A (ARSA) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh thoái hóa chất trắng biến sắc (loạn dưỡng chất trắng biến sắc); α-L-fucosidaza (FUCA1) dùng làm tác nhân trị

liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh fucosidosis; aspartylglucosaminidaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh aspartylglucosaminuria; α-N-axetylgalactosaminidaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Schindler và bệnh Kawasaki; sphingomyelinaza có tính axit (ASM) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Niemann-Pick; α-galactosidaza A dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Fabry; β-glucuronidaza (GUSB) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở hội chứng Sly; heparan N-sulfataza (SGSH), α-N-axetylglucosaminidaza (NAGLU), axetyl CoA:α-glucosaminit N-axetyltransferaza và N-axetylglucosamin-6-sulfat sulfataza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở hội chứng Sanfilippo; xeramidaza có tính axit (AC) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Farber; amylo-1,6-glucosidaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Cori's (bệnh Forbes-Cori's); sialidaza dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh thiếu hụt sialidaza; palmitoyl protein thioesteraza 1 (PPT-1) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh tích tụ lipofuscin (lipofuscinosis) dạng sáp ở tế bào thần kinh hoặc bệnh Santavuori-Haltia; tripeptidyl-peptidaza 1 (TPP-1) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh hoặc bệnh Jansky-Bielschowsky; hyaluronidaza 1 dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh thiếu hụt hyaluronidaza; α-glucosidaza có tính axit (GAA) dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Pompe; CLN1 và CLN2 dùng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh Batten. Cụ thể, kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, sau khi đi qua hàng rào máu não, đạt tới mô mềm thuộc não và các tế bào dạng thần kinh thuộc vùng hồi hải mã, và các tế bào Purkinje thuộc tiểu não, và cũng được mong đợi đạt tới các tế bào dạng thần kinh thuộc thể vân của não và các tế bào dạng

thần kinh thuộc vùng chất đen của não giữa. Vì vậy, kháng thể kháng hTfR có thể được dung hợp với các protein mà cần thể hiện chức năng của chúng trong các mô hoặc tế bào này để củng cố tác dụng dược lý của những protein này. Tuy nhiên, ứng dụng trong y học của chúng không chỉ giới hạn ở đó.

Ngoài ra, một tác nhân được dùng làm tác nhân trị liệu trong sáng chế có thể được dùng để phòng ngừa sự khởi phát bệnh.

Ngoài ra, ví dụ về các protein có thể thể hiện tác dụng dược lý của chúng khi được liên kết với kháng thể kháng hTfR bao gồm: enzym lysosom, yếu tố dinh dưỡng thần kinh thể mi (CNTF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh bắt nguồn từ dòng tế bào thần kinh đệm (GDNF), neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, neurotrophin-6, neuregulin-1, erythropoietin, darbepoetin, activin, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGF2), yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF), yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGF), interferon α, interferon β, interferon γ, interleukin 6, yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt - đại thực bào (GM-CSF), yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt (G-CSF), yếu tố kích thích tạo cụm đại thực bào (M-CSF), xytokin, thụ thể yếu tố hoại tử khối u α (thụ thể TNF-α), phối tử PD-1, PD-L1, PD-L2, enzym có hoạt tính phân giải β-amyloid, kháng thể kháng β-amyloid, kháng thể kháng BACE, kháng thể kháng EGFR , kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng TNF-α, kháng thể kháng CTLA-4, và các thuốc kháng thể khác.

Enzym lysosom liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu đối với các rối loạn thuộc hệ thần kinh trung ương ở bệnh tích tụ lysosom; CNTF dùng làm tác nhân trị liệu đối với bệnh xơ cứng teo cơ một bên; GDNF, neurotrophin-3 và neurotrophin-4/5 dùng làm tác nhân trị liệu đối với chứng thiếu máu não cục bộ; GDNF dùng làm tác nhân trị liệu đối với bệnh Parkinson; neuregulin-1 dùng làm tác nhân trị liệu đối với chứng tâm thần phân liệt; erythropoietin và darbepoetin dùng làm tác nhân trị liệu đối với chứng thiếu máu não cục bộ; bFGF và FGF2 dùng làm tác nhân trị liệu đối với rối loạn hệ thần kinh trung ương do chấn thương; đối với phục hồi sau phẫu thuật não và phẫu thuật cột sống; enzym có hoạt

tính phân giải β-amyloid, kháng thể kháng β-amyloid và kháng thể kháng BACE dùng làm tác nhân trị liệu đối với bệnh Alzheimer; kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng HER2, và kháng thể kháng CTLA-4, dùng làm tác nhân trị liệu đối với khối u thuộc hệ thần kinh trung ương bao gồm khối u não; và TNFαR-kháng thể kháng hTfR dùng làm tác nhân trị liệu đối với chứng thiếu máu não cục bộ và viêm não.

Protein có thể thích hợp để dùng làm "protein (A) khác" để được dung hợp với kháng thể kháng hTfR thường bao gồm các tác nhân trị liệu đối với các bệnh như bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinsona, và bệnh Huntington; các rối loạn tâm thần như chứng tâm thần phân liệt và chứng trầm cảm; bệnh đa xơ cứng; bệnh xơ cứng teo cơ một bên; khối u thuộc hệ thần kinh trung ương bao gồm khối u não; bệnh tích tụ lysosom đi kèm với bệnh não; bệnh tích tụ glycogen; bệnh loạn dưỡng cơ; chứng thiếu máu não cục bộ; viêm não; bệnh prion; rối loạn hệ thần kinh trung ương do chấn thương. Ngoài ra, nhìn chung, tác nhân trị liệu đối với các bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương do virut và vi khuẩn gây ra cũng có thể được dùng làm protein (A) khác để được dung hợp với kháng thể kháng hTfR. Hơn nữa, nhìn chung dược phẩm mà có thể được sử dụng để phục hồi sau phẫu thuật não hoặc phẫu thuật cột sống cũng có thể được dùng làm "protein (A) khác" để được dung hợp với kháng thể kháng hTfR.

Ngoài các protein kiểu tự nhiên (kiểu dại) nêu trên, protein (A) khác để liên kết với kháng thể kháng hTfR cũng có thể là một trong số các chất tương tự của chúng trong đó một hoặc nhiều axit amin của các protein kiểu tự nhiên (kiểu dại) này được cải biến, chẳng hạn, được thay thế bằng các axit amin khác hoặc được xóa bỏ, miễn là chúng có toàn bộ hoặc một phần chức năng của protein gốc ban đầu tương ứng của chúng. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3. Việc kết hợp giữa thay thế và xóa bỏ axit amin như vậy cũng có thể được thực hiện để tạo ra các chất tương tự mong muốn. Hơn nữa,

các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào bên trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc ở phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của protein kiểu tự nhiên (kiểu dại) hoặc các chất tương tự của chúng, cũng được bao hàm trong các protein được nêu ở trên miễn là chúng có một phần hoặc toàn bộ chức năng của protein gốc ban đầu tương ứng của chúng. Số lượng axit amin được bổ sung vào ở đây tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3. Cũng có thể điều chế các chất tương tự mong muốn với các protein ban đầu bằng cách kết hợp bổ sung, thay thế, và xóa bỏ các axit amin.

Ngoài ra, trong trường hợp ở đó đột biến được đưa vào protein (A) khác bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin ở các đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu các axit amin được bổ sung nằm giữa protein và kháng thể kháng hTfR khi chúng được dung hợp, các axit amin được bổ sung này cấu thành một phần của trình tự liên kết.

α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) kiểu tự nhiên là enzym lysosom gồm 883 axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 55. Tuy nhiên, một loại gồm 896 axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 56 trong đó 13 axit amin được bổ sung thêm vào phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 55 cũng được bao gồm trong hGAA kiểu tự nhiên.

Một ví dụ về các phương án cụ thể của protein dung hợp theo sáng chế giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được liên kết, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, dưới dạng trình tự liên kết, với hGAA kiểu tự nhiên. Các ví dụ về loại protein dung hợp như vậy bao gồm loại mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hGAA, bằng các liên kết peptit. Loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 là kháng thể kháng hTfR typ IgG1, và loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 là kháng thể kháng hTfR typ IgG4. Trình tự nucleotit mã hóa loại có trình tự axit amin như được

nêu trong SEQ ID NO: 66 được nêu trong SEQ ID NO: 67 chẳng hạn, và trình tự nucleotit mã hóa loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 được nêu trong SEQ ID NO: 69 chẳng hạn.

α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) còn được gọi là α-1,4-glucosidaza hoặc maltaza có tính axit. hGAA có hoạt tính phân giải glycogen bằng cách thủy phân các liên kết α-1,4- và α-1,6-glycoside của glycogen trong lysosom. Bệnh Pompe, còn được gọi là bệnh tích tụ glycogen typ II (GSD II), là bệnh do sự tích tụ glycogen nội bào gây ra kết hợp với thiếu hụt hoạt tính của α-glucosidaza có tính axit (maltaza có tính axit) trong lysosom. Bệnh nhân mắc bệnh Pompe có thể biểu hiện các rối loạn hệ thần kinh trung ương. hGAA được liên hợp với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Pompe.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "GAA người" hay "hGAA" chỉ, cụ thể là, hGAA có cùng trình tự axit amin như hGAA kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào hGAA kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hGAA. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGAA bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, thậm chí tốt hơn nữa là 1-3, thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGAA, số lượng axit amin được xóa bỏ là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, thậm chí tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hGAA, chúng có thể được bổ sung, vào bên trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hGAA, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, thậm chí tốt hơn nữa là 1-3, thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ vào. Trình tự axit amin của hGAA đột biến có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hGAA ban đầu.

Nói rằng hGAA có hoạt tính của hGAA ở đây nghĩa là hGAA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hGAA kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hGAA kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hGAA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hGAA có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ, như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN được hợp nhất bao gồm trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO: 59 mà mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 58 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN được hợp nhất bao gồm trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO: 24 mà mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Pompe, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương trong bệnh Pompe. Protein dung hợp thu được theo cách này là protein dung hợp của kháng thể kháng hTfR typ IgG4 được làm giống như của người và hGAA.

Ngoài ra, trong trường hợp kháng thể kháng hTfR hoặc hGAA được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hGAA, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

I2S người (hI2S) kiểu tự nhiên là enzym lysosom bao gồm 525 axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:50. Ví dụ cụ thể về protein dung hợp theo sáng chế giữa kháng thể kháng hTfR và một protein A khác là loại protein trong đó chuỗi nặng kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser làm trình tự liên kết, với I2S người kiểu tự nhiên. Ví dụ về loại protein dung hợp như vậy bao gồm loại mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và chuỗi nặng của nó được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm trình tự axit amin Gly-Ser, với I2S người, bằng các

liên kết peptit, để tạo thành trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 53. Loại protein có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 53 là sản phẩm dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR typ IgG1 và hI2S, và nhóm chuỗi nặng có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Bằng cách thay thế nhóm chuỗi nặng này bằng trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68, cũng có thể dung hợp kháng thể kháng hTfR typ IgG4 với hI2S.

I2S người (hI2S) có hoạt tính thủy phân các liên kết sulfat của heparan sulfat và dermatan sulfat thuộc glycosaminoglycan. Các bệnh nhân mắc hội chứng Hunter có sự bất thường về di truyền trong enzym này dẫn đến các triệu chứng như bất thường ở xương vì các sản phẩm thủy phân một phần của heparan sulfat và dermatan sulfat tích tụ trong các mô của gan, lá lách và tương tự do sự chuyển hóa không bình thường của heparan sulfat và dermatan sulfat. Hơn nữa, các bệnh nhân mắc hội chứng Hunter biểu hiện các rối loạn hệ thần kinh trung ương. hI2S được liên hợp với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hunter.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "I2S người" hoặc "hI2S" chỉ, cụ thể là, hI2S có cùng trình tự axit amin với hI2S kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hI2S kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của I2S. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hI2S bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, thậm chí tốt hơn nữa là 1-3, thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hI2S, số lượng axit amin được xóa bỏ là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, thậm chí tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hI2S, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hI2S, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, thậm chí tốt hơn nữa là 1-3, thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm

bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của hI2S đột biến có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hI2S ban đầu.

Nói rằng hI2S có hoạt tính I2S ở đây nghĩa là hI2S được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hI2S kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hI2S kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hI2S được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hGAA có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ, như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN được hợp nhất bao gồm trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:54 mà mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:53 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN được hợp nhất bao gồm trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:24 mà mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:23 (chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR), và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Pompe, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Pompe. Protein dung hợp thu được theo cách này là protein dung hợp của kháng thể kháng hTfR typ IgG1 được làm giống như của người và hGAA.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc I2S người được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và I2S người, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

α-L-iduronidaza người (hIDUA) kiểu tự nhiên là enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 75 hoặc 76. hIDUA như được nêu trong SEQ ID NO: 76 là loại trong đó Ala-Pro được bổ sung ở phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 75.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A)

khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hIDUA kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hIDUA bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SE ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

α-L-iduronidaza người (hIDUA) là enzym lysosom thủy phân liên kết axit iduronic có mặt trong phân tử dermatan sulfat hoặc heparan sulfat. Hội chứng Hurler, còn được gọi là bệnh rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào typ I, là bệnh do sự tích tụ dermatan sulfat hoặc tương tự ở các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính α-L-iduronidaza trong lysosom. Các bệnh nhân mắc hội chứng Hurler có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hIDUA được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hurler.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "IDUA người" hoặc "hIDUA" chỉ, cụ thể là, hIDUA có cùng trình tự axit amin với hIDUA kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hIDUA kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hIDUA. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hIDUA bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hIDUA, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hIDUA, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N

hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hIDUA, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hIDUA có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hIDUA ban đầu.

Nói rằng hIDUA có hoạt tính hIDUA ở đây nghĩa là hIDUA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hIDUA kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hIDUA kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hIDUA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hIDUA có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 90 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho hội chứng Hurler, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hurler. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hIDUA.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hIDUA được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hIDUA, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Palmitoyl protein thioesteraza 1 người (hPPT-1) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 77.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hPPT-1 kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hPPT-1 bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Bệnh tích tụ lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh (bao gồm bệnh Santavuori-Haltia) là bệnh do sự tích tụ lipofuscin dạng sáp trong các tế bào gây ra do thiếu hụt hoạt tính của palmitoyl protein thioesteraza 1 trong lysosom. Bệnh nhân mắc bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hPPT-1 được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "PPT-1 người" hoặc "hPPT-1" chỉ, cụ thể là, hPPT-1 có cùng trình tự axit amin với hPPT-1 kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hPPT-1 kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hPPT-1. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hPPT-1 bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hPPT-1, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hPPT-1, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N

hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hPPT-1, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hPPT-1 có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hPPT-1 ban đầu.

Nói rằng hPPT-1 có hoạt tính hPPT-1 ở đây nghĩa là hPPT-1 được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hPPT-1 kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hPPT-1 kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hPPT-1 được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hPPT-1 có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 100 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hPPT-1.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hPPT-1 được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hPPT-1, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Sphingomyelinaza có tính axit của người (hASM) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 78.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hASM kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hASM bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Sphingomyelinaza có tính axit của người (hASM) là enzym lysosom thủy phân sphingomyelin thành cholin phosphat và xeramit. Bệnh Niemann-Pick được phân loại thành các typ A đến F theo sự khác biệt về nguyên nhân và tình trạng bệnh. Trong số đó, typ A và B do sự thiếu hụt về gen của sphingomyelinaza có tính axit (ASM) gây ra. Bệnh Niemann-Pick là bệnh do sự tích tụ sphingomyelin trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính của sphingomyelinaza có tính axit ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh Niemann-Pick có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hASM được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Niemann-Pick.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "ASM người" hoặc "hASM" chỉ, cụ thể là, hASM có cùng trình tự axit amin với hASM kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hASM kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hASM. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hASM bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hASM, số lượng axit amin được xóa bỏ là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế

và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hASM, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hASM, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hASM có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hASM ban đầu.

Nói rằng hASM có hoạt tính hASM ở đây nghĩa là hASM được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hASM kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hASM kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hASM được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hASM có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 106 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Niemann-Pick, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Niemann-Pick. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hASM.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hASM được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hASM, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Arylsulfataza A người (hARSA) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình

tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 79.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hARSA kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hARSA bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Bệnh thoái hóa chất trắng biến sắc (loạn dưỡng chất trắng biến sắc) là bệnh do sự tích tụ sulfatide hoặc các chất tương tự trong tế bào do thiếu hụt hoạt tính arylsulfataza A ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh thoái hóa chất trắng biến sắc có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hARSA được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh thoái hóa chất trắng biến sắc.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "ARSA người" hoặc "hARSA" chỉ, cụ thể là, hARSA có cùng trình tự axit amin với hARSA kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hARSA kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hARSA. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hARSA bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hARSA, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hARSA, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N

hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hARSA, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hARSA có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hARSA ban đầu.

Nói rằng hARSA có hoạt tính hARSA ở đây nghĩa là hARSA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hARSA kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hARSA kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hARSA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hARSA có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 115 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh thoái hóa chất trắng biến sắc, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh thoái hóa chất trắng biến sắc. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hARSA.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hARSA được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hARSA, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Heparan N-sulfataza người (hSGSH) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 80.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hSGSH kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hSGSH bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Hội chứng Sanfilippo, còn được gọi là bệnh rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào typ III (MPS typ III), là bệnh do sự tích tụ heparan sulfat trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính heparan N-sulfataza ở lysosom gây ra. Cần phải lưu ý rằng hội chứng Sanfilippo có thể do sự thiếu hụt các enzym khác gây ra như α-N-axetylglucosaminidaza. Bệnh nhân mắc hội chứng Sanfilippo có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hSGSH được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Sanfilippo.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "SGSH người" hoặc "hSGSH" chỉ, cụ thể là, hSGSH có cùng trình tự axit amin với hSGSH kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hSGSH kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hSGSH. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hSGSH bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hSGSH, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit

amin vào hSGSH, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hSGSH, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hSGSH có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hSGSH ban đầu.

Nói rằng hSGSH có hoạt tính hSGSH ở đây nghĩa là hSGSH được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hSGSH kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hSGSH kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hSGSH được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hSGSH có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 124 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho hội chứng Sanfilippo, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Sanfilippo. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hSGSH.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hSGSH được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hSGSH, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Glucocerebrosidaza người (hGBA) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm

trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 81.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hGBA kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hGBA bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Glucocerebrosidaza người (hGBA) là enzym lysosom thủy phân glycolipit glucocerebroside (glucosylxeramit). Bệnh Gaucher là bệnh do sự tích tụ glucocerebroside trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính glucocerebrosidaza ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh Gaucher có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hGBA được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Gaucher.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "GBA người" hoặc "hGBA" chỉ, cụ thể là, hGBA có cùng trình tự axit amin với hGBA kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hGBA kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hGBA. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGBA bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGBA, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hGBA, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía

đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hGBA, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hGBA có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hGBA ban đầu.

Nói rằng hGBA có hoạt tính hGBA ở đây nghĩa là hGBA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hGBA kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hGBA kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hGBA được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hGBA có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 130 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Gaucher, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Gaucher. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hGBA.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hGBA được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hGBA, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Tripeptidyl peptidaza-1 người (hTPP-1) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 82.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR

được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hTPP-1 kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hTPP-1 bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SE ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh (bao gồm bệnh Santavuori-Haltia) là bệnh do sự tích tụ lipofuscin trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính tripeptidyl peptidaza 1 ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hTPP-1 được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "TPP-1 người" hoặc "hTPP-1" chỉ, cụ thể là, hTPP-1 có cùng trình tự axit amin với hTPP-1 kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hTPP-1 kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hTPP-1. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hTPP-1 bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hTPP-1, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hTPP-1, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hTPP-1, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là

1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hTPP-1 có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hTPP-1 ban đầu.

Nói rằng hTPP-1 có hoạt tính hTPP-1 ở đây nghĩa là hTPP-1 được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hTPP-1 kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hTPP-1 kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hTPP-1 được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hTPP-1 có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 136 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh lipofuscinosis dạng sáp ở tế bào thần kinh. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hTPP-1.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hTPP-1 được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hTPP-1, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

α-N-axetylglucosaminidaza người (hNAGLU) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 83.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR

được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hNAGLU kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hNAGLU bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Hội chứng Sanfilippo là bệnh do sự tích tụ heparan sulfat trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính α-N-axetylglucosaminidaza ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc hội chứng Sanfilippo có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hNAGLU được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Sanfilippo.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "NAGLU người" hoặc "hNAGLU" chỉ, cụ thể là, hNAGLU có cùng trình tự axit amin với hNAGLU kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hNAGLU kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hNAGLU. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hNAGLU bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hNAGLU, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hNAGLU, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hNAGLU, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của

đột biến hNAGLU có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hNAGLU ban đầu.

Nói rằng hNAGLU có hoạt tính hNAGLU ở đây nghĩa là hNAGLU được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hNAGLU kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hNAGLU kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hNAGLU được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hNAGLU có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 142 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho hội chứng Sanfilippo, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Sanfilippo. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hNAGLU.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hNAGLU được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hNAGLU, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

β-glucuronidaza người (hGUSB) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 84.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng

trình tự liên kết, với hGUSB kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hGUSB bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Hội chứng Sly, còn được gọi là bệnh rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào typ VII (MPS typ VII), là bệnh do sự tích tụ mucopolysacarit trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính β-glucuronidaza ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc hội chứng Sly có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hGUSB được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Sly.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "GUSB người" hoặc "hGUSB" chỉ, cụ thể là, hGUSB có cùng trình tự axit amin với hGUSB kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hGUSB kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hGUSB. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGUSB bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGUSB, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hGUSB, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hGUSB, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến

hGUSB có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hGUSB ban đầu.

Nói rằng hGUSB có hoạt tính hGUSB ở đây nghĩa là hGUSB được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hGUSB kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hGUSB kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hGUSB được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hGUSB có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 150 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hGUSB. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho hội chứng Sly, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Sly.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hGUSB được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hGUSB, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Galactosylxeramidaza người (hGALC) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 85.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hGALC kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong

SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hGALC bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Bệnh Krabbe là bệnh do sự thiếu hụt hoạt tính galactosylxeramidaza gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh Krabbe có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hGALC được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Krabbe.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "GALC người" hoặc "hGALC" chỉ, cụ thể là, hGALC có cùng trình tự axit amin với hGALC kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hGALC kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hGALC. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGALC bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hGALC, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hGALC, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hGALC, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hGALC có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hGALC ban đầu.

Nói rằng hGALC có hoạt tính hGALC ở đây nghĩa là hGALC được dung hợp

với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hGALC kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hGALC kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hGALC được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hGALC có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 158 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Krabbe, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Krabbe. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hGALC.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hGALC được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hGALC, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Xeramidaza có tính axit của người (hAC) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 86.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hAC kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hAC bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4

có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Bệnh Farber là bệnh do sự tích tụ xeramit trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính ceramidaza có tính axit ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh Farber có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hAC được liên kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Farber.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "AC người" hoặc "hAC" chỉ, cụ thể là, hAC có cùng trình tự axit amin với hAC kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hAC kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hAC. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hAC bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hAC, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hAC, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hAC, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hAC có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hAC ban đầu.

Nói rằng hAC có hoạt tính hAC ở đây nghĩa là hAC được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hAC kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hAC kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu

hAC được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hAC có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 166 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Farber, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Farber. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hAC.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hAC được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hAC, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

α-L-fucosidaza người (hFUCA1) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 87.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hFUCA1 kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hFUCA1 bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Bệnh fucosidosis là bệnh do sự tích tụ oligosacarit chứa fucoza trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính α-L-fucosidaza ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh fucosidosis có thể có rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm. hFUCA1 được liên kết

với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh fucosidosis.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "FUCA1 người" hoặc "hFUCA1" chỉ, cụ thể là, hFUCA1 có cùng trình tự axit amin với hFUCA1 kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hFUCA1 kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hFUCA1. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hFUCA1 bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hFUCA1, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hFUCA1, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hFUCA1, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hFUCA1 có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hFUCA1 ban đầu.

Nói rằng hFUCA1 có hoạt tính hFUCA1 ở đây nghĩa là hFUCA1 được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hFUCA1 kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hFUCA1 kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hFUCA1 được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hFUCA1 có thể được tạo ra

bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 174 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh fucosidosis, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh fucosidosis. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hFUCA1.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hFUCA1 được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hFUCA1, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

α-mannosidaza người (hLAMAN) kiểu tự nhiên là loại enzym lysosom gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 88.

Ví dụ cụ thể về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác trong sáng chế này là protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được dung hợp, ở đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser dưới dạng trình tự liên kết, với hLAMAN kiểu tự nhiên. Các ví dụ về protein dung hợp như vậy bao gồm protein mà chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và được liên kết, ở phía đầu tận cùng C và bằng trình tự liên kết Gly-Ser, với hLAMAN bằng liên kết peptit. Kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG1 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

α-mannosidaza người (hLAMAN) là enzym lysosom thủy phân mannoza typ α. Bệnh α-mannosidosis là bệnh do sự tích tụ oligosacarit chứa mannoza trong các tế bào do sự thiếu hụt hoạt tính α-mannosidaza ở lysosom gây ra. Bệnh nhân mắc bệnh α-mannosidosis có thể có rối loạn thần kinh trung ương đi kèm. hLAMAN được liên

kết với kháng thể kháng hTfR có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các rối loạn thần kinh trung ương đi kèm bệnh α-mannosidosis.

Trong sáng chế này, mặc dù thuật ngữ "LAMAN người" hoặc "hLAMAN" chỉ, cụ thể là, hLAMAN có cùng trình tự axit amin với hLAMAN kiểu tự nhiên, thuật ngữ này còn bao gồm các trình tự axit amin được tạo ra bằng cách đưa đột biến, như thế, xóa bỏ, bổ sung và tương tự, vào trình tự axit amin của hLAMAN kiểu tự nhiên, miễn là chúng có hoạt tính của hLAMAN. Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hLAMAN bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của hLAMAN, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ axit amin nói trên vào. Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào hLAMAN, chúng có thể được bổ sung, vào trong, hoặc ở phía đầu tận cùng N hoặc phía đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của hLAMAN, và số lượng axit amin được bổ sung vào tốt hơn là 1 đến 10, tốt hơn nữa là 1 đến 5, thậm chí tốt hơn nữa là 1 đến 3, thậm chí tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Cũng có thể đưa đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế, và xóa bỏ axit amin vào. Trình tự axit amin của đột biến hLAMAN có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95% với trình tự axit amin của hLAMAN ban đầu.

Nói rằng hLAMAN có hoạt tính hLAMAN ở đây nghĩa là hLAMAN được dung hợp với kháng thể kháng hTfR có hoạt tính không nhỏ hơn 3% hoạt tính mà hLAMAN kiểu tự nhiên vốn có. Tuy nhiên, hoạt tính này tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80% hoạt tính mà hLAMAN kiểu tự nhiên vốn có. Áp dụng điều tương tự nếu hLAMAN được dung hợp với kháng thể kháng hTfR được gây đột biến.

Protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và hLAMAN có thể được tạo ra

bằng cách, ví dụ, biến nạp tế bào chủ như tế bào động vật có vú, bằng vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 182 và vectơ biểu hiện có đoạn ADN hợp nhất mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và sau đó nuôi cấy tế bào chủ. Do đó, protein dung hợp được tạo ra có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh α-mannosidosis, cụ thể là, tác nhân trị liệu cho các rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh α-mannosidosis. Do đó, protein dung hợp thu được là protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR thuộc typ IgG4 được làm giống như của người và hLAMAN.

Ngoài ra, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR hoặc hLAMAN được gây đột biến bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin bổ sung nằm giữa kháng thể kháng hTfR và hLAMAN, axit amin bổ sung tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Làm các ví dụ về protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác, protein dung hợp có hGAA, hI2S, hIDUA, hPPT-1, hASM, hARSA, hSGSH, hGBA, hTTP-1, hNAGLU, hGUSB, hAC, hFUca1 và hLAMAN, tương ứng, làm protein (A) khác nêu trên, nhưng không có giới hạn cụ thể đối với trình tự axit amin của CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR theo các phương án được ưu tiên của protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác nói trên miễn là kháng thể có ái lực đặc hiệu đối với hTfR.

Tuy nhiên, kháng thể kháng TfR được sử dụng ở đây là kháng thể mà hằng số phân ly của chúng là như sau, cụ thể là, như được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7:

hằng số phân ly với TfR người: tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-11} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-12} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-12} M; và

hằng số phân ly với TfR khỉ: tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-9} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-10} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-10} M, ví dụ, không lớn hơn $7,5 \times 10^{-11}$ M.

Ví dụ, hằng số phân ly với TfR người và TfR khỉ không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-9} M, không lớn hơn 1×10^{-11} M và không lớn hơn 5×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5 \times 10^{-11}$ M, không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, hoặc không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5 \times 10^{-11}$ M, tương ứng. Trong ngữ cảnh này, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR người, nó có thể là, ví dụ, 5×10^{-13} M hoặc 1×10^{-13} M. Mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR khỉ, nó có thể là, ví dụ, 1×10^{-11} M hoặc 1×10^{-12} M. Áp dụng điều tương tự nếu kháng thể là kháng thể chuỗi đơn.

Cũng có thể liên kết chuỗi peptit tương đối ngắn với kháng thể kháng hTfR, theo cách giống như khi liên kết protein (A) khác với kháng thể kháng hTfR. Không có giới hạn cụ thể đối với chuỗi peptit được liên kết với kháng thể kháng hTfR, miễn là chuỗi peptit có hoạt tính sinh lý mong muốn. Ví dụ, có các chuỗi peptit bao gồm trình tự axit amin của vùng gồm các protein khác nhau biểu hiện hoạt tính sinh lý. Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với chiều dài của chuỗi peptit, tốt hơn là chúng gồm 2-200 axit amin, ví dụ, gồm 5-50 axit amin.

Khi liên kết hợp chất có khối lượng phân tử thấp với kháng thể kháng hTfR, không có giới hạn cụ thể đối với hợp chất có khối lượng phân tử thấp này, nhưng chúng là những hợp chất có khối lượng phân tử thấp mà mặc dù cần được đi vào phía trong não và thực hiện chức năng ở đó, nhưng do không có khả năng đi qua hàng rào máu não nên không được mong đợi để thể hiện chức năng trong não nếu chỉ được dùng một cách đơn giản theo đường tĩnh mạch. Ví dụ về những hợp chất có khối lượng phân tử thấp này bao gồm thuốc chống ung thư như cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, thioTEPA, nimustine, ranimustine, dacarbazine, procarbazine, temozolomide, carmustine, streptozocin, bendamustine, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, 5-fluorouracil, sulfadiazine, sulfamethoxazole, methotrexate, trimethoprim, pyrimethamine, fluorouracil, flucytosine, azathioprine, pentostatin, hydroxyurea, fludarabine, cytarabine, gemcitabine, irinotecan, doxorubicin, etoposide, levofloxacin, ciprofloxacin, vinblastine, vincristine, paclitaxel, docetaxel,

Mitomycin C, doxorubicin, epirubicin. Hơn nữa, các ví dụ về hợp chất khối lượng phân tử thấp được liên kết với kháng thể kháng hTfR bao gồm siARN, ADN đối nghĩa, và peptit ngắn.

Khi liên kết kháng thể kháng hTfR với hợp chất có khối lượng phân tử thấp, hợp chất có khối lượng phân tử thấp có thể được liên kết chỉ với một trong số chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, hoặc nó có thể được liên kết với cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, tương ứng. Ngoài ra, miễn là nó có ái lực đối với hTfR, kháng thể kháng hTfR có thể bao gồm trình tự axit amin bao gồm toàn bộ phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và/hoặc trình tự axit amin bao gồm toàn bộ phần vùng biến đổi của chuỗi nặng.

Các hợp chất có thể dùng làm hợp chất có khối lượng phân tử thấp để dung hợp với kháng thể kháng hTfR thường có thể là các tác nhân trị liệu đối với các bệnh như bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington; các rối loạn tâm thần như chứng tâm thần phân liệt, chứng trầm cảm; bệnh đa xơ cứng; bệnh xơ cứng teo cơ một bên; khối u thuộc hệ thần kinh trung ương bao gồm khối u não; bệnh tích tụ lysosom đi kèm với bệnh não; bệnh tích tụ glycogen; bệnh loạn dưỡng cơ; chứng thiếu máu não cục bộ; viêm não; bệnh prion; rối loạn hệ thần kinh trung ương do chấn thương. Ngoài ra, nhìn chung, các tác nhân trị liệu đối với các bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương do virut và vi khuẩn gây ra cũng có thể được dùng làm hợp chất có khối lượng phân tử thấp được dung hợp với kháng thể kháng hTfR. Hơn nữa, nhìn chung, dược phẩm mà có thể được dùng để phục hồi sau phẫu thuật não hoặc phẫu thuật cột sống cũng có thể được dùng làm hợp chất có khối lượng phân tử thấp được dung hợp.

Nếu kháng thể kháng hTfR có nguồn gốc từ động vật không phải người, việc sử dụng nó cho người có thể gây ra nguy hiểm đáng kể do tạo ra tương tác kháng nguyên-kháng thể, do đó gây ra các tác dụng phụ bất lợi. Bằng cách chuyển hóa chúng thành kháng thể được làm giống như của người, tính kháng nguyên của kháng thể từ động vật không phải người có thể được giảm và vì vậy có thể ngăn chặn được việc gây ra các tác dụng phụ do tương tác kháng nguyên-kháng thể khi được dùng cho người. Ngoài ra, người ta đã báo cáo rằng theo các thí nghiệm có sử dụng khỉ, kháng thể được

làm giống như của người ổn định trong máu hơn so với kháng thể từ chuột nhắt, và vì vậy người ta mong đợi rằng tác dụng trị liệu của chúng kéo dài hơn. Việc gây ra các tác dụng phụ do tương tác kháng nguyên-kháng thể có thể còn được ngăn chặn bởi việc sử dụng kháng thể người làm kháng thể kháng hTfR.

Giải thích cụ thể sẽ được đưa ra dưới đây liên quan đến trường hợp mà ở đó kháng thể kháng hTfR là kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể người. Trong chuỗi nhẹ của kháng thể người, có các chuỗi λ và κ. Chuỗi nhẹ cấu thành nên kháng thể người có thể là chuỗi λ và κ. Và trong chuỗi nặng của kháng thể người, có các chuỗi γ, μ, α, σ, và ε, tương ứng với IgG, IgM, IgA, IgD và IgE. Mặc dù chuỗi nặng cấu thành nên kháng thể kháng hTfR có thể là bất kỳ trong số các chuỗi γ, μ, α, σ, và ε, tốt hơn nếu nó là chuỗi γ. Ngoài ra, trong chuỗi γ của chuỗi nặng của kháng thể người, có các chuỗi γ1, γ2, γ3 và γ4, tương ứng với IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Khi chuỗi nặng cấu thành nên kháng thể kháng hTfR là chuỗi γ, mặc dù chuỗi γ này có thể là bất kỳ trong số các chuỗi γ1, γ2, γ3 và γ4, tốt hơn nếu nó là chuỗi γ1 hoặc γ4. Trong trường hợp kháng thể kháng hTfR là kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể người và IgG, chuỗi nhẹ của kháng thể người có thể là chuỗi λ hoặc chuỗi κ, và mặc dù chuỗi nặng của kháng thể người có thể là các chuỗi γ1, γ2, γ3 và γ4, tốt hơn nếu nó là chuỗi γ1 hoặc γ4. Ví dụ, một phương án được ưu tiên của kháng thể kháng hTfR bao gồm kháng thể mà chuỗi nhẹ của nó là chuỗi λ và chuỗi nặng của nó là chuỗi γ1.

Trong trường hợp kháng thể kháng hTfR là kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể người, kháng thể kháng hTfR và một protein A khác có thể được gắn kết với nhau bằng cách liên kết kháng thể kháng hTfR này, ở đầu tận cùng N (hoặc đầu tận cùng C) của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, bằng trình tự liên kết hoặc trực tiếp, với đầu tận cùng C (hoặc đầu tận cùng N), tương ứng, của protein (A) khác, bằng các liên kết peptit. Khi protein (A) khác liên kết với chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR ở phía đầu tận cùng N (hoặc phía đầu tận cùng C) của nó, đầu tận cùng C (hoặc đầu tận cùng N), tương ứng, của protein (A) khác được liên kết với đầu tận cùng N (hoặc đầu tận cùng C) của chuỗi γ, μ, α, σ hoặc ε của kháng thể kháng hTfR, bằng trình tự liên

kết hoặc trực tiếp, bởi các liên kết peptit. Khi protein (A) khác liên kết với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR ở phía đầu tận cùng N (hoặc phía đầu tận cùng C) của nó, đầu tận cùng C (hoặc đầu tận cùng N), tương ứng, của protein (A) khác được liên kết với đầu tận cùng N (hoặc đầu tận cùng C) của chuỗi λ và chuỗi κ của kháng thể kháng hTfR, bằng trình tự liên kết hoặc trực tiếp, bởi các liên kết peptit. Tuy nhiên, trong trường hợp mà kháng thể kháng hTfR bao gồm vùng Fab, hoặc vùng Fab và toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề (Fab, $F(ab')_2$, và F(ab')), protein (A) khác có thể được liên kết ở đầu tận cùng C (hoặc đầu tận cùng N) của nó và bằng trình tự liên kết hoặc trực tiếp, với đầu tận cùng N (hoặc đầu tận cùng C), tương ứng, của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ mà tạo thành Fab, $F(ab')_2$ và F(ab'), bởi các liên kết peptit.

Trong protein dung hợp được tạo ra bằng cách liên kết protein (A) khác với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR mà nó là kháng thể được làm giống như của người, hoặc kháng thể người, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, kháng thể kháng thụ thể transferrin người bao gồm trình tự axit amin chứa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trình tự axit amin chứa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng. Chuỗi nhẹ kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác ở đây có thể được liên kết trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết.

Trong protein dung hợp được tạo ra bằng cách liên kết protein (A) khác với chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR mà là kháng thể được làm giống như của người, hoặc kháng thể người, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, kháng thể kháng thụ thể transferrin người bao gồm trình tự axit amin chứa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trình tự axit amin chứa toàn bộ hoặc một phần vùng biến đổi của chuỗi nặng. Kháng thể kháng hTfR chuỗi nặng và protein (A) khác ở đây có thể được liên kết trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết.

Khi đặt một trình tự liên kết giữa kháng thể kháng hTfR hoặc kháng thể người và một protein A khác, trình tự liên kết này tốt hơn là chuỗi peptit bao gồm 1-50 axit amin, mặc dù số lượng axit amin cấu thành nên trình tự liên kết này có thể được điều chỉnh nếu cần để phù hợp với protein (A) khác được liên kết với kháng thể kháng hTfR, như 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, và v.v.. Mặc dù không có giới hạn

cụ thể đối với trình tự axit amin cụ thể của trình tự liên kết này miễn là kháng thể kháng hTfR và protein (A) khác được liên kết bởi trình tự liên kết này vẫn có chức năng tương ứng của chúng (ái lực với hTfR, và hoạt động hoặc thực hiện chức năng trong điều kiện sinh lý), tốt hơn là nó bao gồm glyxin hoặc serin, ví dụ, trình tự bao gồm một axit amin đơn lẻ là glyxin hoặc serin, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), trình tự axit amin Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5), hoặc trình tự bao gồm 1-10 hoặc 2-5 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin này được liên kết nối tiếp. Ví dụ, tốt hơn là sử dụng trình tự liên kết bao gồm 27 axit amin mà nó bao gồm trình tự axit amin Gly-Ser được theo sau bởi năm bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp. Hơn nữa, tốt hơn là sử dụng trình tự liên kết gồm 25 axit amin mà gồm năm bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3) được liên kết nối tiếp.

Ngoài ra, khi được chỉ ra trong bản mô tả này rằng một protein (A) khác được dung hợp với kháng thể kháng hTfR hoặc kháng thể người vẫn có hoạt tính hoặc chức năng của nó trong điều kiện sinh lý, hoặc đơn giản là, nó "vẫn có hoạt tính", có nghĩa là so với hoạt tính nội tại của kiểu tự nhiên của protein (A) khác này, vẫn giữ được không nhỏ hơn 3% hoạt tính hoặc chức năng. Tuy nhiên, hoạt tính hoặc chức năng như vậy tốt hơn là không nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 20%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 50%, và thậm chí tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 80%, so với hoạt tính nội tại của kiểu tự nhiên của protein (A) khác này. Áp dụng tương tự khi protein (A) khác này được dung hợp với kháng thể kháng hTfR là protein đột biến.

Một ví dụ khác về các phương án cụ thể của protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người hoặc kháng thể người và một protein A khác theo sáng chế là protein được sản xuất bằng cách dung hợp chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, ở phía đầu tận cùng C của nó, với protein (A) khác, bằng trình tự liên kết bao gồm 27 axit amin mà bao gồm trình tự axit amin Gly-Ser được theo sau bởi năm bản sao của trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết

nối tiếp.

Trong trường hợp kháng thể kháng hTfR là Fab, ví dụ về các phương án cụ thể của protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người hoặc kháng thể người theo sáng chế và một protein A khác là protein dung hợp được tạo ra bằng cách dung hợp protein (A) khác, ở phía đầu tận cùng C của nó bằng trình tự liên kết, với vùng bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR và vùng C_H1 đi kèm của nó, trong đó trình tự liên kết này bao gồm 25 axit amin mà gồm năm bản sao của trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3) được liên kết nối tiếp. Mặc dù bản mô tả này cũng cho phép phần của vùng bản lề cũng nằm bên cạnh vùng C_H1, vùng bản lề này phải không chứa gốc xystein mà sẽ tạo thành liên kết disulfua giữa các chuỗi nặng.

Ái lực đặc hiệu của kháng thể kháng hTfR với hTfR chủ yếu tập trung ở các trình tự axit amin của CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR. Không có giới hạn cụ thể đối với trình tự axit amin của các CDR miễn là kháng thể kháng hTfR có ái lực đặc hiệu đối với hTfR khỉ, ngoài hTfR.

Tuy nhiên, trong sáng chế này, kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người hoặc kháng thể người mà là kháng thể có ái lực tương đối cao đối với hTfR và có ái lực đồng thời đối với cả TfR người và khỉ, là kháng thể mà

hằng số phân ly của nó với TfR người tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn $2,5\times10^{-11}$ M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-12} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-12} M, và

hằng số phân ly của nó với TfR khỉ tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-9} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-10} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-10} M, ví dụ, không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M,

cụ thể là, như được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7.

Ví dụ, hằng số phân ly với TfR người và TfR khỉ không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-9} M, không lớn hơn 1×10^{-11} M và không lớn hơn 5×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M, không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M,

hoặc không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M, tương ứng. Trong ngữ cảnh này, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR người, nó có thể là, ví dụ, 5×10^{-13} M hoặc 1×10^{-13} M. Hơn nữa, Mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR khỉ, nó có thể là, ví dụ, 1×10^{-11} M hoặc 1×10^{-12} M và tương tự. Áp dụng điều tương tự nếu kháng thể là kháng thể chuỗi đơn.

Các ví dụ về các phương án ưu tiên của kháng thể có ái lực đối với hTfR bao gồm các kháng thể trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nặng,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16.

Các ví dụ về các phương án cụ thể hơn của kháng thể có ái lực đối với hTfR bao gồm các kháng thể trong đó trong vùng biến đổi của chuỗi nặng,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15.

Trong các phương án ưu tiên nêu trên của kháng thể có ái lực đối với hTfR, và các phương án cụ thể hơn của kháng thể có ái lực đối với hTfR, các ví dụ được ưu tiên về trình tự axit amin của vùng khung 3 của chuỗi nặng của kháng thể bao gồm các trình tự bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 64.

Các ví dụ về tổ hợp được ưu tiên của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể có ái lực đối với hTfR bao gồm các tổ hợp có trình tự axit amin dưới đây trong các vùng biến đổi: tổ hợp gồm

chuỗi nhẹ trong đó

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 7,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 8 hoặc SEQ ID NO: 9, hoặc trình tự axit amin Lys-Val-Ser, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 10, và chuỗi nặng trong đó

(d) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63,

(e) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, và

(f) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16.

Các ví dụ về các phương án cụ thể về các tổ hợp của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể có ái lực đối với hTfR bao gồm các tổ hợp có trình tự axit amin dưới đây trong các vùng biến đổi: tổ hợp gồm

chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 6 làm CDR1, SEQ ID NO: 8 làm CDR2, và SEQ ID NO: 10 làm CDR3, tương ứng, và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 làm CDR1, SEQ ID NO: 13 làm CDR2, và SEQ ID NO: 15 làm CDR3, tương ứng.

Trong các tổ hợp được ưu tiên nêu trên của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể có ái lực đối với hTfR, và các phương án cụ thể của tổ hợp của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể có ái lực đối với hTfR, các ví dụ được ưu tiên về trình tự axit amin của vùng khung 3 của chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 64.

Các ví dụ về các phương án được ưu tiên của kháng thể được làm giống như của người có ái lực đối với hTfR bao gồm các kháng thể có trình tự axit amin dưới đây:

kháng thể kháng hTfR mà vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, hoặc SEQ ID NO: 22, và vùng biến đổi của chuỗi nặng của nó gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65.

Trong trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ như được nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, và SEQ ID NO: 22, CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 6 hoặc 7, CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 8 hoặc 9, và CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 10. Tuy nhiên, thuật ngữ CDR như được sử dụng ở trên đối với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ như được nêu trong SEQ ID NO: 17 đến 22 không bị giới hạn ở các trình tự cụ thể đó mà còn có thể bao gồm vùng chứa trình tự axit amin của một trong các CDR hoặc bao gồm trình tự axit amin gồm không nhỏ hơn 3 axit amin nối tiếp của một trong các CDR nêu trên.

Trong trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng như được nêu trong SEQ ID NO: 65,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc 63,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc 14, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc 16, và

trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 64 cũng được chứa ở dạng vùng khung 3. Tuy nhiên, thuật ngữ CDR như được sử dụng ở trên đối với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng như được nêu trong SEQ ID NO:65 không bị giới hạn ở các trình tự cụ thể đó mà còn có thể bao gồm vùng chứa trình tự axit amin của một trong các CDR hoặc bao gồm trình tự axit amin gồm không nhỏ hơn 3 axit amin nối tiếp của một trong các CDR nêu trên. Áp dụng điều tương tự cho các vùng khung.

Các ví dụ về các phương án cụ thể hơn của kháng thể được làm giống như của người có ái lực đối với hTfR bao gồm:

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 18 trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID

NO: 65 trong vùng biến đổi của chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 20 trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 trong vùng biến đổi của chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 21 trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 trong vùng biến đổi của chuỗi nặng, và

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 22 trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 trong vùng biến đổi của chuỗi nặng.

Các ví dụ về các phương án cụ thể hơn của kháng thể được làm giống như của người có ái lực đối với hTfR bao gồm:

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 25 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 27 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 29 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 trong chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 25 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 trong chuỗi nặng,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 27 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 trong chuỗi nặng, và

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 29 trong chuỗi nhẹ và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 trong chuỗi nặng.

Trong các phương án cụ thể nêu trên, kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là kháng thể typ IgG1, và kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68 là kháng thể typ IgG4. Cả hai loại bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 ở dạng vùng biến đổi.

Các ví dụ về các phương án cụ thể hơn của kháng thể được làm giống như của người mà là Fab có ái lực đối với hTfR bao gồm:

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61 trong chuỗi nặng Fab,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 25 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61 trong chuỗi nặng Fab,

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 27 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61 trong chuỗi nặng Fab, và

kháng thể mà gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 29 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61 trong chuỗi nặng Fab.

Trong trường hợp trong đó kháng thể kháng hTfR là Fab, các ví dụ cụ thể về kháng thể trong đó vùng Fc khác được bổ sung vào chuỗi nặng Fab bao gồm:

kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 trong chuỗi nặng Fab với vùng Fc được bổ sung vào đó,

kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 25 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 trong chuỗi nặng Fab với vùng Fc được bổ sung vào đó,

kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 27 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 trong

chuỗi nặng Fab với vùng Fc được bổ sung vào đó, và

kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 29 trong chuỗi nhẹ và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 trong chuỗi nặng Fab với vùng Fc được bổ sung vào đó.

Khi bổ sung vùng Fc khác nêu trên vào chuỗi nặng Fab, ví dụ, chuỗi nặng Fab với vùng Fc được bổ sung vào đó có thể được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với protein (A) khác ở phía đầu tận cùng C của nó. Ngoài ra, kháng thể có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71 là kháng thể trong đó vùng IgG Fc người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 70 được liên kết, bằng trình tự liên kết gồm 25 axit amin mà gồm năm bản sao trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 3) được liên kết nối tiếp, với phía đầu tận cùng N của trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab (trình tự axit amin: 61) của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người.

Các phương án được ưu tiên của kháng thể có ái lực đối với hTfR đã được nêu làm ví dụ ở trên. Chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của các kháng thể kháng hTfR có thể được đột biến nếu cần, bằng cách thế, xóa bỏ, bổ sung và các phương pháp tương tự, trong các trình tự axit amin thuộc vùng biến đổi của chúng để điều chỉnh ái lực của kháng thể kháng hTfR đối với hTfR đến một mức thích hợp.

Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin thuộc vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin.

Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, chúng có thể được bổ sung vào bên trong, hoặc phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, và với số lượng tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng cho phép

đưa vào đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin đột biến của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95%, với trình tự axit amin của vùng biến đổi ban đầu của chuỗi nhẹ.

Cụ thể, khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của các CDR tương ứng hoặc các vùng khung tương ứng trong chuỗi nhẹ bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-5, tốt hơn nữa là 1-3, cũng tốt hơn nữa là 1-2, và thậm chí tốt hơn nữa là 1. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của các CDR tương ứng hoặc các vùng khung tương ứng, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1-5, tốt hơn nữa là 1-3, cũng tốt hơn nữa là 1-2, và thậm chí tốt hơn nữa là 1. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin.

Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào trình tự axit amin của CDR tương ứng hoặc các vùng khung tương ứng trong chuỗi nhẹ, chúng được bổ sung vào bên trong, hoặc phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin, và với số lượng tốt hơn là 1-5, tốt hơn nữa là 1-3, cũng tốt hơn nữa là 1-2, và thậm chí tốt hơn nữa là 1. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin của mỗi trong số các CDR hoặc vùng khung đột biến như vậy có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, và cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95%, với trình tự axit amin của các CDR tương ứng ban đầu.

Khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 mà là vùng biến đổi của chuỗi nặng bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin thuộc vùng biến đổi của chuỗi nặng, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin.

Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào trình tự axit amin như được nêu

trong SEQ ID NO: 65 mà là vùng biến đổi của chuỗi nặng, chúng có thể được bổ sung vào bên trong, hoặc phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng, và với số lượng tốt hơn là 1-10, tốt hơn nữa là 1-5, cũng tốt hơn nữa là 1-3, và thậm chí tốt hơn nữa là 1-2. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin đột biến của vùng biến đổi của chuỗi nặng này có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95%, với trình tự axit amin của vùng biến đổi ban đầu của chuỗi nặng.

Cụ thể, khi thay thế một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của các CDR tương ứng hoặc các vùng khung tương ứng trong trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 bằng các axit amin khác, số lượng axit amin được thay thế tốt hơn là 1-5, tốt hơn nữa là 1-3, cũng tốt hơn nữa là 1-2, và thậm chí tốt hơn nữa là 1. Khi xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin của trình tự axit amin của các CDR tương ứng, số lượng axit amin được xóa bỏ tốt hơn là 1-5, tốt hơn nữa là 1-3, cũng tốt hơn nữa là 1-2, và thậm chí tốt hơn nữa là 1. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm thay thế và xóa bỏ các axit amin.

Khi bổ sung một hoặc nhiều axit amin vào trình tự axit amin của CDR tương ứng hoặc các vùng khung tương ứng trong trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65, chúng được bổ sung vào bên trong, hoặc phía đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của, trình tự axit amin, và với số lượng tốt hơn là 1-5, tốt hơn nữa là 1-3, cũng tốt hơn nữa là 1-2, và thậm chí tốt hơn nữa là 1. Cũng cho phép đưa vào đột biến tổ hợp gồm bổ sung, thay thế và xóa bỏ các axit amin. Trình tự axit amin của mỗi trong số các CDR đột biến như vậy có mức tương đồng tốt hơn là không nhỏ hơn 80%, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 90%, và cũng tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 95%, với trình tự axit amin của các CDR tương ứng ban đầu.

Ngoài ra, trong trường hợp mà đột biến nêu trên như sự thay thế, xóa bỏ, sự bổ sung được đưa vào trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65 mà là vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, ưu tiên axit amin methionin ở vị trí 5 từ phía đầu tận cùng N của CDR1 ban đầu như được nêu trong SEQ ID NO: 62

hoặc 63, và axit amin leuxin ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N của vùng khung 3 như được nêu trong SEQ ID NO: 64 được bảo toàn ở cùng một vị trí như ban đầu. Hơn nữa, ưu tiên trình tự axit amin của chuỗi nặng CDR1 và vùng khung 3 được bảo toàn ở cùng vị trí như ban đầu.

Đột biến có thể được đưa vào cả hai vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR, bằng cách kết hợp đột biến nêu trên vào vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR và kết hợp đột biến nêu trên vào vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR.

Các ví dụ về sự thay thế một hoặc nhiều axit amin nêu trên trong trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR bao gồm axit amin được xếp vào cùng nhóm, như axit amin thơm (Phe, Trp, Tyr), axit amin béo (Ala, Leu, Ile, Val), axit amin phân cực (Gln, Asn), axit amin có tính bazơ (Lys, Arg, His), axit amin có tính axit (Glu, Asp), axit amin có nhóm hydroxy (Ser, Thr).

Ngoài ra, trong trường hợp khi đưa một đột biến vào kháng thể kháng hTfR bằng cách bổ sung một hoặc nhiều axit amin ở đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó, nếu axit amin được bổ sung nằm ở vị trí giữa kháng thể kháng hTfR và một protein (A) khác khi chúng được dung hợp, axit amin được bổ sung này sẽ tạo thành một phần của trình tự liên kết.

Trong các phương án được ưu tiên nêu trên của kháng thể, bao gồm kháng thể được làm giống như của người, có ái lực đối với hTfR, không có giới hạn cụ thể đối với trình tự axit amin của CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR, miễn là kháng thể này có ái lực đặc hiệu đối với hTfR và TfR khỉ.

Tuy nhiên, trong sáng chế này, kháng thể người có ái lực tương đối cao đối với hTfR và có ái lực đồng thời đối với cả TfR người và khỉ là kháng thể mà

hằng số phân ly của nó với TfR người tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn $2,5\times10^{-11}$ M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-12} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-12} M, và

hằng số phân ly của nó với TfR khỉ tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-9} M, tốt hơn

nữa là không lớn hơn 5×10^{-10} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-10} M, ví dụ, không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M,

cụ thể là, như được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7.

Ví dụ, hằng số phân ly với TfR người và TfR khỉ không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-9} M, không lớn hơn 1×10^{-11} M và không lớn hơn 5×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, không lớn hơn 5×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M, không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, hoặc không lớn hơn 1×10^{-12} M và không lớn hơn $7,5\times10^{-11}$ M, tương ứng. Trong ngữ cảnh này, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR người, nó có thể là, ví dụ, 5×10^{-13} M hoặc 1×10^{-13} M. Hơn nữa, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR khỉ, nó có thể là, ví dụ, 5×10^{-11} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M, và v.v.. Áp dụng điều tương tự khi kháng thể là kháng thể chuỗi đơn.

Các phương án cụ thể của protein dung hợp nêu trên giữa kháng thể được làm giống như của người, có ái lực với hTfR, và một protein (A) khác được mô tả trên đây bao gồm: các kháng thể trong đó protein (A) khác là α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA), iduronat 2-sulfataza người (hI2S), α-L-iduronidaza người (hIDUA), palmitoyl protein thioesteraza 1 người (hPPT-1), sphingomyelinaza có tính axit của người (hASM), arylsulfataza A người (hARSA), heparan N-sulfataza người (hSGSH), glucocerebrosidaza người (hGBA), tripeptidyl-peptidaza 1 người (hTPP-1), α-N-axetylglucosaminidaza người (hNAGLU), β-glucuronidaza người (hGUSB), xeramidaza có tính axit của người (hAC), α-L-fucosidaza người (hFUCA1), hoặc α-mannosidaza (hLAMAN).

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi

nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hGAA là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 55 hoặc 56, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất

là như được nêu trong SEQ ID NO: 57, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 58, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Kháng thể của (1) là thuộc typ IgG1, và kháng thể của (2) là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hGAA là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 55.

Trong mục (1) nêu trên, trình tự axit amin của chuỗi nặng hTfR, mà được bao gồm trong SEQ ID NO: 57, là trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Cụ thể, protein dung hợp theo mục (1) nêu trên, bao gồm, làm kháng thể được làm giống như của người, trình tự axit amin của chuỗi nhẹ như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và trình tự axit amin của chuỗi nặng như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Trong mục (2) nêu trên, trình tự axit amin của chuỗi nặng hTfR, mà được bao gồm trong SEQ ID NO: 58, là trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể, protein dung hợp theo mục (2) nêu trên, bao gồm, làm kháng thể được làm giống như của người, trình tự axit amin của chuỗi nhẹ như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và trình tự axit amin của chuỗi nặng như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) và kháng thể được làm giống như của người là kháng thể Fab bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết,

với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

Ví dụ cụ thể hơn của protein dung hợp trong đó protein (A) khác là α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) và kháng thể được làm giống như của người là kháng thể Fab bao gồm: protein dung hợp mà bao gồm phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết, trình tự liên kết gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, với hGAA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 89, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp trong đó protein (A) khác là α-glucosidaza có tính axit của người (hGAA) có ái lực đồng thời với cả TfR người và khỉ, và là protein có

hằng số phân ly của nó với TfR khỉ tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt

hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-11} M,

hằng số phân ly của nó với TfR người tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-11} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-11} M, và thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-12} M,

như được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7.

Ví dụ, hằng số phân ly với TfR khỉ và TfR người không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-11} M, không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-12} M, không lớn hơn 5×10^{-11} M và không lớn hơn 1×10^{-11} M, không lớn hơn 5×10^{-11} M và không lớn hơn 1×10^{-11} M, hoặc không lớn hơn 5×10^{-11} M và không lớn hơn 1×10^{-12} M, tương ứng. Trong ngữ cảnh này, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR khỉ, nó có thể là, ví dụ, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M, hoặc 1×10^{-13} M. Mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR người, nó có thể là, ví dụ, 1×10^{-12} M, 5×10^{-13} M, hoặc 1×10^{-13} M. Áp dụng điều tương tự nếu kháng thể là kháng thể chuỗi đơn.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là iduronat 2-sulfataza người (hI2S) bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và

một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là iduronat 2-sulfataza người (hI2S) bao gồm:

protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 53, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23. Trong trường hợp này, kháng thể là thuộc typ IgG1. Trình tự axit amin của chuỗi nặng hTfR, mà được bao gồm trong SEQ ID NO: 53, là trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Cụ thể, protein dung hợp này bao gồm, làm kháng thể được làm giống như của người, trình tự axit amin của chuỗi nhẹ như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và trình tự axit amin của chuỗi nặng như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Kháng thể này có thể là thuộc typ IgG4, và trong trường hợp này, trình tự axit amin của chuỗi nặng như được nêu trong SEQ ID NO: 66 có thể được thay thế bằng trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là iduronat 2-sulfataza người (hI2S) và kháng thể được làm giống như của người là kháng thể Fab bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hI2S, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hIDUA bao

gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hIDUA là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 75 hoặc 76, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hIDUA bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 90, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết bao gồm tổng cộng 42 axit amin mà gồm trình tự axit amin Gly-Ser được theo sau bởi tám bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 91, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 92, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 93, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hIDUA, và

một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 94, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 95, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hIDUA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 96, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hIDUA được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 97, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(9) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hIDUA được liên kết với kháng thể kháng hTfR số 3N(2) được làm giống như của người chuỗi đơn như được nêu trong SEQ ID NO: 98, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết bao gồm bảy axit amin mà gồm trình tự axit amin Gly-Gly sau trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, và như được nêu trong SEQ ID NO: 99.

Protein dung hợp (1) đến (3) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (4) đến (9) là các protein dung hợp mà kháng thể

của chúng thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (1) đến (3) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể, protein dung hợp (1) đến (3) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (4) đến (9) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (4) đến (9) có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hPPT-1 bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở

phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hPPT-1 là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 77, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hPPT-1 bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 100, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 101, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất

là như được nêu trong SEQ ID NO: 102, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 103, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hPPT-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 104, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hPPT-1 được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 105, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ IgG1, protein dung hợp (5) và (6) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa,

trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (5) và (6) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (5) và (6) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hASM bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin

như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hASM là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 78, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hASM bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 106, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 107, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 108, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là

như được nêu trong SEQ ID NO: 109, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 110, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 111, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 112, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hASM, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 113, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(9) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hASM được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao

trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 114, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (9) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (5) và (6) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (5) và (6) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hARSA bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hARSA là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 79, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hARSA bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 115, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất

là như được nêu trong SEQ ID NO: 116, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 117, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 118, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 119, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 120, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và

một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 121, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hARSA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 122, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(9) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hARSA được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 123, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (9) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (5) đến (9) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (5) đến (9) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hSGSH bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hSGSH là loại có trình tự

axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 80, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hSGSH bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 124, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 125, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 126, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hSGSH, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 127, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hSGSH, và

một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 128, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hSGSH được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 129, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) và (6) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (5) và (6) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (5) và (6) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hGBA bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi

nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hGBA là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 81, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hGBA bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất

là như được nêu trong SEQ ID NO: 130, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 131, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 132, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 133, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGBA, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 134, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hGBA được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao

trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 135, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) và (6) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (5) và (6) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (5) và (6) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hTPP-1 bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hTPP-1 là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 82, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hTPP-1 bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 136, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất

là như được nêu trong SEQ ID NO: 137, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 138, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 139, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hTPP-1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 140, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm hTPP-1 được liên kết với trình tự axit amin ở phía đầu tận cùng C của nó gồm hai bản sao chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết nối tiếp có, ở phía đầu tận cùng C của nó, trình tự liên kết gồm sáu bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 141, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) và (6) là các protein dung hợp mà kháng thể

của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong protein dung hợp (5) và (6) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể, protein dung hợp (5) và (6) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hNAGLU bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở

phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hNAGLU là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 83, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hNAGLU bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 142, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 143, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất

là như được nêu trong SEQ ID NO: 144, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 145, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 146, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 147, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 148, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hNAGLU, và

một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 149, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (8) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể là, các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hGUSB bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở

phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hGUSB là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 84, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hGUSB bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 150, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 151, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như

được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 152, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 153, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 154, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 155, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ

nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 156, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGUSB, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 157, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (8) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể là, các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hGALC bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở

phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hGALC là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 85, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hGALC bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 158, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 159, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 160, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 161, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 162, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 163, và trình tự axit amin của phần thứ hai là

như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 164, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hGALC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 165, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (8) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể là, các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hAC bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở

phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hAC là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 86, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hAC bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 166, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 167, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 168, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 169, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 170, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 171, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 172, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hAC, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 173, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (8) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể là, các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao

gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hFUCA1 bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hFUCA1 là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 87, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hFUCA1 bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 174, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 175, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 176, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 177, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên

kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 178, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 179, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 180, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hFUCA1, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 181, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (8) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi

nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể là, các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hLAMAN bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27, và

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29. Ở đây, ưu tiên trình tự

liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 hoặc 1 đến 20 trình tự axit amin được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4. Hơn nữa, hLAMAN là loại có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 88, hoặc dạng đột biến của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là hLAMAN bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự axit amin Gly-Ser, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 182, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 183, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 184, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần gồm chuỗi nặng của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin

như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 185, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(5) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm ba bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 186, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(6) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm năm bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 187, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(7) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm mười bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 188, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23, và

(8) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR (Fab) được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết gồm 20 bản sao trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3 được liên kết nối tiếp, với hLAMAN, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của phần thứ nhất là như được nêu trong SEQ ID NO: 189, và trình tự axit amin của phần thứ hai là như được nêu trong SEQ ID NO: 23.

Protein dung hợp (1) đến (4) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng

thuộc typ IgG1, và protein dung hợp (5) đến (8) là các protein dung hợp mà kháng thể của chúng là thuộc typ Fab.

Ở đây, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Cụ thể là, các protein dung hợp (1) đến (4) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 68. Hơn nữa, trình tự axit amin của các chuỗi nặng của hTfR trong các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên là như được nêu trong SEQ ID NO: 61. Cụ thể là, các protein dung hợp (5) đến (8) nêu trên có kháng thể được làm giống như của người mà chuỗi nhẹ của nó bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 23 và chuỗi nặng của nó (Fab) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 61.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là enzym lysosom người bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng là như được nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc 68, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

Ở đây, kháng thể có SEQ ID NO: 66 trong chuỗi nặng là thuộc typ IgG1, và kháng thể có SEQ ID NO: 68 là thuộc typ IgG4.

Các ví dụ cụ thể về protein dung hợp trong đó protein (A) khác là enzym lysosom người và kháng thể được làm giống như của người là kháng thể Fab bao gồm:

(1) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 23,

(2) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 25,

(3) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình

tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 27,

(4) protein dung hợp bao gồm: phần bao gồm chuỗi nặng Fab của hTfR được liên kết, ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của nó và bằng trình tự liên kết, với enzym lysosom người, và một phần khác bao gồm chuỗi nhẹ của hTfR, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab là như được nêu trong SEQ ID NO: 61, và trình tự axit amin của chuỗi nhẹ là như được nêu trong SEQ ID NO: 29.

Ở đây, ưu tiên trình tự liên kết là trình tự gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 1 đến 10 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

Enzym lysosom người khác các loại nêu trên cũng có thể được điều chế thành protein dung hợp với kháng thể hTfR theo các phương án giống như các phương án được mô tả về hGAA và hI2S. Các ví dụ về enzym lysosom người bao gồm β-galactosidaza, protein hoạt hóa GM2, β-hexosaminidaza A, β-hexosaminidaza B, N-axetylglucosamin-1-phosphotransferaza, β-mannosidaza, galactosylxeramidaza, saposin C, aspartylglucosaminidaza, α-galactosidaza A, α-N-axetylglucosaminidaza, axetyl CoA:α-glucosaminide N-axetyltransferaza, N-axetylglucosamin-6-sulfat sulfataza, amylo-1,6-glucosidaza, sialidaza, hyaluronidaza 1, CLN1, và CLN2, mặc dù không giới hạn ở đó. Ngoài ra, khi dung hợp protein không phải lysosom, protein dung hợp có thể được tạo ra theo cách tương tự.

Protein dung hợp trong đó protein (A) khác là enzym lysosom người có ái lực đối với cả TfR người và TfR khỉ, và có hằng số phân ly như được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7:

hằng số phân ly với TfR khỉ: tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-11} M; và

hằng số phân ly với TfR người: tốt hơn là không lớn hơn 1×10^{-10} M, tốt hơn nữa là không lớn hơn 5×10^{-11} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-11} M, thậm chí tốt hơn nữa là không lớn hơn 1×10^{-12} M.

Ví dụ, hằng số phân ly với TfR khỉ và TfR người không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-10} M, không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-11} M, không lớn hơn 1×10^{-10} M và không lớn hơn 1×10^{-12} M, không lớn hơn 5×10^{-11} M và không lớn hơn 1×10^{-11} M, không lớn hơn 5×10^{-11} M và không lớn hơn 1×10^{-11} M, hoặc không lớn hơn 5×10^{-11} M và không lớn hơn 1×10^{-12} M, tương ứng. Trong ngữ cảnh này, mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR khỉ, nó có thể là, ví dụ, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M hoặc 1×10^{-13} M. Mặc dù không có giới hạn dưới cụ thể đối với hằng số phân ly với TfR người, nó có thể là, ví dụ, 1×10^{-12} M, 5×10^{-13} M hoặc 1×10^{-13} M. Áp dụng điều tương tự nếu kháng thể là kháng thể chuỗi đơn.

Kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương bằng cách gắn nó với phân tử protein có hoạt tính sinh lý hoặc hợp chất có khối lượng phân tử thấp có hoạt tính dược lý. Và kháng thể kháng hTfR được liên hợp với phân tử protein có hoạt tính sinh lý hoặc hợp chất có khối lượng phân tử thấp có hoạt tính dược lý, có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị cho bệnh nhân có tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương, trong đó lượng có hiệu lực điều trị của protein có hoạt tính sinh lý hoặc hợp chất có khối lượng phân tử thấp có hoạt tính dược lý được dùng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân bị bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương (bao gồm tiêm trong tĩnh mạch như truyền trong tĩnh mạch). Kháng thể kháng hTfR được liên hợp với phân tử protein có hoạt tính sinh lý hoặc hợp chất có khối lượng phân tử thấp có hoạt tính dược lý, sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể không chỉ đi vào bên trong não mà còn tới được các cơ quan khác mà ở đó hTfR được biểu hiện. Hơn nữa, dược phẩm có thể được sử dụng để phòng ngừa sự khởi phát bệnh.

Cụ thể, do kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể, ở dạng thể liên hợp với α-glucosidaza có tính axit (hGAA), cho phép hGAA đi qua hàng rào máu não và thực hiện chức năng trong não, kháng thể này có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương

đi kèm bệnh Pompe. Hơn nữa, kháng thể kháng hTfR được liên hợp với hGAA có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh nhân mắc tình trạng bệnh rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm bệnh Pompe, trong đó lượng có hiệu lực điều trị của kháng thể được dùng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân mắc bệnh Pompe (bao gồm tiêm trong tĩnh mạch như truyền trong tĩnh mạch). Kháng thể kháng hTfR được liên hợp với hGAA, sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể không chỉ đi vào trong não mà còn tới được các cơ quan khác mà ở đó hTfR được biểu hiện. Hơn nữa, dược phẩm có thể được sử dụng để phòng ngừa sự khởi phát tình trạng bệnh.

Cụ thể, do kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể, ở dạng thể liên hợp với iduronat 2-sulfataza người (hI2S), cho phép hI2S đi qua hàng rào máu não và thực hiện chức năng trong não, kháng thể này có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hunter. Hơn nữa, kháng thể kháng hTfR được liên hợp với hI2S có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh nhân mắc tình trạng bệnh rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hunter, trong đó lượng có hiệu lực điều trị của kháng thể được dùng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân mắc hội chứng Hunter (bao gồm tiêm trong tĩnh mạch như truyền trong tĩnh mạch). Kháng thể kháng hTfR được liên hợp với hI2S, sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể không chỉ đi vào trong não mà còn tới được các cơ quan khác mà ở đó hTfR được biểu hiện. Hơn nữa, dược phẩm có thể được sử dụng để phòng ngừa sự khởi phát các rối loạn.

Cụ thể, do kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể, ở dạng thể liên hợp với α-L-iduronidaza người (hIDUA), cho phép hIDUA đi qua hàng rào máu não và thực hiện chức năng trong não, kháng thể này có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hurler. Hơn nữa, kháng thể kháng hTfR được liên hợp với hIDUA có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh nhân mắc tình trạng bệnh rối loạn hệ thần kinh trung ương đi kèm hội chứng Hurler, trong đó lượng có hiệu lực điều trị của kháng thể được dùng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân mắc hội chứng Hurler (bao gồm tiêm trong tĩnh mạch như truyền trong tĩnh mạch). Kháng thể kháng

hTfR được liên hợp với hIDUA, sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể không chỉ đi vào trong não mà còn tới được các cơ quan khác mà ở đó hTfR được biểu hiện. Dược phẩm cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa sự khởi phát tình trạng bệnh.

Hơn nữa, cụ thể là, do kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể, ở dạng thể liên hợp với enzym lysosom người, cho phép enzym lysosom người đi qua hàng rào máu não và thực hiện chức năng trong não, kháng thể này có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị tình trạng bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương do sự thiếu hụt enzym lysosom người gây ra. Hơn nữa, kháng thể kháng hTfR được liên hợp với enzym lysosom người có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh nhân mắc tình trạng bệnh rối loạn hệ thần kinh trung ương do sự thiếu hụt enzym lysosom người gây ra, trong đó lượng có hiệu lực điều trị của kháng thể được dùng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân (bao gồm tiêm trong tĩnh mạch như truyền trong tĩnh mạch). Kháng thể kháng hTfR được liên hợp với enzym lysosom người, sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể không chỉ đi vào trong não mà còn tới được các cơ quan khác mà ở đó enzym lysosom người được biểu hiện. Hơn nữa, dược phẩm cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa sự khởi phát tình trạng bệnh.

Các protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự mà được liên hợp với kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể được sử dụng làm dược phẩm mà thể hiện chức năng của chúng trong hệ thần kinh trung ương (CNS) sau khi được dùng ngoài đường tiêu hóa. Những dược phẩm như vậy thường có thể được dùng cho bệnh nhân bằng cách tiêm trong tĩnh mạch như tiêm trong tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong cơ và các đường dùng tương tự, mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với đường dùng.

Các protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự mà được liên hợp với kháng thể kháng hTfR theo sáng chế có thể được cung cấp cho các cơ sở y tế ở dạng dược phẩm như ở dạng sản phẩm đông khô hoặc chế phẩm chứa nước. Trong trường hợp chế phẩm chứa nước, nó có thể được cung cấp ở dạng chế

phẩm trong đó một trong số các dược phẩm được hòa tan trong dung dịch chứa chất làm ổn định, chất đệm, và chất tạo đẳng trương pha sẵn, và được đóng vào các lọ hoặc ống tiêm. Loại chế phẩm được nạp trong ống tiêm thường được gọi là chế phẩm loại ống tiêm đã nạp sẵn. Dạng chế phẩm loại ống tiêm đã nạp sẵn tạo điều kiện cho bệnh nhân tự sử dụng dược phẩm.

Khi chế phẩm chứa nước được cung cấp, nồng độ của protein, hợp chất có khối lượng phân tử thấp hoặc hợp chất tương tự được liên hợp với kháng thể kháng hTfR trong chế phẩm chứa nước này là, chẳng hạn, 1-4 mg/mL, mặc dù nó được điều chỉnh nếu cần để phù hợp với liều dùng. Không có giới hạn cụ thể đối với chất làm ổn định được chứa trong chế phẩm chứa nước, miễn là chúng có thể dùng trong dược phẩm, tốt hơn là có thể sử dụng các chất hoạt động bề mặt không ion. Ví dụ về các chất hoạt động bề mặt không ion bao gồm polysorbate và poloxamer, có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp. Trong số các polysorbate, tốt hơn là sử dụng polysorbate 20 và polysorbate 80. Để làm poloxamer, poloxamer 188 (polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol) được đặc biệt ưu tiên. Hơn nữa, nồng độ của chất hoạt động bề mặt không ion được chứa trong chế phẩm chứa nước tốt hơn là 0,01-1 mg/mL, tốt hơn nữa là, 0,01-0,5 mg/mL, và cũng tốt hơn nữa là 0,1-0,5 mg/mL. Để làm chất làm ổn định, các axit amin như histidin, arginin, methionin, và glyxin cũng có thể được sử dụng. Khi được dùng làm chất làm ổn định, nồng độ của axit amin trong chế phẩm chứa nước tốt hơn là bằng 0,1-40 mg/mL, tốt hơn nữa là 0,2-5 mg/mL, và cũng tốt hơn nữa là 0,5-4 mg/mL. Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với chất đệm được chứa trong chế phẩm chứa nước, miễn là nó có thể dùng trong dược phẩm, đệm phosphat là được ưu tiên, và tốt hơn nữa là đệm natri phosphat. Khi được sử dụng làm chất đệm, nồng độ của natri phosphat tốt hơn là 0,01-0,04 M. Độ pH của chế phẩm chứa nước được điều chỉnh bằng chất đệm tốt hơn là 5,5-7,2. Mặc dù không có giới hạn cụ thể đối với chất tạo đẳng trương được chứa trong chế phẩm chứa nước miễn là nó có thể dùng trong dược phẩm, tốt hơn là natri clorua hoặc manitol có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp để làm chất tạo đẳng trương.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù sáng chế được mô tả cụ thể hơn dưới đây với các ví dụ kèm theo, không dự tính rằng sáng chế bị giới hạn ở những ví dụ này. Các ví dụ 1 đến 15 là các ví dụ tham chiếu (kháng thể số 3).

[Ví dụ 1] Xây dựng vectơ biểu hiện hTfR

Sử dụng cADN Quick Clone lá lách người (Clontech Inc.) làm khuôn và sử dụng đoạn mồi hTfR5' (SEQ ID NO:41) và đoạn mồi hTfR3' (SEQ ID NO:42), PCR được thực hiện để khuếch đại đoạn gen mã hóa thụ thể transferrin người (hTfR). Đoạn đã khuếch đại mã hóa hTfR được phân cắt bằng MluI và NotI, và sau đó được cài xen giữa các vị trí MluI và NotI của vectơ pCI-neo (Promega Inc.). Vectơ được tạo ra theo cách này có tên gọi pCI-neo(hTfR). Sau đó, vectơ này được phân cắt bằng MluI và NotI để cắt bỏ đoạn gen mã hóa hTfR, và đoạn này sau đó được cài xen giữa các vị trí MluI và NotI của pE-mIRES-GS-puro, là vectơ biểu hiện được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO 2012/063799, để xây dựng vectơ biểu hiện hTfR, pE-mIRES-GS-puro(hTfR).

[Ví dụ 2] Điều chế hTfR tái tổ hợp

Đưa vectơ pE-mIRES-GS-puro(hTfR) vào các tế bào CHO-K1 bằng điện chuyển, và sau đó các tế bào được đưa đi nuôi cấy chọn lọc trong môi trường CD OptiCHO™ (Invitrogen Inc.) chứa methionin sulfoximin (MSX) và puromycin để tạo ra tế bào biểu hiện hTfR tái tổ hợp. Tế bào biểu hiện hTfR tái tổ hợp được nuôi cấy, và hTfR tái tổ hợp được điều chế.

[Ví dụ 3] Gây miễn dịch chuột nhắt bằng hTfR tái tổ hợp

Chuột nhắt được gây miễn dịch với hTfR tái tổ hợp được điều chế trong Ví dụ 2 làm kháng nguyên. Thực hiện gây miễn dịch bằng cách tiêm trong tĩnh mạch hoặc tiêm trong màng bụng chuột nhắt bằng kháng nguyên.

[Ví dụ 4] Điều chế các tế bào lai

Khoảng 1 tuần sau khi tiêm lần cuối cùng, lá lách của chuột nhắt được cắt và đồng hóa để phân lập các tế bào lá lách. Các tế bào lá lách thu được được dung hợp với các tế bào của dòng tế bào u tủy chuột nhắt (P3.X63.Ag8.653) bằng phương pháp

polyetylen glycol. Sau khi dung hợp tế bào, các tế bào được tạo huyền phù trong môi trường RPMI 1640 chứa (1X) chất bổ trợ HAT (Life Technologies Inc.) và 10% huyết thanh bào thai bò Ultra low IgG (Life Technologies Inc.), và huyền phù chứa tế bào được phân tán vào 20 lỗ trong đĩa 96 lỗ, 200 µL/lỗ. Sau khi tế bào được nuôi cấy trong 10 ngày trong tủ ủ chứa khí cacbon dioxit (37°C, 5% CO_2), mỗi lỗ được kiểm tra dưới kính hiển vi, và các lỗ mà chứa một khuẩn lạc duy nhất được lựa chọn.

Khi các tế bào ở mỗi lỗ đạt tới mức gần hợp dòng, dịch nổi nuôi cấy được thu nhận ở dạng dịch nổi nuôi cấy chứa tế bào lai, và được đưa đi sàng lọc tiếp theo.

[Ví dụ 5] Sàng lọc dòng tế bào sản sinh kháng thể với ái lực cao

Dung dịch hTfR tái tổ hợp (Sino Biologics Inc.) được pha loãng bằng dung dịch đệm natri phosphat 50 mM (pH 9,5-9,6) đến 5 µg/mL để điều chế dung dịch pha rắn. Sau khi 50 µL dung dịch pha rắn được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ đáy bằng Nunc MaxiSorp™ (cơ chất: polystyren, do Nunc Inc. sản xuất), đĩa được để yên trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng để cho phép hTfR tái tổ hợp bám dính vào đĩa và được giữ cố định. Dung dịch pha rắn được loại bỏ, mỗi lỗ được rửa ba lần bằng 250 µL dung dịch rửa (PBS chứa PBS-T: 0,05% Tween20), 200 µL dung dịch phong bế (PBS chứa 1% BSA) sau đó được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa được để yên trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Dung dịch phong bế được loại bỏ, và mỗi lỗ được rửa ba lần bằng 250 µL PBS-T. Bổ sung 50 µL dịch nổi nuôi cấy chứa tế bào lai vào mỗi lỗ, và đĩa được để yên trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng để kháng thể chuột nhắt kháng hTfR được chứa trong dịch nổi nuôi cấy gắn kết với hTfR tái tổ hợp. Đồng thời, bổ sung 50 µL dịch nổi nuôi cấy chứa tế bào lai mà nó không sản sinh kháng thể chuột nhắt kháng hTfR vào một số lỗ, làm mẫu đối chứng. Ngoài ra, 50 µL môi trường để nuôi cấy tế bào lai được bổ sung vào các lỗ, để làm các lỗ bắt chước, ngoài các lỗ mà dịch nổi nuôi cấy được bổ sung vào đó. Tiến hành xác định theo phương thức n=2. Tiếp theo, dung dịch được loại bỏ, và mỗi lỗ được rửa ba lần bằng 250 µL PBS-T.

Bổ sung 100 µL dung dịch kháng thể dê kháng globulin miễn dịch chuột nhắt được đánh dấu HRP (Promega Inc.) vào mỗi lỗ trong số các lỗ nêu trên, và đĩa được để

yên trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, dung dịch được loại bỏ, và mỗi lỗ được rửa ba lần bằng 250 µL PBS-T. Bổ sung 50 µL dung dịch cơ chất tạo màu, cơ chất ổn định TMB dùng cho Peroxidaza từ cây cải ngựa (Promega Inc.) vào mỗi lỗ, và các lỗ được để yên trong từ 10 đến 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, sau khi bổ sung 100 µL dung dịch ngừng phản ứng (axit sulfuric 2N), xác định độ hấp thụ của mỗi lỗ trên thiết bị đọc đĩa ở 450 nm. Lấy giá trị trung bình của hai lỗ đối với mỗi lỗ chứa dịch nổi nuôi cấy và lỗ đối chứng, tương ứng, và lấy mỗi giá trị trung bình này trừ đi giá trị trung bình tương ứng đối với hai lỗ bắt chước được đặt tương ứng với mỗi lỗ chứa dịch nổi nuôi cấy và lỗ đối chứng, thu được các giá trị đo.

Mười bốn loại tế bào lai tương ứng với các dịch nổi nuôi cấy được bổ sung vào các lỗ thể hiện các giá trị đo cao hơn được chọn làm các dòng tế bào (dòng tế bào sản sinh kháng thể với ái lực cao) mà sản sinh kháng thể thể hiện ái lực cao đối với hTfR (kháng thể kháng hTfR với ái lực cao). Mười bốn loại dòng tế bào này được gọi là các dòng Clone 1 đến Clone 14. Dòng Clone 3 được chọn từ các dòng tế bào này và được sử dụng trong các thử nghiệm dưới đây. Ngoài ra, kháng thể kháng hTfR được sản sinh bởi dòng Clone 3 được gọi là kháng thể kháng hTfR số 3.

[Ví dụ 6] Phân tích trình tự axit amin vùng biến đổi của kháng thể kháng hTfR với ái lực cao

cADN được điều chế từ dòng Clone 3 được lựa chọn trong Ví dụ 5, bằng cách sử dụng nó làm khuôn, các gen mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể được khuếch đại. Bằng cách dịch mã trình tự nucleotit của các gen đã được khuếch đại, trình tự axit amin tương ứng của các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được xác định đối với các kháng thể kháng hTfR số 3 được sản sinh bởi dòng tế bào này.

Nhận thấy là kháng thể kháng hTfR số 3 bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:48 làm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, và trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:49 làm vùng biến đổi của chuỗi nặng. Nhận thấy là vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:6 hoặc 7 làm CDR1; SEQ ID NO:8 hoặc 9 làm CDR2, và SEQ ID NO:10 làm CDR3; và vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID

NO:11 hoặc 12 làm CDR1, SEQ ID NO:13 hoặc 14 làm CDR2, và SEQ ID NO:15 hoặc 16 làm CDR3. Tuy nhiên, cũng nhận thấy rằng các CDR không chỉ giới hạn ở những CDR mà bao gồm các trình tự axit amin này, mà chúng cũng có thể là các vùng gồm các trình tự axit amin bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên, hoặc trình tự axit amin bao gồm phần chứa không ít hơn ba axit amin liên tiếp của các trình tự nêu trên.

Bảng 1 thể hiện tập hợp các SEQ ID NO của các trình tự axit amin tương ứng được bao hàm trong CDR1 đến CDR3 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và CDR1 đến CDR3 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3. Tuy nhiên, bảng 1 chỉ thể hiện các trình tự axit amin làm ví dụ và không giới hạn các trình tự axit amin của mỗi CDR ở các trình tự axit amin trong bảng 1, nhưng cho rằng các CDR không chỉ giới hạn ở những CDR mà bao gồm các trình tự axit amin này, mà chúng còn có thể là các vùng gồm các trình tự axit amin bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên, hoặc trình tự axit amin bao gồm phần chứa không ít hơn ba axit amin liên tiếp của các trình tự nêu trên.

Bảng 1. Số trình tự của các trình tự axit amin tương ứng có trong CDR1 đến CDR3 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3.

Kháng thể số	vùng biến đổi của chuỗi nhẹ			vùng biến đổi của chuỗi nặng		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
3	6, 7	8, 9	10	11, 12	13, 14	15, 16

[Ví dụ 7] Xác định ái lực của kháng thể kháng hTfR đối với TfR người và khỉ

Ái lực của kháng thể kháng hTfR đối với các TfR người và khỉ được xác định trên hệ thống Octet RED96 (ForteBio Inc., bộ phận của Pall Corporation), đây là hệ thống phân tích tương tác giữa các phân tử sinh học bằng cách sử dụng dụng cụ đo giao thoa lớp sinh học (bio-layer interferometry - BLI). Nguyên tắc cơ bản của phương pháp đo giao thoa lớp sinh học được giải thích vắn tắt dưới đây. Khi một lớp phân tử sinh học được cố định trên bề mặt của đầu cảm biến được chiếu xạ với ánh sáng có chiều dài bước sóng nhất định, ánh sáng này được phản xạ từ hai bề mặt này, một bề

mặt của phân tử sinh học và bề mặt còn lại là của lớp tham chiếu bên trong, tạo ra sóng ánh sáng giao thoa. Phân tử trong mẫu được đo gắn kết với phân tử sinh học trên bề mặt của đầu cảm biến và vì vậy gia tăng độ dày của các lớp ở trên đầu cảm biến, dẫn đến sự dịch chuyển giữa các sóng giao thoa. Bằng cách xác định sự biến thiên của độ dịch chuyển giữa các sóng giao thoa, xác định được số lượng phân tử gắn kết với lớp gồm các phân tử được cố định với bề mặt đầu cảm biến và có thể tiến hành phân tích động lực học của nó theo thời gian thực. Việc xác định thường được thực hiện theo hướng dẫn vận hành gắn liền với Octet RED96. Để làm TfR người, TfR người tái tổ hợp (r human TfR: Sino Biological Inc.) được sử dụng, mà nó có trình tự axit amin của vùng ngoại bào hTfR, nghĩa là, gốc xystein ở vị trí 89 từ phía đầu tận cùng N đến phenylalanin ở đầu tận cùng C, của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:1, với nhãn histidin được gắn vào đầu tận cùng N. Để làm TfR khỉ, TfR khỉ tái tổ hợp (r monkey TfR: Sino Biological Inc.) được sử dụng, mà nó có trình tự axit amin của vùng ngoại bào của TfR của khỉ ăn cua, nghĩa là, gốc xystein ở vị trí 89 từ phía đầu tận cùng N đến phenylalanin ở đầu tận cùng C, của trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:2, với nhãn histidin được gắn vào đầu tận cùng N.

Dòng Clone 3 được lựa chọn trong Ví dụ 5 được pha loãng bằng môi trường RPMI 1640 chứa (1X) chất bổ sung HAT (Life Technologies Inc.) và 10% huyết thanh bào thai bò Ultra low IgG (Life Technologies Inc.) để điều chỉnh mật độ tế bào đến xấp xỉ 2×10^5 tế bào/mL. Bổ sung 200 mL mỗi dịch huyền phù chứa tế bào vào bình nón có dung tích 1L, và thực hiện nuôi cấy trong 6 đến 7 ngày ở môi trường ướt ở 37°C, 5% CO_2 và 95% không khí, khuấy ở tốc độ khoảng 70 vòng/phút. Môi trường nuôi cấy được ly tâm, và sau đó được lọc qua thiết bị lọc cỡ lỗ 0,22 µm (Millipore Inc.) để thu được dịch nổi nuôi cấy. Dịch nổi nuôi cấy thu được được nạp lên cột Protein G (thể tích cột: 1 mL, GE Healthcare Inc.) mà nó đã được làm cân bằng từ trước với dung dịch đệm Tris 20 mM (pH 8,0) chứa 150 mM NaCl với thể tích bằng ba thể tích cột. Sau khi rửa cột bằng cùng dung dịch đệm với thể tích bằng 5 lần thể tích cột, kháng thể đã hấp phụ được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin 50 mM (pH 2,8) chứa 150 mM NaCl với thể tích bằng 4 lần thể tích cột, và các phân đoạn rửa giải được thu gom. Các

phân đoạn rửa giải được điều chỉnh đến độ pH 7,0 bằng cách bổ sung dung dịch đệm Tris 1 M (pH 8,0). Các phân đoạn này được dùng làm sản phẩm tinh chế của kháng thể kháng hTfR số 3 trong các thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Sản phẩm chứa kháng thể kháng hTfR số 3 đã được tinh chế được đưa đi pha loãng 2 lần bằng HBS-P+ (10 mM HEPES chứa 150 mM NaCl, 50 µM EDTA và 0,05% chất hoạt động bề mặt P20) để điều chế dung dịch kháng thể có 7 nồng độ khác nhau, từ 0,78125 đến 50 nM (0,117 đến 7,5 µg/mL). Các dung dịch kháng thể này được sử dụng làm dung dịch mẫu. Các TfR người và khỉ tái tổ hợp tương ứng được pha loãng bằng HBS-P+ để điều chế dung dịch 25 µg/mL, được dùng làm dung dịch TfR người tái tổ hợp-ECD (Histag) và dung dịch TfR khỉ tái tổ hợp-ECD (Histag), tương ứng.

Mỗi dung dịch mẫu được điều chế ở trên bằng bước pha loãng 2 lần được bổ sung, 200 µL/lỗ, vào đĩa 96 lỗ, màu đen (Greiner Bio-One Inc.). Mỗi dung dịch TfR người tái tổ hợp-ECD (Histag) và dung dịch TfR khỉ tái tổ hợp-ECD (Histag) được điều chế ở trên được bổ sung, 200 µL/lỗ, vào các lỗ đã định trước. Bổ sung vào các lỗ tương ứng HBS-P+, 200 µL/lỗ để xây dựng đường chuẩn, phân ly và rửa. Để tái tạo, bổ sung 10 mM Glyxin-HCl, (pH 1,7), 200 µL/lỗ vào các lỗ. Bổ sung dung dịch $NiCl_2$ 0,5 mM, 200 µL/lỗ vào các lỗ để hoạt hóa. Đĩa và đầu cảm biến sinh học (Biosensor/Ni-NTA: ForteBio Inc., một chi nhánh của Pall Corporation) được đặt ở các vị trí quy định của Octet RED96.

Octet RED96 được chạy trong các điều kiện được chỉ ra trong bảng 2 dưới đây để thu nhận dữ liệu, sau đó dựa trên dữ liệu này, bằng cách phân tích có sử dụng phần mềm gắn kèm Octet RED96, và lắp vào đường cong phản ứng gắn kết với mô hình gắn kết 1:1 hoặc 2:1, xác định được hằng số tốc độ kết hợp (kon) và hằng số tốc độ phân ly (koff) của kháng thể kháng hTfR với TfR người tái tổ hợp và TfR khỉ tái tổ hợp và tính toán được hằng số phân ly (K_D). Thực hiện đo ở 25 đến 30°C.

Bảng 2: Điều kiện vận hành của Octet RED96

	Bước	Thời gian tiếp xúc (giây)	Tốc độ (vòng/phút)	Ngưỡng
1	Đường nền 1	60	1000	-
2	Nạp	600	1000	1,5-2,0
3	Đường nền 2	60	1000	
4	Kết hợp	180	1000	
5	Phân ly	540	1000	
6	Tái tạo	5	1000	
7	Rửa	5	1000	
Các bước 6-7 được lặp lại từ 6 đến 7 lần				
8	Hoạt hóa	60	1000	-
Các bước 1-8 được lặp lại cho đến khi tất cả các mẫu được xác định				

Bảng 3 thể hiện kết quả xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff) của kháng thể kháng hTfR số 3, và hằng số phân ly (k_D) đối với TfR người và TfR khỉ.

Bảng 3. Ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 đối với TfR người và TfR khỉ

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
TfR người	$6,53\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$
TfR khỉ	$3,89\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$

Theo kết quả của phép đo ái lực của các kháng thể kháng hTfR đối với TfR người, hằng số phân ly với kháng thể kháng TfR người số 3 với TfR người không lớn hơn 1×10^{-12} M, và hằng số phân ly với TfR khỉ không lớn hơn 1×10^{-12} M. Kết quả này chỉ ra rằng kháng thể số 3 là kháng thể có ái lực cao không chỉ đối với TfR người mà còn đối với TfR khỉ.

[Ví dụ 7-2] Đánh giá việc vận chuyển kháng thể kháng hTfR vào não bằng cách sử dụng chuột nhắt

Tiếp theo, đối với kháng thể số 3, thực hiện đánh giá sự vận chuyển của nó vào

não qua BBB, bằng cách sử dụng chuột nhắt đã được gắn gen hTfR (chuột nhắt hTfR-KI) trong đó gen mã hóa vùng ngoại bào của thụ thể transferrin ở chuột nhắt đã được thay thế bằng gen mã hóa vùng ngoại bào của thụ thể transferrin người. Chuột nhắt hTfR-KI được tạo ra bằng phương pháp được mô tả tổng thể dưới đây. Ngoài ra, sản phẩm điều chế được tinh chế trong ví dụ 7 được sử dụng làm kháng thể kháng hTfR số 3.

Đoạn ADN có trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:45 được tổng hợp hóa học, trong đó gen kháng neomycin được chặn hai bên sườn bằng các trình tự loxP được đặt ở phía đầu 3'của cADN mã hóa hTfR khảm mà vùng nội bào của nó bao gồm trình tự axit amin của TfR chuột nhắt và vùng ngoại bào của nó bao gồm trình tự axit amin của trình tự hTfR người. Đoạn ADN này được cài xen bằng phương pháp thông thường vào vectơ hướng đích có trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:46 làm trình tự nhánh 5' và trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:47 làm trình tự nhánh 3', và cấu trúc này được đưa vào tế bào chuột nhắt ES bằng phương pháp điện chuyển. Các tế bào ES ở chuột nhắt mà trong đó gen này đã được đưa vào được đưa đi nuôi cấy chọn lọc trong môi trường với sự có mặt của neomycin để chọn lọc tế bào chuột nhắt ES mà trong đó vectơ hướng đích đã được kết hợp vào nhiễm sắc thể nhờ tái tổ hợp tương đồng. Tế bào ES chuột nhắt tái tổ hợp thu được được tiêm vào 8 phôi giai đoạn tế bào (phôi vật chủ) của chuột nhắt ICR, và các phôi được điều chế được cấy vào chuột nhắt giả mang thai (chuột nhắt nhận) mà thu được nhờ việc giao phối với chuột nhắt đã bị thắt mạch. Chuột nhắt con (chuột nhắt khảm) thu được được kiểm tra màu lông của chúng, và chuột nhắt mà có tỷ lệ lông trắng trên toàn bộ lông của cơ thể của chúng cao hơn được lựa chọn, nghĩa là, chuột nhắt trong đó các tế bào ES góp phần vào sự phát triển các cơ quan riêng biệt ở tỷ lệ cao hơn. Mỗi trong số các chuột nhắt khảm này được giao phối với chuột nhắt ICR để tạo ra chuột nhắt F1. Chuột nhắt F1 với lông trắng được lựa chọn, ADN được chiết từ mô đuôi của chúng được phân tích, và chuột nhắt mà gen thụ thể transferrin chuột nhắt của chúng ở trên nhiễm sắc thể của chúng được thay thế bằng hTfR khảm, được đề cập đến như là chuột nhắt hTfR-KI.

Sản phẩm tinh chế của kháng thể kháng hTfR số 3 được gắn nhãn huỳnh quang bằng fluorescein isothioxyanat (FITC) có sử dụng kit gắn nhãn Fluorescein Labeling Kit-NH_2 (Dojindo Laboratories) theo hướng dẫn sử dụng đi kèm. Dung dịch PBS chứa kháng thể đã được gắn nhãn huỳnh quang FITC được điều chế. Dung dịch kháng thể PBS này được tiêm trong tĩnh mạch vào chuột nhắt hTfR-KI (đực, 10 đến 12 tuần tuổi), ở liều lượng kháng thể kháng hTfR là 3 mg/kg. Để làm mẫu đối chứng, dung dịch PBS chứa IgG1 chuột nhắt (Sigma Inc.), được gắn nhãn huỳnh quang FITC theo cách tương tự như nêu trên, được tiêm trong tĩnh mạch vào chuột nhắt hTfR-KI (đực, 10 đến 12 tuần tuổi), ở liều lượng 3 mg/kg. Khoảng tám giờ sau khi tiêm trong tĩnh mạch, toàn bộ cơ thể được rửa bằng nước muối sinh lý, và thu nhận não (phần bao gồm đại não và tiểu não). Não được cắt ra được cân (khối lượng ướt), và sau đó mô não được đồng hóa với T-PER (Thermo Fisher Scientific Inc.) chứa hỗn hợp chất ức chế proteaza (Proteaza Inhibitor Cocktail - Sigma Inc.). Dịch đồng nhất được ly tâm, phần dịch nổi được thu hồi, và lượng kháng thể được gắn nhãn huỳnh quang FITC chứa trong phần dịch nổi này được xác định theo cách sau. Trước tiên, 10 µL kháng thể kháng FITC (Betyl Inc.) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa High Bind Plate (Meso Scale Diagnostics Inc.) và được để yên trong một giờ để cố định nó vào đĩa. Tiếp theo, đĩa được phong bế bằng cách bổ sung 150 µL dung dịch đệm phong bế SuperBlock trong PBS (Thermo Fisher Scientific Inc.) vào mỗi lỗ và lắc đĩa trong một giờ. Tiếp theo, 25 µL dịch nổi của dịch đồng nhất mô não được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa được lắc trong một giờ. Tiếp theo, 25 µL kháng thể SULFO-TAG (dê) kháng chuột nhắt (Meso Scale Diagnostics Inc.) được bổ sung vào mỗi lỗ, và tiếp tục lắc trong một giờ. Tiếp theo, bổ sung 150 µL dung dịch đệm đọc T (Meso Scale Diagnostics Inc.) vào mỗi lỗ, và mức phát quang từ mỗi lỗ được đọc trên thiết bị đọc Sector™ Imager 6000. Lượng kháng thể kháng hTfR được chứa trong một gam não (khối lượng ướt) (nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não) được tính toán, bằng cách xây dựng đường cong tiêu chuẩn dựa trên các số đo của các mẫu chuẩn chứa kháng thể kháng hTfR được gắn nhãn huỳnh quang FITC ở nồng độ đã biết, và sau đó nội suy ra số đo của các mẫu có tham chiếu đến mẫu chuẩn này. Kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Nồng độ của kháng thể kháng hTfR số 3 trong mô não cao hơn gấp 27,8 lần so với nồng độ của mẫu đối chứng. Kết quả này chỉ ra rằng kháng thể kháng hTfR số 3 vận chuyển vào não, dễ dàng đi qua BBB.

Bảng 4. Nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não

Kháng thể số	Mô não (μg/g khối lượng ướt)	Giá trị tương đối so với mẫu đối chứng
Mẫu đối chứng	0,003	1
3	0,0833	27,8

[Ví dụ 8] Phân tích dược động học của kháng thể kháng hTfR ở khỉ

Kháng thể kháng hTfR số 3 được dùng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua ở liều lượng 5,0 mg/kg, và 8 giờ sau khi dùng, tiến hành rửa toàn bộ cơ thể bằng nước muối sinh lý. Để làm mẫu đối chứng âm tính, khỉ không nhận kháng thể kháng hTfR được rửa toàn bộ cơ thể theo cách tương tự. Sau khi rửa, mô não bao gồm hành tủy được cắt ra. Bằng cách sử dụng mô não, nồng độ của kháng thể kháng hTfR được xác định, và việc nhuộm hóa miễn dịch mô được thực hiện. Kháng thể kháng hTfR số 3 được sử dụng là các sản phẩm tinh chế được mô tả trong ví dụ 7.

Việc xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não được tiến hành chủ yếu theo quy trình được mô tả dưới đây. Mô não đã thu nhận được chia thành đại não, tiểu não, hồi hải mã, và hành tủy, và chúng được đồng hóa tương ứng với dung dịch đệm RIPA (Wako Pure Chemical Industries Inc.) chứa hỗn hợp chất ức chế proteaza (Proteaza Inhibitor Cocktail - Sigma-Aldrich Inc.), và được ly tâm để thu phần dịch nổi. Fcγ pAb dê Affinipure kháng IgG chuột nhắt (Jackson ImmunoResearch Inc.) được bổ sung, 10 μL, vào mỗi lỗ của đĩa High Bind Plate (Meso Scale Diagnostics Inc.), và đĩa được để yên trong một giờ để cố định kháng thể. Tiếp theo, đĩa được phong bế bằng cách bổ sung 150 μL dung dịch đệm phong bế SuperBlock trong PBS (Thermo Fisher Scientific Inc.) vào mỗi lỗ và được lắc trong một giờ. Tiếp theo, 25 μL dịch nổi của dịch đồng nhất mô não được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa được lắc trong một giờ. Tiếp theo, 25 μL Fab-Biotin dê Affinipure kháng IgG chuột nhắt (Jackson ImmunoResearch Inc.) được bổ sung vào mỗi lỗ, và tiếp tục lắc trong một giờ. Tiếp theo, 25 μL SULFO-Tag-Streptavidin (Meso Scale Diagnostics Inc.) được bổ

sung vào mỗi lỗ, và tiếp tục lắc trong 30 phút. Bổ sung 150 µL dung dịch đệm đọc T (Meso Scale Diagnostics Inc.) vào mỗi lỗ, và mức phát huỳnh quang từ mỗi lỗ được đọc trên thiết bị đọc Sector™ Imager 6000 (Meso Scale Diagnostics). Lượng kháng thể kháng hTfR được chứa trong một gam não (khối lượng ướt) (nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não) được tính toán, bằng cách xây dựng đường cong tiêu chuẩn dựa trên các số đo của các mẫu chuẩn chứa kháng thể kháng hTfR ở nồng độ đã biết, và sau đó nội suy ra số đo của mỗi mẫu có tham chiếu đến mẫu chuẩn này.

Kết quả của phép đo nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não được thể hiện trong bảng 5. Quan sát thấy kháng thể kháng hTfR số 3 tích tụ trong đại não, tiểu não, hồi hải mã và hành tủy. Kết quả này chứng tỏ rằng kháng thể kháng hTfR số 3 có đặc tính đi qua hàng rào máu não và tích tụ trong mô não, và thể hiện rằng bằng cách gắn kết các kháng thể này với dược phẩm mà cần được thực hiện chức năng trong mô não, có thể khiến cho dược phẩm này tích tụ một cách hữu hiệu trong mô não.

Bảng 5. Nồng độ của các kháng thể kháng hTfR trong mô não (µg/g khối lượng ướt)

Kháng thể số	Đại não	Tiểu não	Hồi hải mã	Tủy cổ
3	0,72	0,6	0,33	0,31

Việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR trong các mô não này được thực hiện theo các quy trình được mô tả dưới đây. Các mô đã thu nhận được làm lạnh đông nhanh chóng đến -80°C trong Tissue-Tek Cryo 3DM (Sakura Finetek Inc.) để điều chế các khối mô lạnh đông. Các khối đã lạnh đông được cắt thành các phần 4-µm, và được đưa lên các lam kính được phủ MAS (Matsunami Glass Inc.). Các phần mô được phản ứng với 4% paraformaldehyt (Wako Pure Chemical Industries Inc.) trong 5 phút ở 4°C và được gắn cố định vào lam kính. Tiếp theo, các phần mô được phản ứng với dung dịch metanol chứa 0,3% hydro peroxit (Wako Pure Chemical Industries Inc.) trong 30 phút để làm bất hoạt peroxidaza bên trong. Tiếp theo, lam kính được phong bế bằng cách phản ứng với dung dịch đệm phong bế SuperBlock trong PBS trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, các phần mô được phản ứng với kháng thể chuỗi nặng và chuỗi nhẹ IgG của chuột nhắt (Betyl Laboratories

Inc.) trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các phần mô được để nhuộm màu với cơ chất DAB (3,3'-diaminobenzidin, Vector Laboratories Inc.), đã được nhuộm màu tương phản với dung dịch hematoxylin của Mayer (Merck Inc.), được khử nước, được làm trong, được dính chặt vào, và quan sát dưới kính hiển vi.

Fig. 1 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR trong vỏ não. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu trong vỏ não của khỉ được cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 (Fig. 1b). Hơn nữa, cũng quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu một cách rộng khắp trong vùng trung mô não, phía ngoài mạch máu. Trái lại, không quan sát thấy sự nhuộm màu trong vỏ não của khỉ đối chứng không được dùng kháng thể kháng hTfR, cho thấy gần như không có sự nhuộm màu nền ở đây (Fig. 1a).

Fig. 2 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR ở vùng hồi hải mã. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu trong vỏ não của khỉ được cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 (Fig. 2b). Hơn nữa, cũng quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu các tế bào dạng thần kinh, và cũng quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu và rộng khắp của vùng trung mô não, bên ngoài mạch máu. Mặt khác, không quan sát thấy sự nhuộm màu trong vùng hồi hải mã của khỉ đối chứng không được dùng kháng thể kháng hTfR, cho thấy gần như không có sự nhuộm màu nền ở đây (Fig. 2a).

Fig. 3 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR ở vùng tiểu não. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu trong vỏ não của khỉ được cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 (Fig. 3b). Hơn nữa, cũng quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu các tế bào Purkinje. Trái lại, không quan sát thấy sự nhuộm màu trong vùng tiểu não của mẫu đối chứng không dùng kháng thể kháng hTfR, cho thấy gần như không có sự nhuộm màu nền ở đây (Fig. 3a).

Từ các kết quả nêu trên về việc nhuộm hóa miễn dịch mô trong đại não, vùng hồi hải mã, và tiểu não, người ta cho rằng kháng thể kháng hTfR số 3 có thể gắn kết với hTfR xuất hiện trên nội mô của mạch máu thuộc não, và sau khi gắn kết với hTfR, chúng đi qua hàng rào máu não và vận chuyển vào trung mô não, và tiếp theo, từ trung

mô não đi đến các tế bào dạng thần kinh trong vùng hồi hải mã, và được giữ bởi các tế bào Purkinje trong tiểu não.

[Ví dụ 9] Điều chế kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Việc làm giống như của người đối với trình tự axit amin được chứa trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 đã được thử. Do đó, thu được vùng biến đổi của chuỗi nhẹ được làm giống như của người có một trong số các trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:17 đến SEQ ID NO:22, và vùng biến đổi của chuỗi nặng được làm giống như của người có một trong số các trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:31 đến SEQ ID NO:36.

[Ví dụ 10] Xây dựng gen mã hóa kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Đối với kháng thể kháng hTfR số 3 nêu trên, tổng hợp nhân tạo các đoạn ADN chứa gen mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng với chiều dài đầy đủ, mang vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người tương ứng. Để tổng hợp, bổ sung trình tự MluI và trình tự mã hóa peptit dẫn, theo thứ tự từ đầu 5', ở phía đầu 5' của gen mã hóa chuỗi nhẹ với chiều dài đầy đủ, và bổ sung trình tự NotI ở phía đầu 3'. Và, bổ sung trình tự MluI và trình tự mã hóa peptit dẫn, theo thứ tự từ đầu 5', ở phía đầu 5' của gen mã hóa chuỗi nặng với chiều dài đầy đủ, và bổ sung trình tự NotI ở phía đầu 3'. Peptit dẫn được đưa vào ở trên đóng vai trò làm tín hiệu tiết khi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể được làm giống như của người được biểu hiện trong tế bào của động vật có vú là các tế bào chủ sao cho chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được tiết ra từ các tế bào này.

Đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3, đoạn ADN (SEQ ID NO:24) được tổng hợp, đoạn này bao gồm gen mã hóa chuỗi nhẹ với chiều dài đầy đủ (chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người) bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:23, mà có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:18 trong vùng biến đổi.

Đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3, cũng tổng hợp,

đoạn ADN (SEQ ID NO:26) mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ với chiều

dài đầy đủ (chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người) gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:25, mà có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:20 trong vùng biến đổi;

đoạn ADN (SEQ ID NO:28) mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ với chiều dài đầy đủ (chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-3 được làm giống như của người) gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:27, mà có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:21 trong vùng biến đổi;

đoạn ADN (SEQ ID NO:30) mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ với chiều dài đầy đủ (chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-4 được làm giống như của người) gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:29, mà có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:22 trong vùng biến đổi.

Đối với chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3, đoạn ADN (SEQ ID NO: 38) được tổng hợp, mã mã hóa chuỗi nặng với chiều dài đầy đủ (chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người) gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 37, mà có trong vùng biến đổi trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 32. Chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người được mã hóa bởi đoạn ADN như được nêu trong SEQ ID NO: 38 là IgG1.

Hơn nữa, đối với chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3, cũng tổng hợp đoạn ADN (SEQ ID NO:40) mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng với chiều dài đầy đủ (chuỗi nặng IgG4 của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người) gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ NO:39, mà có trong vùng biến đổi trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:32;

Chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người được mã hóa bởi đoạn ADN như được nêu trong SEQ ID NO:40 là IgG4.

[Ví dụ 11] Xây dựng vectơ biểu hiện kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Vectơ pEF/myc/nuc (Invitrogen Inc.) được phân cắt bằng KpnI và NcoI để cắt ra vùng bao gồm trình tự khởi đầu EF-1α và intron thứ nhất của nó, và vùng này được cắt

đầu tù bằng T4 ADN polymeraza. Vùng bao gồm trình tự tăng cường /khởi đầu CMV và intron được loại bỏ khỏi pCI-neo (Invitrogen Inc.) bằng cách phân cắt nó bằng BglII và EcoRI, và đoạn còn lại được cắt đầu tù bằng T4 ADN polymeraza. Cài xen vùng đã nêu ở trên bao gồm trình tự khởi đầu EF-1α và intron đầu tiên của nó vào đoạn thu được để tạo ra vectơ pE-neo. Vectơ pE-neo này được phân cắt bằng SfiI và BstXI để loại bỏ vùng khoảng 1 kb bao gồm gen kháng neomycin. PCR được thực hiện bằng cách sử dụng pcDNA3.1/Hygro(+)(Invitrogen) làm khuôn và sử dụng đoạn mồi Hyg-Sfi5' (SEQ ID NO:43) và đoạn mồi Hyg-BstX3' (SEQ ID NO:44) để khuếch đại gen hygromycin. Gen hygromycin đã được khuếch đại được phân cắt bằng SfiI và BstXI và được cài xen vào vectơ pE-neo nêu trên mà từ đó gen kháng neomycin đã được loại bỏ để xây dựng vectơ pE-hygr.

Vectơ pE-hygr và pE-neo đều được phân cắt bằng MluI và NotI. Đoạn ADN (SEQ ID NO:24) mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người và đoạn ADN (SEQ ID NO:38) mã hóa chuỗi nặng của kháng thể, đều được tổng hợp trong ví dụ 10, được phân cắt bằng MluI và NotI, và các đoạn thu được được cài xen vào vectơ pE-hygr và vectơ pE-neo, tương ứng, giữa các vị trí MluI và NotI của chúng. Các vectơ thu được được sử dụng làm vectơ biểu hiện đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, pE-hygr(LC3), và dùng làm vectơ biểu hiện đối với chuỗi nặng của kháng thể, pE-neo(HC3), trong các thí nghiệm được mô tả dưới đây.

Ngoài ra, đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3, các đoạn sau đây được tổng hợp trong ví dụ 10, cụ thể là:

đoạn ADN (SEQ ID NO:26) mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người,

đoạn ADN (SEQ ID NO:28) mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-3 được làm giống như của người, và

đoạn ADN (SEQ ID NO:30) mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-4 được làm giống như của người,

được phân cắt bằng MluI và NotI, và được cài xen vào vectơ pE-hygr giữa các vị trí

MluI và NotI của nó để xây dựng

pE-hygr(LC3-2), vectơ biểu hiện đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người,

pE-hygr(LC3-3), vectơ biểu hiện đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-3 được làm giống như của người, và

pE-hygr(LC3-4), vectơ biểu hiện đối với chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3-4 được làm giống như của người, tương ứng.

Ngoài ra, theo cách tương tự như nêu trên, đối với chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3, đoạn ADN (SEQ ID NO:40) mã hóa chuỗi nặng IgG4 của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người được tổng hợp trong ví dụ 10 được phân cắt bằng MluI và NotI, và được cài xen vào vectơ pE-neo giữa các vị trí MluI và NotI của nó để xây dựng pE-neo(HC3-IgG4), vectơ biểu hiện đối với chuỗi nặng IgG4 của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người.

[Ví dụ 12] Xây dựng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Các tế bào CHO (CHO-K1: được mua từ Bộ sưu tập chủng giống kiểu Mỹ - American Type Culture Collection) được biến nạp với pE-hygr(LC3), vectơ để biểu hiện chuỗi nhẹ, và pE-neo(HC3), vectơ để biểu hiện chuỗi nặng, cả hai đều được xây dựng trong ví dụ 11, như sau, bằng cách sử dụng GenePulser (Bio-Rad Inc.). Sự biến nạp của các tế bào được thực hiện hoàn toàn theo cách sau đây. Các tế bào CHO-K1, 5×10^5, được cấy trong đĩa nuôi cấy đường kính 3,5 cm chứa môi trường CD OptiCHO™ (Life Technologies Inc.) và được nuôi cấy qua đêm ở 37°C, 5% CO_2. Môi trường này được thay bằng môi trường Opti-MEM™ I (Life Technologies Inc.), và các tế bào được tạo huyền phù ở mật độ 5×10^6 tế bào/mL. Một trăm µL huyền phù tế bào được lấy ra, bổ sung dung dịch pE-hygr(LC3) và dung dịch ADN plasmid pE-neo(HC3) với lượng 5 µL mỗi loại vào, cả hai đều được pha loãng bằng môi trường Opti-MEM™ I đến 100 µg/mL. Các plasmid này được đưa vào các tế bào bằng phương pháp điện chuyển có sử dụng GenePulser (Bio-Rad Inc.). Tiếp theo, tế bào được nuôi cấy qua đêm trong điều kiện 37°C, 5% CO_2, và được đưa đi nuôi cấy chọn

lọc trong môi trường D OptiCHO™ được bổ sung 0,5 mg/mL hygromycin và 0,8 mg/mL G418.

Tiếp theo, các tế bào đã được lựa chọn ở trên đây nhờ việc nuôi cấy chọn lọc được cấy trên đĩa 96 lỗ sao cho không nhiều hơn một tế bào được cấy trên mỗi lỗ bằng cách pha loãng giới hạn. Tiếp theo, tế bào được nuôi cấy trong khoảng 10 ngày sao cho các khuẩn lạc đơn dòng được hình thành. Dịch nổi nuôi cấy tương ứng của các lỗ trong đó hình thành khuẩn lạc đơn dòng được thu nhận, lượng kháng thể được làm giống như của người được chứa trong dịch nổi nuôi cấy được xác định bằng phương pháp ELISA, và các dòng tế bào biểu hiện kháng thể được làm giống như của người ở mức cao được lựa chọn.

Thử nghiệm ELISA nêu trên thường được thực hiện như sau. Bổ sung 100 µL dung dịch kháng thể đa dòng dê kháng IgG người được pha loãng bằng dung dịch đệm natri bicacbonat 0,05 M (độ pH 9,6) đến 4 µg/mL vào mỗi lỗ của đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ (Nunc Inc.), và đĩa được để yên trong ít nhất một giờ ở nhiệt độ trong phòng để cho phép kháng thể được hấp phụ bởi đĩa. Tiếp theo, sau khi lỗ được rửa ba lần bằng PBS-T, 200 µL dung dịch đệm phong bế Starting Block (PBS) (Thermo Fisher Scientific Inc.) được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa được để yên trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi mỗi lỗ được rửa ba lần bằng PBS-T, dịch nổi nuôi cấy hoặc sản phẩm tiêu chuẩn IgG người đã được pha loãng bằng PBS có bổ sung 0,5% BSA và 0,05% Tween20 (PBS-BT) đến nồng độ thích hợp, được bổ sung vào mỗi lỗ, với lượng 100 µL, và các đĩa được để yên trong ít nhất một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi các đĩa được rửa ba lần bằng PBS-T, 100 µL dung dịch kháng thể đa dòng kháng IgG người được gắn nhãn HRP mà đã được pha loãng bằng PBS-BT được bổ sung vào mỗi lỗ, và các đĩa được để yên trong ít nhất một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi các lỗ được rửa ba lần bằng PBS-T, 0,4 mg/mL o-phenylendiamin trong dung dịch đệm xitrat-phosphat (pH 5,0) được bổ sung vào mỗi lỗ, với lượng 100 µL, và các lỗ được để yên trong từ 8 đến 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, axit sulfuric 1 mol/L được bổ sung vào mỗi lỗ, với lượng 100 µL để ngừng phản ứng, và xác định độ hấp thụ của mỗi lỗ ở 490 nm bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa 96 lỗ. Các tế bào tương

ứng với các lỗ mà có độ hấp thụ cao hơn được đề cập đến như là dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 1 được làm giống như của người ở mức cao. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3.

Ngoài ra, theo cách tương tự, các tế bào CHO được biến nạp với vectơ pE-hygr(LC3-2) biểu hiện chuỗi nhẹ và vectơ pE-neo(HC3) biểu hiện chuỗi nặng, cả hai đều được xây dựng trong ví dụ 11, và thu được dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người ở mức cao. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-2.

Ngoài ra, theo cách tương tự, các tế bào CHO được biến nạp với vectơ pE-hygr(LC3-3) biểu hiện chuỗi nhẹ và vectơ pE-neo(HC3) biểu hiện chuỗi nặng, cả hai đều được xây dựng trong ví dụ 11, và thu được dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3-3 được làm giống như của người ở mức cao. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-3.

Ngoài ra, theo cách tương tự, các tế bào CHO được biến nạp với vectơ pE-hygr(LC3-4) biểu hiện chuỗi nhẹ và vectơ pE-neo(HC3) biểu hiện chuỗi nặng, cả hai đều được xây dựng trong ví dụ 11, và thu được dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3-4 được làm giống như của người ở mức cao. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-4.

Ngoài ra, theo cách tương tự, các tế bào CHO được biến nạp với vectơ pE-hygr(LC3) biểu hiện chuỗi nhẹ và vectơ pE-neo(HC3-IgG4) biểu hiện chuỗi nặng, cả hai đều được xây dựng trong ví dụ 11, và thu được dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người ở mức cao. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3 (IgG4).

Ngoài ra, theo cách tương tự, các tế bào CHO được biến nạp với vectơ pE-hygr(LC3-2) biểu hiện chuỗi nhẹ và vectơ pE-neo(HC3-IgG4) biểu hiện chuỗi nặng, cả hai đều được xây dựng trong ví dụ 11, và thu được dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người ở mức cao. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-2 (IgG4).

[Ví dụ 13] Tinh chế kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3, dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-2, dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-3 và dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-4 thu được trong ví dụ 12 tương ứng được pha loãng bằng môi trường CD OptiCHO™ đến mật độ xấp xỉ 2×10^5 tế bào/mL. Huyền phù chứa tế bào, 200 mL, được bổ sung vào bình nón có dung tích 1L, và được nuôi cấy trong 6 đến 7 ngày trong môi trường ướt ở 37°C, 5% CO_2, 95% không khí, kèm theo khuấy ở tốc độ khoảng 70 vòng/phút. Mỗi dịch nổi nuôi cấy được thu nhận bằng cách ly tâm, và được lọc qua thiết bị lọc cỡ lỗ 0,22 μm (Millipore Inc.) để điều chế dịch nổi nuôi cấy. Bổ sung năm thể tích dung dịch đệm Tris 20 mM (pH 8,0) chứa 150 mM NaCl vào mỗi dịch nổi nuôi cấy thu được, và nạp vào cột Protein A (thể tích cột: 1 mL, Bio-Rad Inc.) đã được làm cân bằng từ trước với dung dịch đệm Tris 20 mM (pH 8,0) chứa 150 mM NaCl với thể tích bằng ba thể tích cột. Tiếp theo, cột được rửa bằng cùng dung dịch đệm với thể tích bằng năm lần thể tích cột, và kháng thể đã hấp phụ được làm giống như của người được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin 50 mM (pH 2,8) chứa 150 mM NaCl với thể tích bằng bốn lần thể tích cột, và các phân đoạn rửa giải được thu gom. Các phân đoạn đã rửa giải được bổ sung và trung hòa bằng dung dịch đệm Tris 1 M (pH 8,0) và được dùng làm chế phẩm kháng thể đã tinh chế.

Ở trên đây, kháng thể đã tinh chế từ dịch nổi nuôi cấy của dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3 được gọi là kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người. Kháng thể đã tinh chế từ dịch nổi nuôi cấy của dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-2 được gọi là kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người. Kháng thể đã tinh chế từ dịch nổi nuôi cấy của dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-3 được gọi là kháng thể kháng hTfR số 3-3 được làm giống như của người. Kháng thể đã tinh chế từ dịch nổi nuôi cấy của dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-4 được gọi là kháng thể kháng hTfR số 3-4 được làm giống như của người.

Ngoài ra, dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3 (IgG4) và dòng tế bào biểu hiện kháng thể số 3-2 (IgG4) thu được trong ví dụ 12 cũng được nuôi cấy theo cách tương tự như nêu trên, và từ phần dịch nổi nuôi cấy của chúng thu được kháng thể kháng hTfR số 3 tinh khiết được làm giống như của người (IgG4) và kháng thể kháng hTfR

số 3-2 tinh khiết được làm giống như của người (IgG4), tương ứng. Hai kháng thể này được sử dụng trong phân tích dược động học bằng cách sử dụng khỉ được mô tả trong ví dụ 15.

[Ví dụ 14] Xác định ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người và TfR khỉ

Ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người thu được trong ví dụ 13 đối với các TfR người và khỉ được xác định bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 7. Bảng 6 thể hiện kết quả của việc xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff), và hằng số phân ly (k_D) của kháng thể kháng hTfR số 3 đến 3-4 được làm giống như của người (tương ứng với các số 3 đến 3-4, tương ứng, trong bảng này) đối với TfR người.

Bảng 6. Ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người

Kháng thể số	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
3	$1,19 \times 10^6$	$< 1,0 \times 10^{-7}$	$< 1,0 \times 10^{-12}$
3-2	$6,06 \times 10^5$	$1,45 \times 10^{-5}$	$2,39 \times 10^{-11}$
3-3	$6,00 \times 10^5$	$1,25 \times 10^{-5}$	$2,09 \times 10^{-11}$
3-4	$1,01 \times 10^6$	$< 1,0 \times 10^{-7}$	$< 1,0 \times 10^{-12}$

Bảng 7 thể hiện kết quả của việc xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff), và hằng số phân ly (k_D) của kháng thể kháng hTfR số 3 đến 3-4 được làm giống như của người (tương ứng với các số 3 đến 3-4, tương ứng, trong bảng này) đối với TfR khỉ.

Bảng 7. Ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR khỉ

Kháng thể số	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
3	$6,03 \times 10^5$	$6,76 \times 10^{-4}$	$1,12 \times 10^{-9}$
3-2	$4,95 \times 10^5$	$8,76 \times 10^{-4}$	$1,77 \times 10^{-9}$
3-3	$4,88 \times 10^5$	$9,32 \times 10^{-4}$	$1,91 \times 10^{-9}$
3-4	$5,19 \times 10^5$	$1,35 \times 10^{-4}$	$2,60 \times 10^{-10}$

Kết quả của việc xác định ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 đến 3-4 được làm giống như của người đối với TfR người đã thể hiện rằng hằng số phân ly giữa kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người số 3 và 3-4 và TfR người nhỏ hơn 1×10^{-12} M (Bảng 6). Và hằng số phân ly giữa kháng thể kháng hTfR số 3-2 và 3-3 được làm giống như của người và TfR người là $2,39\times10^{-11}$ M và $2,09\times10^{-11}$ M, tương ứng. Đồng thời, hằng số phân ly giữa kháng thể kháng hTfR trước khi được làm giống như của người (kháng thể số 3) tương ứng với các kháng thể này và TfR người là: 1×10^{-12} M (bảng 3). Các kết quả này chứng tỏ rằng ái lực cao của các kháng thể kháng hTfR trước khi được làm giống như của người đối với TfR người được duy trì sau khi làm cho kháng thể này giống như của người.

Tiếp theo, khi xem xét kết quả của việc xác định ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR khỉ, liên quan đến kháng thể kháng hTfR số 3 đến 3-4 được làm giống như của người, mặc dù hằng số phân ly của kháng thể kháng hTfR số 3, kháng thể trước khi được làm giống như của người tương ứng với chúng, đối với TfR khỉ nhỏ hơn 1×10^{-12} M, hằng số phân ly của chúng sau khi làm giống như của người là $2,60\times10^{-10}$ M đến $1,91\times10^{-9}$ M, cho thấy sự giảm ái lực đối với TfR khỉ. Đối với kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, mặc dù quan sát thấy sự giảm ái lực đối với TfR khỉ, kết quả này chỉ ra rằng ái lực cao của kháng thể kháng hTfR trước khi được làm giống như của người đối với TfR khỉ không mất đi sau khi việc làm giống như của người được duy trì đầy đủ.

[Ví dụ 15] Phân tích dược động học của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người ở khỉ

Bằng cách sử dụng khỉ, phân tích dược động học được thực hiện với bốn kháng thể: kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người, và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người. Ngoài ra, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người là IgG1, trong khi ở kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của

người, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người đã được chuyển hóa thành IgG4, với vùng biến đổi của nó được giữ nguyên vẹn. Ngoài ra, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người là IgG1, trong khi ở kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người, chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người đã được chuyển hóa thành IgG4, với vùng biến đổi của nó được giữ nguyên vẹn. Bốn kháng thể này tương ứng được dùng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua, ở liều lượng 5,0 mg/kg, và máu ngoại vi của chúng được lấy mẫu trước khi dùng kháng thể, 2 phút, 30 phút, 2 giờ, 4 giờ và 8 giờ sau khi dùng kháng thể, và sau đó chúng được đưa đi rửa toàn thân. Để làm mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab (Herceptin™, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), kháng thể kháng protein HER2 được làm giống như của người, được dùng trong tĩnh mạch một lần cho một con khỉ theo cách tương tự, và máu ngoại vi của nó được lấy mẫu trước khi dùng kháng thể, 2 phút, 30 phút, 2 giờ, 4 giờ và 8 giờ sau khi dùng kháng thể, và sau đó nó được đưa đi rửa toàn thân. Sau khi rửa, mô não và cột sống bao gồm hành tủy và các mô khác (gan, tim, lá lách và tủy xương) được cắt ra. Bằng cách sử dụng các mô não và cột sống này và các mô khác, xác định được nồng độ của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người và tiến hành nhuộm hóa miễn dịch mô.

Xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong các mô và máu ngoại vi được tiến hành một cách rộng rãi theo quy trình được mô tả dưới đây. Ngoài ra, đối với não, các mô thu được được tách thành vỏ não, tiểu não, vùng hồi hải mã và hành tủy, và tiếp theo xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người. Mô tương ứng thu được được đồng hóa với dung dịch đệm RIPA (Wako Pure Chemical Industries Inc.) chứa hỗn hợp chất ức chế proteaza (Proteaza Inhibitor Cocktail - Sigma-Aldrich Inc.), được ly tâm, và phần dịch nổi được thu hồi. Từ máu ngoại vi nêu trên, huyết tương được tách ra. Biotin IgG dê kháng chuỗi nhẹ Kappa của người (Immuno-Biological Laboratories Co, Ltd.), kháng thể Sulfo-tag kháng IgG người (H+L) (Betyl Inc.) dịch đồng nhất mô não được bổ sung vào đĩa streptavidin (Meso Scale Diagnostics Inc.) được phong bế bằng dung

dịch đệm phong bế SuperBlock trong PBS (Thermo Fisher Scientific Inc.), và đĩa được lắc trong một giờ để cố định. Bổ sung 150 µL dung dịch đệm đọc T (Meso Scale Diagnostics Inc.) vào mỗi lỗ, và mức phát quang từ mỗi lỗ được đọc trên thiết bị đọc Sector™ Imager 6000. Lượng kháng thể chứa trong mỗi mô và máu ngoại vi được tính toán bằng cách xây dựng đường cong tiêu chuẩn dựa trên các số đo của các mẫu chuẩn chứa kháng thể kháng hTfR ở nồng độ đã biết, và sau đó nội suy ra số đo của mỗi mẫu có tham chiếu đến mẫu chuẩn này. Việc xác định nồng độ được lặp lại ba lần đối với mỗi mẫu.

Kết quả xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong các mô não và cột sống được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8.

Bảng 8: Nồng độ của kháng thể được làm giống như của người kháng hTfR trong mô não (µg/g trọng lượng ướt)

Kháng thể số	Vỏ não	Tiểu não	Đồi hải mã	Hành tủy	Tủy sống
3	0,67 ± 0,12	0,61 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,59 ± 0,10	0,46 ± 0,17
3-2	1,05 ± 0,07	0,72 ± 0,04	0,72 ± 0,07	0,69 ± 0,03	0,46 ± 0,02
3(IgG4)	0,65 ± 0,05	0,59 ± 0,03	0,56 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,46 ± 0,07
3-2(IgG4)	0,76 ± 0,02	0,57 ± 0,07	0,62 ± 0,05	0,73 ± 0,16	0,48 ± 0,03
Đối chứng âm tính	0,0082 ± 0,0032	0,0090 ± 0,0067	0,0053 ± 0,0009	0,011 ± 0,003	0,15 ± 0,04

Quan sát thấy tất cả các kháng thể, nghĩa là, kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người tích tụ trong vỏ não, tiểu não, vùng hồi hải mã, hành tủy và tủy sống (Bảng 8). Lượng tương ứng được tích tụ là như sau:

với kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, khoảng 82 lần trong vỏ não, khoảng 68 lần trong tiểu não, khoảng 92 lần trong vùng hồi hải mã,

khoảng 54 lần trong hành tủy, và khoảng 3,1 lần trong tủy sống, so với mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab (Herceptin™),

với kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, khoảng 128 lần trong vỏ não, khoảng 80 lần trong tiểu não, khoảng 136 lần trong vùng hồi hải mã, khoảng 63 lần trong hành tủy, khoảng 3,1 lần trong tủy sống, so với mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab,

với kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người, khoảng 79 lần trong vỏ não, khoảng 66 lần trong tiểu não, khoảng 106 lần trong vùng hồi hải mã, khoảng 54 lần trong hành tủy, khoảng 3,1 lần trong tủy sống, so với mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab, và

với kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người, khoảng 93 lần trong vỏ não, khoảng 63 lần trong tiểu não, khoảng 117 lần trong vùng hồi hải mã, khoảng 66 lần trong hành tủy, khoảng 3,2 lần trong tủy sống, so với mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab (Bảng 9).

Kết quả này chỉ ra rằng bốn kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người này có đặc tính cho phép chúng đi qua hàng rào máu não và tích tụ trong mô não, và chỉ ra rằng hiện có thể làm cho dược phẩm mà cần được thực hiện chức năng trong mô não tích tụ một cách hữu hiệu trong mô não này, bằng cách gắn kết dược phẩm này với một trong số các kháng thể này.

Bảng 9 : Lượng kháng thể được làm giống như của người kháng hTfR được tích tụ trong mô não (hệ số so với mẫu đối chứng âm tính)

Kháng thể số	Vỏ não	Tiểu não	Đồi hải mã	Hành tủy	Tủy sống
3	82	68	92	54	3,1
3-2	128	80	136	63	3,1
3(IgG4)	79	66	106	54	3,1
3-2(IgG4)	93	63	117	66	3,2
Đối chứng âm tính	1	1	1	1	1

Tiếp theo, Fig. 4 thể hiện kết quả của việc xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong các mô của gan, tim, lá lách và tủy xương. Quan sát thấy bốn kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người, cũng như là mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab, tích tụ trong gan và lá lách, và lượng tích tụ của bốn kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người và trastuzumab là bằng nhau. Ở tim, kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có xu hướng tích tụ nhiều hơn so với trastuzumab, mẫu đối chứng âm tính, nhưng lượng này chỉ bằng khoảng 1,5 đến 2,8 lần lượng tích tụ của mẫu đối chứng âm tính. Ở tủy xương, kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có xu hướng tích tụ nhiều hơn đáng kể so với trastuzumab, mẫu đối chứng âm tính, và lượng này là 3,5 đến 16 lần lượng tích tụ của mẫu đối chứng âm tính. Nguyên nhân của sự tích tụ kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong tủy xương được xem là do TfR được biểu hiện ở mức cao trong tủy xương, cơ quan tạo máu, và vì vậy kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người, tích tụ thông qua việc gắn kết với TfR, nhiều hơn so với mẫu đối chứng âm tính. Dữ liệu này chỉ ra rằng bốn kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có đặc tính cho phép chúng tích tụ đặc hiệu trong đại não, tiểu não, vùng hồi hải mã và hành tủy, mà nó cấu thành hệ thần kinh trung ương, và chỉ ra rằng hiện có thể làm cho dược phẩm mà cần được thực hiện chức năng trong mô não tích tụ một cách hữu hiệu trong mô não này, bằng cách gắn kết dược phẩm này với một trong số các kháng thể này.

Tiếp theo, bảng 9-2 thể hiện kết quả phép đo dược động học của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong máu. So với mẫu đối chứng âm tính, trastuzumab, nồng độ của bốn kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong máu được duy trì ở mức cao, cao hơn 60 μg/mL, thậm chí tám giờ sau khi dùng kháng thể, cho thấy chúng ổn định trong máu (bảng 9-2).

Bảng 9-2: Dược động học của kháng thể được làm giống như của người kháng hTfR trong máu (µg/mL máu)

Kháng thể số	Thời gian sau khi dùng				
	2 phút	30 phút	2 giờ	4 giờ	8 giờ
3	173	147	128	117	97,5
3-2	124	99,5	78,5	76,5	61
3(IgG4)	141	113	99	95	83
3-2(IgG4)	132	111	98,5	99	95,5
Đối chứng âm tính	124	92,5	96	75,5	60,5

Việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong mô não được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 8. Tuy nhiên, trong khi thực hiện, kháng thể chuỗi nặng và chuỗi nhẹ IgG người (Betyl Laboratories Inc.) được sử dụng thay cho kháng thể chuỗi nặng và chuỗi nhẹ IgG chuột nhắt (Betyl Laboratories Inc.).

Fig. 5 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong vỏ não. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu và các tế bào dạng thần kinh trong vỏ não của khỉ được cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người, và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người (Fig. 5b-e, tương ứng). Cũng quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu một cách rộng khắp trong vỏ não của khỉ được dùng kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, cụ thể, (Fig. 5c), vùng trung mô não, phía ngoài mạch máu. Ngoài ra, không quan sát thấy việc nhuộm màu trong vỏ não của khỉ được dùng Herceptin làm mẫu đối chứng, điều đó cho thấy việc nhuộm mô quan sát được trên Fig. 5b-e là đặc hiệu đối với kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người (Fig. 5a).

Fig. 6 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong vùng hồi hải mã. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu và các tế bào dạng thần kinh trong vùng hồi hải mã của khỉ được

cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người, và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người (Fig. 6b-e, tương ứng). Ngoài ra, không quan sát thấy việc nhuộm màu trong vùng hồi hải mã của khỉ được dùng Herceptin làm mẫu đối chứng, điều đó cho thấy việc nhuộm mô quan sát được trên Fig. 6b-e là đặc hiệu đối với kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người (Fig. 6a).

Fig. 7 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong vùng tiểu não. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu và các tế bào Purkinje trong vùng tiểu não của khỉ được cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3 (IgG4) được làm giống như của người, và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người (Fig. 7b-e, tương ứng). Ngoài ra, không quan sát thấy việc nhuộm màu trong vùng tiểu não của khỉ được dùng Herceptin làm mẫu đối chứng, điều đó cho thấy việc nhuộm mô quan sát được trên Fig. 7b-e là đặc hiệu đối với kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người (Fig. 7a).

Fig. 8 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong hành tủy. Quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu và các tế bào dạng thần kinh trong hành tủy của khỉ được cho dùng kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3-2 được làm giống như của người, kháng thể kháng hTfR số 3(IgG4) được làm giống như của người, và kháng thể kháng hTfR số 3-2 (IgG4) được làm giống như của người (Fig. 8b-e, tương ứng). Ngoài ra, không quan sát thấy việc nhuộm màu trong hành tủy của khỉ được dùng Herceptin làm mẫu đối chứng, điều đó cho thấy việc nhuộm mô quan sát được trên Fig. 8b-e là đặc hiệu đối với kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người (Fig. 8a).

Từ kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của đại não và tiểu não trong ví dụ 8 nêu trên, đã chứng minh được rằng kháng thể kháng hTfR số 3, kháng thể chuột

nhất trước khi được làm giống như của người, có thể gắn kết với hTfR xuất hiện trên nội mô của mạch máu trong não, và sau khi gắn kết với hTfR, đi qua hàng rào máu não vào trung mô não, và được thấm vào trung mô não và tế bào dạng thần kinh trong vùng hồi hải mã, và thấm vào các tế bào Purkinje trong tiểu não.

Từ kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô trong đại não, vùng hồi hải mã, tiểu não, và hành tủy trong ví dụ 15, đã chứng tỏ rằng bốn kháng thể thử nghiệm kháng hTfR được làm giống như của người thu được bằng cách làm cho kháng thể kháng hTfR số 3 giống như của người tham gia vào thí nghiệm này có thể gắn kết với hTfR xuất hiện trên nội mô của mạch máu thuộc não, và sau khi gắn kết với hTfR, đi qua hàng rào máu não và vận chuyển vào trung mô não, và tiếp theo, được thấm vào các tế bào dạng thần kinh trong vỏ não; thấm vào trung mô não và các tế bào dạng thần kinh trong vùng hồi hải mã; thấm vào các tế bào Purkinje trong tiểu não; và thấm vào các tế bào dạng thần kinh trong hành tủy.

[Ví dụ 16] Đưa đột biến vào chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

Trong vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người như được nêu trong SEQ ID NO: 37, khi CDR1 là trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 12, một axit amin trong trình tự axit amin của CDR1 được thay thế bằng axit amin khác trong khi một axit amin trong trình tự axit amin của vùng khung 3 được thay thế bằng axit amin khác để tạo ra chuỗi nặng của kháng thể được làm giống như của người. Chuỗi nặng của kháng thể mới này gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc 63 trong CDR1 và gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 64 trong vùng khung 3, là kết quả của việc thay thế hai axit amin cấu thành trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người như được nêu trong SEQ ID NO: 37. Chuỗi nặng kháng thể mới này (chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người) gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66, và vùng biến đổi trong trình tự axit amin gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 65.

Bảng 10 thể hiện quá trình sắp thẳng hàng giữa CDR1 như được nêu trong SEQ ID NO: 12 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người và CDR1 như được nêu trong SEQ ID NO: 62 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người. Trong quá trình sắp thẳng hàng, axit amin threonin ở vị trí 5 từ phía đầu tận cùng N được thay thế bằng methionin.

Bảng 11 thể hiện quá trình sắp thẳng hàng vùng khung 3 (SEQ ID NO: 73) trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người và vùng khung 3 (SEQ ID NO: 64) trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người. Trong quá trình sắp thẳng hàng, axit amin tryptophan ở vị trí 17 từ phía đầu tận cùng N được thay thế bằng leuxin.

Bảng 10. Sắp thẳng hàng trình tự axit amin của CDR1

	CDR1
Kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người	GYSFTNYW
	**** ***
Kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người	GYSFMNYW

* là axit amin giống nhau.

Bảng 11. Sắp thẳng hàng trình tự axit amin của vùng khung

	FR3
Kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
	********** **********
Kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người	QVTISADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYC

* là axit amin giống nhau.

[Ví dụ 17] Xây dựng tế bào để biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

Đoạn ADN (SEQ ID NO: 67) được tổng hợp nhân tạo, mà bao gồm gen mã hóa chuỗi nặng của kháng thể bao gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 66. Đoạn ADN này được bổ sung, ở phía đầu 5' của nó, trình tự MluI và trình tự

mã hóa peptit dẫn theo thứ tự này từ đầu 5', và trình tự NotI ở phía đầu 3' của nó. ADN được tổng hợp được cài xen vào vectơ pE-neo bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 11, và vectơ thu được được sử dụng làm vectơ biểu hiện cho chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người, pE-neo(HC3)N. Tế bào CHO được biến nạp bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 12 bằng cách sử dụng pE-neo(HC3)N này và vectơ để biểu hiện chuỗi nhẹ, pE-hygr(LC3), được xây dựng trong ví dụ 11, để thu được dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người.

[Ví dụ 18] Tinh chế kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

Sản phẩm tinh chế của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 13 bằng cách sử dụng dòng tế bào biểu hiện kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người trong ví dụ 17. Ngoài ra, kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người có sự thay thế hai axit amin được nêu trong bảng 10 và bảng 11 trong trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người. Mặt khác, các chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người có trình tự axit amin giống nhau.

[Ví dụ 19] So sánh ái lực đối với TfR người và TfR khỉ giữa kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

Ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người thu được trong ví dụ 13 và kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người thu được trong ví dụ 17 đối với TfR người và TfR người được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7. Bảng 12 thể hiện kết quả của việc xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff) của mỗi kháng thể, và hằng số phân ly (k_D) đối với TfR người. Ngoài ra, việc xác định này cho thấy ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người đối với TfR người khác với kết quả được

nêu trong bảng 6, nhưng là sai số thí nghiệm.

Bảng 12. Ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
Kháng thể kháng hTfR 3 được làm giống như của người	$8,47\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$
Kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người	$7,84\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$

Ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người thu được trong ví dụ 13 và kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người thu được trong ví dụ 17 đối với TfR người và TfR khỉ được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7. Bảng 13 thể hiện kết quả của việc xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff) của mỗi kháng thể, và hằng số phân ly (k_D) đối với TfR khỉ. Ngoài ra, việc xác định cho thấy ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người đối với TfR khỉ khác với kết quả được nêu trong 7, nhưng là sai số thí nghiệm.

Bảng 13. Ái lực của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR khỉ

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
Kháng thể kháng hTfR 3 được làm giống như của người	$6,09\times10^{5}$	$8,06\times10^{-4}$	$1,32\times10^{-9}$
Kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người	$3,86\times10^{5}$	$1,96\times10^{-5}$	$5,07\times10^{-11}$

Khi K_D đối với TfR khỉ được so sánh giữa kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, K_D của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người là $5,07\times10^{-11}$ M và K_D của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người là $1,32\times10^{-9}$ M; do đó K_D của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người đối với TfR khỉ là bằng khoảng 1/30 K_D của kháng thể kháng hTfR số 3 được

làm giống như của người. Mặt khác, khi Kd đối với TfR người được so sánh giữa kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, cả hai giá trị đều nhỏ hơn 1×10^{-12} M; do đó cả hai kháng thể có ái lực cao đối với TfR người. Ngoài ra, cả hai kháng thể đều có ái lực đối với TfR người cao hơn so với ái lực đối với TfR khỉ.

Là một phần của các thử nghiệm không phải lâm sàng được thực hiện để phát triển các kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người ở dạng dược phẩm, các thử nghiệm dược lý sử dụng khỉ thường được thực hiện. Vì kết quả của các thử nghiệm dược lý sử dụng khỉ này được sử dụng để đánh giá tính hợp lệ của các thử nghiệm lâm sàng sử dụng con người, nên tốt hơn là biểu hiện trong cơ thể của khỉ nên gần với biểu hiện trong cơ thể của con người. Như được thể hiện trong các kết quả nêu trên, kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người thể hiện ái lực đối với TfR khỉ cao hơn khoảng 30 lần so với ái lực của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, và biểu hiện của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người trong cơ thể khỉ có thể được coi là gần với biểu hiện của nó trong cơ thể người. Do đó, bằng cách sử dụng kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người, thu được các kết quả phản ánh nhiều hơn biểu hiện trong cơ thể của người trong thử nghiệm sử dụng khỉ. Do đó, thu được các kết quả có lợi hơn để đưa ra quyết định thực hiện thử nghiệm lâm sàng sử dụng người bằng các thử nghiệm sử dụng khỉ.

[Ví dụ 20] So sánh sự chuyển đến mô não ở khỉ giữa kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

Mỗi trong số kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người thu được trong ví dụ 13 và kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người thu được trong ví dụ 17 được dùng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua ở liều lượng 5,0 mg/kg, và 8 giờ sau khi sử dụng, tiến hành rửa toàn bộ cơ thể. Sau khi rửa, mô não và cột sống bao gồm hành tủy được cắt ra. Mô não được cắt ra được chia thành vỏ não, tiểu não, vùng hồi hải mã và hành tủy.

Việc xác định nồng độ kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có trong mỗi mô được thực hiện theo phương pháp xác định được mô tả trong ví dụ 15.

Kết quả của việc xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não được nêu trong bảng 14. Khi nồng độ trong đại não, tiểu não, và vùng hồi hải mã được so sánh giữa kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, nồng độ của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người cao hơn khoảng 1,42 lần trong não, khoảng 1,56 lần trong tiểu não, và khoảng 1,29 lần trong vùng hồi hải mã, so với nồng độ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người. Trong hành tủy, nồng độ của chúng gần như bằng nhau. Trong cột sống cổ cũng vậy, nồng độ của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người cao hơn khoảng 1,47 lần so với nồng độ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người. Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người, so với kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người, có đặc tính đi qua hàng rào máu não hữu hiệu hơn và tích tụ trong mô não của não, tiểu não, vùng hồi hải mã, và các vùng tương tự. Cụ thể, các kết quả này cho thấy bằng cách gắn kết kháng thể với dược phẩm mà cần được thực hiện chức năng trong mô não, kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người có đặc tính làm cho dược phẩm đó tích tụ một cách hữu hiệu trong mô não.

Bảng 14. Nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não (μg/g khối lượng ướt)

Kháng thể số	Đại não	Tiểu não	Hồi hải mã	Hành tủy	Tủy cổ
3	0,670	0,610	0,490	0,589	0,589
3N	0,953	0,950	0,631	0,586	0,672

[Ví dụ 20-2] Điều chế tế bào để biểu hiện hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Đoạn ADN (SEQ ID NO: 72) được tổng hợp nhân tạo, mà bao gồm gen mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR 3N được làm

giống như của người được bổ sung vùng IgG Fc người gồm trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO: 71. Đoạn ADN này được bổ sung vào, ở phía 5' của nó, trình tự MluI và trình tự mã hóa peptit dẫn theo thứ tự này từ đầu 5', và trình tự NotI ở phía đầu 3' của nó. ADN được tổng hợp được xen đoạn vào vectơ pE-neo bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 11, và vectơ thu được được gọi là pE-neo(Fc-Fab HC(3N)). Các tế bào CHO được biến nạp bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 12 bằng cách sử dụng pE-neo(Fc-Fab HC(3N)) này và vectơ để biểu hiện chuỗi nhẹ, pE-hygr(LC3), được xây dựng trong ví dụ 11, để thu được dòng tế bào biểu hiện Fc-Fab(3N).

[Ví dụ 20-3] Điều chế hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Sản phẩm tinh chế của Fc-Fab(3N) thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 13 bằng cách sử dụng dòng tế bào biểu hiện Fc-Fab(3N).

[Ví dụ 20-4] So sánh ái lực của hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người giữa TfR người và TfR khỉ

Ái lực của sản phẩm tinh chế của Fc-Fab(3N) thu được trong ví dụ 20-3 đối với TfR người và TfR khỉ được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7. Các kết quả được nêu trong bảng 14-2. Fc-Fab (3N) thể hiện ái lực cao ($K_D < 1,0 \times 10^{-12}$) đối với TfR người. Các kết quả này chỉ ra rằng Fc-Fab (3N) có đặc tính làm cho dược phẩm cần được thực hiện chức năng trong mô não tích tụ một cách hữu hiệu trong mô não, bằng cách gắn kết dược phẩm với một trong các kháng thể này.

Bảng 14-2. Ái lực của hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người và TfR khỉ

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
TfR người	$6,67\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$
TfR khỉ	$2,43\times10^{5}$	$2,09\times10^{-4}$	$8,61\times10^{-10}$

[Ví dụ 20-5] Xác định việc vận chuyển hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người vào mô não ở khỉ

Fc-Fab (3N) thu được trong ví dụ 20-3 được dùng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua ở liều lượng 5,0 mg/kg, và 8 giờ sau khi sử dụng, tiến hành rửa toàn bộ cơ thể. Sau khi rửa, mô não và cột sống bao gồm hành tủy được cắt ra. Mô não được cắt ra được chia thành vỏ não, tiểu não, vùng hồi hải mã và hành tủy.

Việc xác định nồng độ kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có trong mỗi mô được thực hiện theo phương pháp xác định được mô tả trong ví dụ 15.

Kết quả của việc xác định nồng độ của kháng thể kháng hTfR trong mô não được nêu trong bảng 14-3. Nồng độ của Fc-Fab (3N) trong đại não, tiểu não, và vùng hồi hải mã là 0,80 μg/g tính theo khối lượng ướt, 0,80 μg/g tính theo khối lượng ướt và 1,05 μg/g, tương ứng. Nồng độ trong hành tủy và tủy sống là 0,68 μg/g tính theo khối lượng ướt và 0,67 μg/g tính theo khối lượng ướt, tương ứng. Các kết quả này chỉ ra rằng kháng thể kháng hTfR có thể đi qua BBB ngay cả khi kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người là Fab được gắn kết, ở phía đầu tận cùng N của nó, với vùng Fc. Khi thể liên hợp trong đó chất mong muốn (protein hoặc chất có hoạt tính sinh lý) được gắn kết với Fab được dùng trong cơ thể sống và không ổn định, Fab được gắn kết, ở phía đầu tận cùng N của nó, với vùng Fc, nhờ đó có thể làm ổn định thể liên hợp này trong cơ thể, ví dụ, làm tăng chu kỳ bán hủy trong máu của thể liên hợp trong khi vẫn giữ đặc tính đi qua BBB.

Bảng 14-3. Nồng độ của hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người trong các mô não (μg/g khối lượng ướt)

	Đại não	Tiểu não	Hồi hải mã	Hành tủy	Tủy cổ
hFc-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người	0,80	0,80	1,05	0,67	0,68

[Ví dụ 21] Điều chế tế bào biểu hiện protein dung hợp hI2S-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Đoạn ADN được tổng hợp nhân tạo có trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:52, bao gồm gen mã hóa protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong

SEQ ID NO:51 được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết (Gly Ser), với hI2S có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:50. Đoạn ADN này mã hóa protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:247 được liên kết với hI2S bằng trình tự liên kết (Gly Ser). Đoạn ADN này có, ở phía đầu 5' của nó, trình tự MluI, và trình tự mã hóa peptit dẫn đóng vai trò làm tín hiệu tiết theo thứ tự này từ đầu 5', và trình tự NotI ở phía đầu 3'. Đoạn ADN được phân cắt bằng MluI và NotI, và được cài xen vào vectơ pE-neo, giữa MluI và NotI của nó, để xây dựng pE-neo(HC-I2S-1).

Đoạn ADN được tổng hợp nhân tạo có trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:54, bao gồm gen mã hóa protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:66 được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết (Gly Ser), với hI2S có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:50. Đoạn ADN này mã hóa protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:53 được liên kết với hI2S bằng trình tự liên kết (Gly Ser). Đoạn ADN này có, ở phía đầu 5' của nó, trình tự MluI, và trình tự mã hóa peptit dẫn đóng vai trò làm tín hiệu tiết theo thứ tự này từ đầu 5', và trình tự NotI ở phía đầu 3'. Đoạn ADN được phân cắt bằng MluI và NotI, và được cài xen vào vectơ pE-neo, giữa MluI và NotI của nó, để xây dựng pE-neo(HC-I2S-2).

Các tế bào CHO (CHO-K1: được mua từ Bộ sưu tập chủng giống kiểu Mỹ (American Type Culture Collection) được biến nạp với pE-neo(HC-I2S-3) và pE-hygr(LC3) mà đã được điều chế trong ví dụ 11, để thu được dòng tế bào biểu hiện protein dung hợp giữa hI2S và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào 3 biểu hiện hI2S-kháng thể kháng hTfR. Protein dung hợp giữa hI2S và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người được biểu hiện bởi dòng tế bào này được gọi là I2S-kháng thể kháng hTfR 3.

Các tế bào CHO được biến nạp với pE-neo(HC-I2S-3N) và pE-hygr(LC3) để

thu được dòng tế bào biểu hiện protein dung hợp giữa hI2S và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào 3N biểu hiện hI2S-kháng thể kháng hTfR. Protein dung hợp giữa hI2S và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người được biểu hiện bởi các tế bào này được gọi là I2S-kháng thể kháng hTfR 3N.

[Ví dụ 22] Sản xuất I2S-kháng thể kháng hTfR

I2S-kháng thể kháng hTfR được sản xuất bằng phương pháp sau. Dòng tế bào 3 và 3N biểu hiện hI2S-kháng thể kháng hTfR thu được trong ví dụ 21 được pha loãng bằng môi trường CD OptiCHO™ đến mật độ xấp xỉ 2×10^5 tế bào/mL, tương ứng. Huyền phù chứa tế bào, 200 mL, được bổ sung vào bình nón tương ứng có dung tích 1L, và được nuôi cấy trong 6 đến 7 ngày trong môi trường ướt ở 37°C, 5% CO_2, 95% không khí, kèm theo khuấy ở tốc độ khoảng 70 vòng/phút. Mỗi dịch nổi nuôi cấy được thu nhận bằng cách ly tâm, và được lọc qua thiết bị lọc cỡ lỗ 0,22 μm (Millipore Inc.) để điều chế dịch nổi nuôi cấy. Bổ sung năm thể tích cột dung dịch đệm Tris 20 mM (pH 8,0) chứa 150 mL NaCl vào mỗi dịch nổi nuôi cấy thu được, và nạp vào cột Protein A (thể tích cột: 1 mL, Bio-Rad Inc.) đã được làm cân bằng từ trước với dung dịch đệm Tris 20 mM (pH 8,0) chứa 150 mM NaCl với thể tích bằng ba thể tích cột. Tếp theo, cột được rửa bằng cùng dung dịch đệm với thể tích bằng năm lần thể tích cột, và I2S-kháng thể kháng hTfR đã hấp phụ được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin 50 mM (pH 2,8) chứa 150 mM NaCl với thể tích bằng bốn lần thể tích cột. Độ pH của dịch rửa giải chứa I2S-kháng thể kháng hTfR được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch đệm Tris 1M (pH 8,0), và tiếp theo dung dịch đệm này được thay bằng dung dịch đệm PBS bằng cách sử dụng màng Amicon Ultra 30 kDa (Millipore Inc.) để thu được sản phẩm tinh khiết I2S-kháng thể kháng hTfR 3 và I2S-kháng thể kháng hTfR 3N.

[Ví dụ 23] Xác định ái lực của I2S-kháng thể kháng hTfR đối với TfR người và TfR khỉ

Ái lực của I2S-kháng thể kháng hTfR thu được trong ví dụ 22 đối với TfR người và TfR khỉ được xác định theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 7. Bảng 15

thể hiện kết quả của việc xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff) của I2S-kháng thể kháng hTfR 3 và I2S-kháng thể kháng hTfR 3N, và hằng số phân ly (k_D) đối với TfR người. Bảng 16 thể hiện kết quả của việc xác định hằng số tốc độ kết hợp (kon), hằng số tốc độ phân ly (koff) của I2S-kháng thể kháng hTfR 3 và I2S-kháng thể kháng hTfR 3N, và hằng số phân ly (k_D) đối với TfR khỉ.

I2S-kháng thể kháng hTfR 3N thể hiện ái lực gấp khoảng 5 lần ái lực của của I2S-kháng thể kháng hTfR đối với TfR người (bảng 15). Hơn nữa, I2S-kháng thể kháng hTfR 3N thể hiện ái lực cao hơn nhiều đối với TfR khỉ so với ái lực của I2S-kháng thể kháng hTfR (bảng 16). I2S-kháng thể kháng hTfR 3N thể hiện ái lực cao hơn đối với TfR người và TfR khỉ, so với ái lực của I2S-kháng thể kháng hTfR 3.

Bảng 15. Ái lực của I2S-kháng thể kháng hTfR đối với TfR người

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
I2S-kháng thể kháng hTfR 3	$8,29\times10^{5}$	$1,04\times10^{-4}$	$1,26\times10^{-10}$
I2S-kháng thể kháng hTfR 3N	$6,92\times10^{5}$	$1,90\times10^{-5}$	$2,75\times10^{-11}$

Bảng 16. Ái lực của I2S-kháng thể kháng hTfR đối với TfR khỉ

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
I2S-kháng thể kháng hTfR 3	$3,77\times10^{5}$	$4,10\times10^{-4}$	$1,09\times10^{-9}$
I2S-kháng thể kháng hTfR 3N	$3,83\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

[Ví dụ 24] So sánh việc vận chuyển đến mô não ở khỉ giữa I2S-kháng thể kháng hTfR 3 và I2S-kháng thể kháng hTfR 3N

Mỗi I2S-kháng thể kháng hTfR 3 và I2S-kháng thể kháng hTfR 3N thu được trong ví dụ 22 được sử dụng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua ở liều lượng 5,0 mg/kg, và 8 giờ sau khi sử dụng, tiến hành rửa toàn bộ cơ thể. Sau khi rửa, mô não và cột sống bao gồm hành tủy được cắt ra. Mô não được cắt ra được chia thành vỏ não, tiểu não, vùng hồi hải mã và hành tủy.

Việc xác định nồng độ của I2S-kháng thể kháng hTfR có trong mỗi mô chủ yếu được tiến hành theo quy trình được mô tả trong ví dụ 20. Kết quả của việc xác định nồng độ của I2S-kháng thể kháng hTfR trong mô não được nêu trong bảng 17.

Khi nồng độ trong đại não, tiểu não, hồi hải mã, hành tủy và tủy cổ được so sánh giữa I2S-kháng thể kháng hTfR 3N và I2S-kháng thể kháng hTfR 3, nồng độ của I2S-kháng thể kháng hTfR 3N là cao hơn khoảng 2,12 lần trong đại não, khoảng 1,97 lần trong tiểu não, khoảng 2,41 lần trong hồi hải mã, 1,94 lần trong hành tủy, và 1,63 lần trong tủy cổ, so với của I2S-kháng thể kháng hTfR 3. Kết quả này chứng minh rằng I2S-kháng thể kháng hTfR 3N có thể đi qua hàng rào máu não một cách hữu hiệu hơn so với I2S-kháng thể kháng hTfR 3.

Bảng 17. Nồng độ của I2S-kháng thể kháng hTfR trong mô não (μg/g khối lượng ướt)

	Đại não	Tiểu não	Hồi hải mã	Hành tủy	Tủy cổ
I2S-kháng thể kháng hTfR 3	0,224	0,249	0,183	0,229	0,188
I2S-kháng thể kháng hTfR 3N	0,475	0,491	0,441	0,450	0,306

[Ví dụ 25] Điều chế tế bào để biểu hiện protein dung hợp hGAA-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Đoạn ADN được tổng hợp nhân tạo có trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO:59, mà bao gồm gen mã hóa protein trong đó chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:68 được liên kết, ở phía đầu tận cùng C của nó và bằng trình tự liên kết (Gly Ser), với hGAA có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:55. Đoạn ADN này mã hóa protein trong đó chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người có trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NO:58 được liên kết, bằng trình tự liên kết (Gly Ser), với hGAA. Đoạn ADN này có, ở phía 5' của nó, trình tự MluI và trình tự mã hóa peptit dẫn đóng vai trò làm tín hiệu tiết theo thứ tự này từ đầu 5', và trình tự NotI ở phía đầu 3' của nó. Đoạn ADN này được phân cắt bằng MluI và NotI, và được cài xen vào vectơ pE-neo, giữa MluI và NotI của nó, để xây dựng pE-neo(HC-GAA-3N(IgG4)).

Các tế bào CHO (CHO-K1: được mua từ Bộ sưu tập chủng giống kiểu Mỹ

(American Type Culture Collection) được biến nạp bằng pE-neo(HC-GAA-3N(IgG4)) và pE-hygr(LC3) được xây dựng trong ví dụ 11 để thu được dòng tế bào biểu hiện protein dung hợp giữa hGAA và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người. Dòng tế bào này được gọi là dòng tế bào 3N(IgG4) biểu hiện hGAA-kháng thể kháng hTfR. Protein dung hợp giữa hGAA và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người được biểu hiện bởi dòng tế bào này được gọi là GAA-kháng thể kháng hTfR 3N(IgG4).

[Ví dụ 26] Sản xuất GAA-kháng thể kháng hTfR 3N(IgG4)

GAA-kháng thể kháng hTfR 3N(IgG4) được sản xuất chủ yếu theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 22 bằng cách sử dụng dòng tế bào 3N(IgG4) biểu hiện hGAA-kháng thể kháng hTfR thu được trong ví dụ 25.

[Ví dụ 27] Xác định ái lực của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) đối với TfR người và TfR khỉ

Ái lực của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thu được trong ví dụ 26 đối với TfR người và TfR khỉ được xác định theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 23. Các kết quả xác định ái lực của Fab GS-GAA được điều chế trong ví dụ 31 dưới đây đối với TfR người và TfR khỉ cũng được mô tả ở đây.

hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thể hiện ái lực rất cao đối với cả TfR người và TfR khỉ. Các kết quả được nêu trong bảng 17-2. Fab GS-GAA cũng thể hiện ái lực cao đối với cả TfR người và TfR khỉ, nhưng ái lực này là thấp hơn so với ái lực của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4).

[Bảng 17-2]

Bảng 17-2. Ái lực của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và Fab GS-GAA đối với TfR người và TfR khỉ

		kon (1/Ms)	koff (1/s)	K_D (M)
hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4)	TfR người	$4,86\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
	TfR khỉ	$2,03\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab GS-GAA	TfR người	$4,14\times10^{5}$	$1,67\times10^{-4}$	$4,04\times10^{-10}$
	TfR khỉ	$3,29\times10^{5}$	$5,01\times10^{-3}$	$1,52\times10^{-8}$

[Ví dụ 28] Đánh giá việc vận chuyển hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4)

vào mô não ở khỉ

Việc vận chuyển hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thu được trong ví dụ 26 vào mô não có thể được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 24. Cụ thể, hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) được sử dụng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua ở liều lượng 5,0 mg/kg và 20 mg/kg. Làm tác nhân đối chứng, hGAA có sẵn trên thị trường làm tác nhân trị liệu cho bệnh Pompe được sử dụng trong tĩnh mạch một lần cho khỉ đực ăn cua ở liều lượng 5,0 mg/kg và 20 mg/kg. Ba con khỉ được sử dụng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg, và một con khỉ được sử dụng kháng thể khác. Các con khỉ được sử dụng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg mỗi con được đưa đi rửa toàn bộ cơ thể bằng dung dịch nước muối sinh lý (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) 4 giờ, 8 giờ và 24 giờ sau khi sử dụng. Con khỉ khác được đưa đi rửa toàn bộ cơ thể 8 giờ sau khi sử dụng.

Sau khi rửa, mô não bao gồm hành tủy, mô tủy sống và mô cơ xương được cắt ra. Mô não được chia thành vỏ não, tiểu não, hồi hải mã, hành tủy và cầu não. Đối với mô cơ xương, cơ thẳng của đùi, cơ duỗi dài các ngón chân, cơ dép, cơ ba đầu cánh tay, cơ thắt lưng to, cơ hoành và cơ lưỡi được cắt ra. Một con khỉ đực ăn cua không được sử dụng dược phẩm được đưa đi rửa toàn bộ cơ thể bằng dung dịch nước muối sinh lý (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), và vỏ não và cơ thẳng của đùi được cắt ra. Các mô cắt ra được làm đồng nhất với T-PER (Thermo Fisher Scientific Inc.) chứa hỗn hợp chất ức chế proteaza (Sigma Inc.), và ly tâm để thu được dịch nổi. Sử dụng dịch nổi được điều chế, nồng độ của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và hGAA được xác định bằng phương pháp ECL sau đây, và việc nhuộm hóa miễn dịch mô được thực hiện.

Xác định nồng độ của protein bằng phương pháp ECL:

Kháng thể thỏ đa dòng kháng hGAA được gắn nhãn SULFO với MSD GOLD Sulfo-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery Inc.) để điều chế kháng thể kháng hGAA được gắn nhãn SULFO. Hơn nữa, kháng thể thỏ đa dòng kháng hGAA được gắn nhãn Biotin với EZ-Link NHS-PEG_4-Biotin (Thermo Fisher Scientific Inc.) để

điều chế kháng thể kháng hGAA được gắn nhãn Biotin. Dung dịch chứa hỗn hợp gồm các lượng bằng nhau của kháng thể kháng hGAA được gắn nhãn SULFO và kháng thể kháng hGAA được gắn nhãn Biotin được điều chế, dịch nổi thu được như nêu trên được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để điều chế mẫu phản ứng kháng thể. Dung dịch 1% BSA/PBS được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ Streptavidin Gold Plate (Meso Scale Diagnostics Inc.) là đĩa được phủ bằng streptavidin, và đĩa này được để yên trong 1 giờ để phong bế đĩa.

Sau khi phong bế, mỗi lỗ của đĩa được rửa bằng 200 µL PBS-T (Sigma Inc.), và tiếp đó mẫu phản ứng kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ, và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi ủ, mỗi lỗ của đĩa được rửa bằng PBS-T, hỗn hợp chất lỏng gồm các lượng bằng nhau của 4X dung dịch đệm đọc T (Meso scale Diagnostics Inc.) và tiếp đó nước để tiêm (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) được bổ sung vào, và lượng phát quang từ mỗi lỗ được xác định bằng cách sử dụng Sector™ Imager 6000 (Meso Scale Diagnostics Inc.). Lượng kháng thể có trong mỗi một gam não (khối lượng ướt) được tính toán bằng cách tạo ra đường cong chuẩn dựa trên các kết quả đo các mẫu chuẩn chứa các nồng độ đã biết của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) hoặc hGAA, và nội suy kết quả đo của mỗi mẫu có dựa vào đường cong chuẩn để xác định lượng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và hGAA.

Các kết quả đo nồng độ bằng phương pháp ELC được nêu trong bảng 18. Đầu tiên, kết quả cho mô não sẽ được bàn luận. Ở khỉ được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4), nồng độ của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) được sử dụng ở liều lượng 5 mg/kg và 20 mg/kg tăng theo kiểu phụ thuộc vào nồng độ đến 0,740 µg/g tính theo khối lượng ướt và 1,42 µg/g tính theo khối lượng ướt, tương ứng, trong vỏ não 8 giờ sau khi sử dụng. Các kết quả tương tự thu được đối với tiểu não, vùng hồi hải mã, hành tủy và cầu não. Mặt khác, ở khỉ được dùng hGAA, nồng độ của hGAA được sử dụng ở liều lượng 5 mg/kg và 20 mg/kg cho thấy các giá trị gần như bằng nhau là 0,414 µg/g tính theo khối lượng ướt và 0,435 µg/g tính theo khối lượng ướt, tương ứng, trong vỏ não 8 giờ sau khi sử dụng. Các kết quả tương tự thu được

đối với tiểu não, vùng hồi hải mã, hành tủy và cầu não. Theo quan điểm thực tế là giá trị nồng độ GAA thực chất trong vỏ não có lượng hGAA xác định ở khỉ không được dùng dược phẩm là 0,425 µg/g tính theo khối lượng ướt, rõ ràng là một ít hGAA được dùng trong tĩnh mạch đã được hấp thu trong não. Mặt khác, rõ ràng là hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) được dùng trong tĩnh mạch được hấp thu trong não nhờ đi qua BBB.

Tiếp theo, kết quả của mô cơ xương sẽ được bàn luận. Ở khỉ được dùng mỗi hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và hGAA ở liều lượng 5 mg/kg, nồng độ hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và hGAA ở cơ thẳng của đùi 8 giờ sau khi sử dụng là 0,311 µg/g tính theo khối lượng ướt đối với hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và 0,251 µg/g tính theo khối lượng ướt đối với hGAA. Cụ thể, nồng độ hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) gấp 1,23 lần nồng độ hGAA. Thu được các kết quả tương tự khi các kháng thể này được dùng ở liều lượng 20 mg/kg. Hơn nữa, thu được các kết quả tương tự đối với cơ duỗi dài các ngón chân, cơ dép, cơ ba đầu cánh tay, cơ thắt lưng to, cơ hoành và cơ lưỡi. Cụ thể, rõ ràng là hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) được dùng trong tĩnh mạch được hấp thu trong các mô cơ xương với lượng lớn hơn so với của hGAA được dùng trong tĩnh mạch.

Bảng 18. Nồng độ hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) trong mô não và cơ xương (µg/g khối lượng ướt)

Chất được sử dụng		hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4)				hGAA		GAA nội tại
Liều lượng		5 mg/kg			20 mg/kg	5 mg/kg	20 mg/kg	
Thời gian trôi qua sau khi sử dụng (giờ)		4	8	24	8	8	8	
Não	Vỏ não	1,07	0,740	1,00	1,42	0,414	0,435	0,425
	Tiểu não	0,776	0,625	0,509	1,16	0,275	0,279	-
	Hồi hải mã	1,34	0,966	1,14	1,68	0,471	0,467	-
	Hành tủy	0,886	0,678	0,869	1,22	0,371	0,394	-
	Cầu não	0,904	0,627	0,730	1,12	0,403	0,371	-
Cơ xương	Cơ thẳng của đùi	0,445	0,311	0,458	0,425	0,251	0,377	0,140
	Cơ duỗi dài các ngón chân	0,463	0,293	0,379	0,554	0,261	0,449	-
	Cơ dép	0,527	0,361	0,377	0,485	0,277	0,320	-

	Cơ ba đầu cánh tay	0,315	0,311	0,250	0,482	0,231	0,314	-
	Cơ thắt lưng to	0,301	0,241	0,275	0,383	0,238	0,225	-
	Cơ hoành	0,289	0,212	0,238	0,339	0,199	0,381	-
	Cơ lưỡi	0,882	0,631	0,794	1,10	0,316	0,915	-

Nhuộm hóa miễn dịch mô:

Việc nhuộm hóa miễn dịch mô hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) và hGAA trong mô não được tiến hành theo các quy trình được mô tả dưới đây. Mô não thu được như nêu trên được đông lạnh nhanh đến -80°C trong Tissue-Tek Cryo 3DM (Sakura Finetek Inc.), khối đông lạnh thu được được cắt thành các phần 4-μm bằng LEICA CM 1860 UV Cryostat (Leica Biosystems Nussloch Inc.), và tiếp đó các phần mô này được đưa lên các lam kính được phủ MAS (Matsunami Glass Inc.). Các phần mô được phản ứng với 4% paraformaldehyt (Wako Pure Chemical Industries Inc.) trong 5 phút ở 4°C, và được gắn cố định vào lam kính. Tiếp theo, các phần mô được phản ứng với dung dịch metanol chứa 0,3% hydro peroxit (Wako Pure Chemical Industries Inc.) trong 30 phút để làm bất hoạt peroxidaza bên trong. Tiếp theo, lam kính được phong bế bằng cách phản ứng với dung dịch đệm phong bế SuperBlock trong PBS trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, các phần mô được phản ứng với kháng thể thỏ đa dòng kháng hGAA làm kháng thể sơ cấp ở 4°C trong 16 giờ. Tiếp đó, các phần mô được xử lý bằng CSAII Rabbit Link (Agilent Inc.) và kit hệ thống khuếch đại tín hiệu Tyramide không Biotin CSAII (Agilent Inc.). Tiếp đó, các phần mô được cho phản ứng với HRP kháng Fluorescein ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Các phần mô được để hiện màu với cơ chất DAB (3,3'-diaminobenzidin, Vector Laboratories Inc.), đã được nhuộm màu tương phản với dung dịch hematoxylin của Mayer (Merck Inc.), được khử nước, được làm trong, được dính chặt vào, và quan sát dưới kính hiển vi. Cần lưu ý rằng việc nhuộm hóa miễn dịch mô chỉ được tiến hành đối với tiểu não của khỉ được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg và được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Do đó, thời gian trôi qua sau khi sử dụng là 8 giờ đối với cả hai kháng thể.

Fig. 9 thể hiện kết quả của việc nhuộm hóa miễn dịch mô của hGAA-kháng thể

kháng hTfR 3N (IgG4) và hGAA trong tiểu não. Ở vùng tiểu não của khỉ được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4), quan sát thấy việc nhuộm đặc hiệu mạch máu và tế bào Purkinje (Fig. 9a). Mặt khác, ở vùng tiểu não của khỉ được dùng hGAA, không quan sát thấy việc nhuộm này (Fig. 9b). Các kết quả này chỉ ra rằng bằng cách dung hợp hGAA, mà bình thường không đi qua hàng rào máu não, với kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4), hGGA có thể được phép đi qua hàng rào máu não, và được hấp thu bởi tế bào Purkinje trong tiểu não.

[Ví dụ 29] Đánh giá hiệu quả dược lý của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở chuột nhắt: xác định nồng độ của glycogen (1)

Dựa trên chuột nhắt bất hoạt gen làm mô hình động vật trong bệnh Pompe trong đó gen α-glucosidaza (GAA) có tính axit bị phá vỡ, chuột nhắt thiếu gen GAA ở dạng đồng dạng và có gen TfR khảm ở dạng khác dạng (chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI) được điều chế bằng cách thay thế gen mã hóa vùng ngoại bào của TfR chuột nhắt bằng gen mã hóa vùng ngoại bào của gen thụ thể TfR bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 7-2. Chuột nhắt được chia thành bảy nhóm, và hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) hoặc hGAA được dùng trong tĩnh mạch cho chúng theo cách dùng và liều lượng được nêu trong bảng 19. Chuột nhắt bình thường không được dùng dược phẩm được phân loại là nhóm bình thường (nhóm thứ nhất), và chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI không được dùng dược phẩm được phân loại là nhóm bệnh (nhóm thứ hai). Mỗi nhóm gồm năm con chuột nhắt. Ngoài ra, sử dụng chuột nhắt đực và chuột nhắt cái từ 9 đến 14 tuần tuổi (lúc bắt đầu sử dụng).

Bảng 19. Lập nhóm chuột nhắt

nhóm	Chất thử	Chuột nhắt	Liều (mg/kg)	Khoảng cách sử dụng	Thời gian sử dụng
1	-	Chuột nhắt bình thường	-	-	-
2	-	Chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI	-	-	-
3	hGAA	Chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI	20	2 tuần	4 tuần
4	hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4)	Chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI	2,5		
5			5,0		
6			10		
7			20		

Ở lần sử dụng chất thử lần thứ hai và thứ ba, diphenhydramin được dùng ở liều lượng 10 mL/kg cho chuột nhắt 10 đến 20 phút trước khi dùng. Việc điều trị này nhằm ngăn sự xuất hiện phản ứng miễn dịch học như sốc phản vệ ở động vật thí nghiệm do sử dụng chất thử. 13 ngày sau lần sử dụng cuối cùng, chuột nhắt bị cắt đầu trong điều kiện gây mê bằng isofluran, và não phải và phần cổ chứa tủy sống được cắt ra nhanh chóng, và sau đó được ngâm nhanh vào nitơ lỏng để được đông lạnh nhanh. Sau khi đông lạnh, khối lượng ướt của các mô của mỗi cơ quan được xác định. Đối với tim, cơ hoành, gan, lá lách, cơ bốn đầu đùi, cơ dép, cơ thẳng của đùi, cơ duỗi dài các ngón chân và cơ sinh đôi cẳng chân (cơ xương được thu gom: chân phải), máu được loại bỏ đầy đủ bằng cách hút sạch máu, các mô được thu gom, và được rửa bằng dung dịch nước muối sinh lý, và khối lượng ướt của các mô của mỗi cơ quan được xác định. Sau khi xác định, mỗi cơ quan được gắn kín trong ống 1,5 mL, và được đông lạnh ngay lập tức bằng nitơ lỏng.

Nước để tiêm được bổ sung vào các mô của mỗi cơ quan với lượng 20 lần khối lượng ướt của mô, và mô được làm đồng nhất bằng cách sử dụng máy nghiền hạt. Mô được làm đồng nhất được chuyển vào ống ly tâm, được gia nhiệt ở 100°C trong 5 phút, và để yên trên đá. Sau đó, mô được ly tâm ở 13000 vòng/phút ở 4°C trong 5 phút, và dịch nổi được thu gom. Dịch nổi được đông lạnh và bảo quản ở nhiệt độ -70°C hoặc thấp hơn.

Nồng độ glycogen có trong dịch nổi được xác định bằng kit thử nghiệm

Glycogen (Viovision Inc.). Kết quả xác định được thể hiện trên Fig. 10 và 11. Fig. 10 thể hiện nồng độ của glycogen trong não phải, phần cổ chứa tủy sống, tim, cơ hoành, gan và lá lách (Fig. 10a đến 10f, tương ứng). Hơn nữa, Fig. 11 thể hiện nồng độ của glycogen trong cơ bốn đầu đùi, cơ dép, cơ thẳng của đùi, cơ duỗi dài các ngón chân và cơ sinh đôi cẳng chân (Fig. 11a đến 11e, tương ứng). Tuy nhiên, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg được loại trừ vì chúng chết 5 ngày sau lần sử dụng cuối cùng.

Kết quả trên Fig. 10 và 11 sẽ được bàn luận dưới đây.

Não:

Nồng độ của glycogen trong mô não của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0815 mg/g, 3,08 mg/g, 2,36 mg/g, 2,07 mg/g, 1,00 mg/g, 0,891 mg/g và 0,592 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 10(a)). Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Hơn nữa, sự giảm nồng độ glycogen nhờ hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) là phụ thuộc vào liều lượng.

Phần cổ chứa tủy sống:

Nồng độ của glycogen trong mô tủy cổ của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0459 mg/g, 3,10 mg/g, 2,68 mg/g, 2,26 mg/g, 1,77 mg/g, 1,06 mg/g và 0,795 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 10(b)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh. Hơn nữa, nhóm chuột nhắt sử dụng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô

so với nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Hơn nữa, sự giảm nồng độ glycogen nhờ hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) là phụ thuộc vào liều lượng.

Tim:

Nồng độ của glycogen trong tim của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0816 mg/g, 32,4 mg/g, 4,54 mg/g, 12,3 mg/g, 3,45 mg/g, 1,10 mg/g và 0,205 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 10(c)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh. Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen so với nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg.

Cơ hoành:

Nồng độ của glycogen trong mô cơ hoành của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0824 mg/g, 14,1 mg/g, 6,96 mg/g, 12,4 mg/g, 5,57 mg/g, 2,68 mg/g và 0,564 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 10(d)). Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh. Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 10 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen so với nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg.

Gan:

Nồng độ của glycogen trong gan của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0,

10 và 20 mg/kg là 1,16 mg/g, 22,5 mg/g, 2,65 mg/g, 8,88 mg/g, 2,95 mg/g, 3,01 mg/g và 1,46 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 10(e)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4), cũng như nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Lá lách:

Nồng độ của glycogen trong lá lách của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0295 mg/g, 3,15 mg/g, 0,182 mg/g, 0,368 mg/g, 0,165 mg/g, 0,122 mg/g và 0,0990 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 10(f)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4), cũng như nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Cơ bốn đầu đùi:

Nồng độ của glycogen trong mô cơ bốn đầu đùi của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0529 mg/g, 8,66 mg/g, 7,41 mg/g, 6,40 mg/g, 2,68 mg/g, 1,71 mg/g và 0,282 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 11(a)). Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg không thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Cơ sinh đôi cẳng chân:

Nồng độ của glycogen trong mô cơ sinh đôi cẳng chân của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N

(IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,173 mg/g, 7,68 mg/g, 5,09 mg/g, 5,23 mg/g, 2,40 mg/g, 1,58 mg/g và 0,221 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 11(b)). Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh. Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg không thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Cơ dép:

Nồng độ của glycogen trong mô cơ dép của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,116 mg/g, 12,08 mg/g, 2,233 mg/g, 7,20 mg/g, 2,74 mg/g, 1,07 mg/g và 0,378 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 11(c)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh. Hơn nữa, nhóm chuột nhắt sử dụng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg, cũng như nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô.

Cơ thẳng của đùi:

Nồng độ của glycogen trong mô cơ thẳng của đùi của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0419 mg/g, 9,68 mg/g, 8,23 mg/g, 4,13 mg/g, 2,56 mg/g, 0,895 mg/g và 0,277 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 11(d)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg không thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Cơ duỗi dài các ngón chân:

Nồng độ của glycogen trong mô cơ duỗi dài các ngón chân của nhóm đối chứng bình thường, nhóm đối chứng bị bệnh, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5, 5,0, 10 và 20 mg/kg là 0,0950 mg/g, 10,4 mg/g, 9,11 mg/g, 4,79 mg/g, 2,59 mg/g, 1,34 mg/g và 0,188 mg/g, tương ứng, tính theo khối lượng ướt (Fig. 11(e)). Tất cả nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh. Hơn nữa, nhóm chuột nhắt sử dụng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg không thể hiện sự giảm đáng kể nồng độ glycogen trong các mô so với nhóm đối chứng bị bệnh.

[Ví dụ 30] Đánh giá hiệu quả dược lý của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở chuột nhắt: đánh giá mô bệnh học (2)

Não trái, phần cổ chứa tủy sống, cơ bốn đầu đùi, cơ dép và cơ duỗi dài các ngón chân, đã được thu gom trong ví dụ 29, được ngâm trong lượng đủ của dung dịch đệm formalin trung hòa 10%. Sau khoảng 24 giờ, dung dịch đệm formalin trung hòa 10% được thay thế. 3 ngày sau khi thu gom mô, mô được ngâm trong 80% etanol, và việc chỉnh thời gian trễ 48 giờ được lập chương trình, sao cho etanol được thay thế bằng toluen nhờ dụng cụ nhúng và cố định tự động (Sakura Rotary), các mô được ngâm lần cuối trong parafin, và các mẫu thu được được đưa đi nhuộm PAS và nhuộm HE.

Kết quả nhuộm PAS sẽ được bàn luận dưới đây.

Vỏ não:

Đối với khả năng nhuộm PAS ở tế bào, tất cả nhóm đối chứng bị bệnh và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg có khả năng nhuộm vừa phải, trong khi nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều

lượng 2,5 đến 20 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm. Đối với khả năng nhuộm PAS trong mạch máu, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm.

Hồi hải mã/hồi răng và hạch nền

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS ở tế bào và mạch máu so với nhóm đối chứng bị bệnh. Ở hạch nền, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5 mg/kg và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 mg/kg cũng thể hiện sự giảm khả năng nhuộm.

Não trung gian (đồi não/vùng dưới đồi):

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5 đến 20 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Trung não-cầu não:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 đến 20 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS.

Hành tủy:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Tiểu não:

Ở lớp tế bào Purkinje/lớp viêm xương hạt, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5 đến 20 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS trong tế bào ở ngoại vi các tế bào Purkinje so với nhóm đối chứng bị bệnh. Trong chất trắng, nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 2,5 và 20 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS.

Cơ bốn đầu đùi:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 và 10 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS so với nhóm đối chứng bị bệnh, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm rõ rệt khả năng nhuộm.

Cơ dép:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 10 mg/kg thể hiện sự giảm khả năng nhuộm PAS so với nhóm đối chứng bị bệnh, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm rõ rệt khả năng nhuộm.

Tiếp theo, các kết quả nhuộm HE sẽ được bàn luận dưới đây.

Vỏ não:

Vỏ não: nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 đến 20 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm phát triển khối u tế bào so với nhóm đối chứng bị bệnh. Chất trắng đại não (thể chai, tua hải mã và mép trước não) và não thất: nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 đến 20 mg/kg thể hiện sự giảm hàm lượng không bào của chất trắng so với nhóm đối chứng bị bệnh.

Chỉ nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm phát triển khối u tế bào so với nhóm đối chứng bị bệnh trong hành tủy.

Tiểu não:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm phát triển khối u tế bào trong chất trắng.

Cơ bốn đầu đùi:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 10 mg/kg có xu hướng thể hiện sự giảm việc tạo thành không bào/kẽ hở trong

các sợi cơ so với nhóm đối chứng bị bệnh, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện sự giảm thêm nữa việc tạo thành không bào/kẽ hở trong các sợi cơ.

Cơ dép:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 đến 10 mg/kg thể hiện sự giảm việc tạo thành không bào/kẽ hở trong các sợi cơ so với nhóm đối chứng bị bệnh, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 20 mg/kg thể hiện ít giảm việc tạo thành không bào/kẽ hở trong các sợi cơ.

Cơ duỗi dài các ngón chân:

Nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm việc tạo thành không bào/kẽ hở trong các sợi cơ so với nhóm đối chứng bị bệnh, và nhóm chuột nhắt được dùng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng 10 đến 20 mg/kg thể hiện sự giảm thêm nữa việc tạo thành không bào/kẽ hở trong các sợi cơ.

Các kết quả trên về hiệu quả dược lý của hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở chuột nhắt cho thấy việc sử dụng hGAA-kháng thể kháng hTfR 3N (IgG4) ở liều lượng không nhỏ hơn 5 mg/kg hiệu quả hơn ở dạng tác nhân trị liệu cho bệnh Pompe theo quan điểm mô bệnh học so với việc sử dụng hGAA có sẵn trên thị trường ở liều lượng 20 mg/kg, và thể hiện hiệu quả cực kì rõ rệt trong hệ thần kinh trung ương và các mô cơ xương.

[Ví dụ 31] Điều chế protein dung hợp giữa Fab kháng thể kháng hTfR 3N và hGAA (Fab GS-GAA)

Đoạn ADN có trình tự nucleotit như được nêu trong SEQ ID NO: 89 và bao gồm gen mã hóa protein dung hợp giữa hGAA và chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người được tổng hợp nhân tạo, và được cài xen vào vectơ pE-neo giữa MIuI và NotI của chúng để xây dựng vectơ biểu hiện pE-neo (Fab HC-GS-GAA). Ở đây, trình tự nucleotit mã hóa peptit dẫn đóng vai trò làm tín

hiệu tiết được đưa vào phía đầu tận cùng 5' của gen mã hóa protein dung hợp. Các tế bào CHO (CHO-K1: được mua từ American Type Culture Collection) được biến nạp với pE-neo (Fab HC-GS-GAA) và pE-hygr (LC3) được xây dựng trong ví dụ 11 để thu được dòng tế bào biểu hiện protein dung hợp giữa hGAA và kháng thể kháng hTfR 3N là Fab (Fab GS-GAA). Dịch nổi nuôi cấy thu được bằng cách nuôi cấy dòng tế bào biểu hiện theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 22. Dịch nổi nuôi cấy được nạp vào cột CaptureSelect IgG-CH1 là cột ái lực CH1 (thể tích cột: khoảng 1,0 mL, Thermo Fisher Scientific Inc.), mà đã được làm cân bằng với dung dịch đệm HEPES-NaOH 20 mM (pH: 7,0) chứa 100 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột, để hấp phụ protein dung hợp vào cột ái lực CH1. Tiếp đó, cột được rửa bằng cách cung cấp dung dịch đệm HEPES-NaOH 20 mM (pH: 7,0) chứa 100 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột. Tiếp đó, protein dung hợp được hấp phụ vào cột ái lực CH1 được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin 100 mM (pH: 3,0) chứa 50 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột. Dịch rửa giải được trung hòa ngay bằng cách bổ sung dịch rửa giải vào dụng cụ chứa đã được cung cấp trước dung dịch đệm HEPES-NaOH 1M (pH: 7,5). Sản phẩm thu được được sử dụng làm sản phẩm tinh chế của Fab GS-GAA trong các thí nghiệm sau.

[Ví dụ 32] Đánh giá hiệu quả dược lý của Fab GS-GAA ở chuột nhắt

Đối với chuột nhắt (chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI) được mô tả trong ví dụ 28, Fab GS-GAA thu được trong ví dụ 31, hoặc hGAA được dùng trong tĩnh mạch theo cách dùng và liều lượng được nêu trong bảng 19-2. Chuột nhắt bình thường không được sử dụng dược phẩm được phân loại là nhóm đối chứng bình thường (nhóm thứ nhất), và chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI không được sử dụng dược phẩm được phân loại là nhóm đối chứng bệnh (nhóm thứ hai). Mỗi nhóm gồm ba hoặc bốn con chuột nhắt. Hơn nữa, sử dụng chuột nhắt đực và cái 9 đến 14 tuần tuổi (lúc bắt đầu sử dụng). Một tuần sau khi sử dụng, não phải, tim, cơ hoành, cơ bốn đầu đùi, cơ dép và cơ thẳng của đùi được thu gom bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 29, nồng độ glycogen có trong các mô của mỗi cơ quan được xác định. Các kết quả xác định được thể hiện trên Fig. 12. So với nhóm chuột nhắt được dùng hGAA, nhóm chuột nhắt

được dùng Fab GS-GAA thể hiện sự giảm rõ rệt nồng độ của glycogen trong tất cả các cơ quan có nồng độ glycogen được xác định. Nhóm chuột nhắt được dùng Fab GS-GAA thể hiện sự giảm đặc biệt rõ rệt nồng độ của glycogen trong não phải và tim. Hơn nữa, nhóm chuột nhắt được sử dụng Fab GS-GAA ở liều lượng 5,0 mg/kg thể hiện sự giảm rõ rệt nồng độ của glycogen trong não phải và tim so với nhóm chuột nhắt được dùng hGAA ở liều lượng 20 mg/kg. Các kết quả này chỉ ra rằng Fab GS-GAA có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho bệnh Pompe, đặc biệt là làm tác nhân trị liệu cho bệnh Pompe kết hợp với loạn chức năng não và/hoặc tim.

Bảng 19-2. Lập nhóm chuột nhắt

Nhóm	Chất thử	Chuột nhắt	Liều lượng (mg/kg)
1	-	Chuột nhắt bình thường	-
2	-	Chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI	-
3	hGAA	Chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI	20
4	Fab GS-GAA	Chuột nhắt GAA-KO/hTfR-KI	5,0
5			20

[Ví dụ 33] Điều chế protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Đoạn ADN được tổng hợp nhân tạo mà có trình tự nucleotit bao gồm gen mã hóa protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau của người và chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người (lưu ý: vectơ biểu hiện là kháng thể kháng hTfR chuỗi đơn được làm giống như của người khi protein dung hợp là scFab-IDUA). Các protein dung hợp này có các trình tự axit amin như được nêu trong SEQ ID NONS được nêu trong bảng 20-A đến 20-C, và được chỉ ra trong cột "ký hiệu protein dung hợp" trong bảng 20-A đến 20-C. Đoạn ADN tổng hợp được cài xen vào vectơ pE-neo giữa MIuI và NotI của chúng để xây dựng vectơ biểu hiện. Ở đây, trình tự nucleotit mã hóa peptit dẫn đóng vai trò làm tín hiệu tiết được đưa vào phía đầu tận cùng 5' của gen mã hóa protein dung hợp. Ký hiệu của các vectơ biểu hiện được nêu trong bảng 20-A đến 20-C. Các tế bào CHO (CHO-K1: được mua từ

American Type Culture Collection) được biến nạp với mỗi vectơ biểu hiện thu được và pE-hygr (LC3) được xây dựng trong ví dụ 11 để thu được dòng tế bào biểu hiện protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người. Dịch nuôi cấy thu được bằng cách nuôi cấy dòng tế bào biểu hiện theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 22.

Protein dung hợp giữa enzym lysosom và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người, mà có trong dịch nổi nuôi cấy, được tạo ra bằng phương pháp tinh chế 1 sau đây đối với protein dung hợp có Fab làm kháng thể, và bằng phương pháp tinh chế 2 sau đây đối với protein dung hợp với kháng thể bao gồm chiều dài đầy đủ của chuỗi nặng.

Phương pháp tinh chế 1: dịch nổi nuôi cấy được nạp vào cột CaptureSelect IgG-CH1 là cột ái lực CH1 (thể tích cột: khoảng 1,0 mL, Thermo Fisher Scientific Inc.), mà đã được làm cân bằng với dung dịch đệm HEPES-NaOH 20 mM (pH: 7,0) chứa 100 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột, để hấp phụ protein dung hợp vào cột ái lực CH1. Tiếp đó, cột được rửa bằng cách cung cấp dung dịch đệm HEPES-NaOH 20 mM (pH: 7,0) chứa 100 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột. Tiếp đó, protein dung hợp được hấp phụ vào cột ái lực CH1 được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin 100 mM (pH: 3,0) chứa 50 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột. Dịch rửa giải được trung hòa ngay bằng cách bổ sung dịch rửa giải vào dụng cụ chứa đã được cung cấp trước dung dịch đệm HEPES-NaOH 1M (pH: 7,5).

Phương pháp tinh chế 2: dịch nổi nuôi cấy được nạp vào cột MabSelect SuRe LX là cột ái lực protein A (thể tích cột: khoảng 1,0 mL, GE Healthcare Inc.), mà đã được làm cân bằng với dung dịch đệm HEPES-NaOH 20 mM (pH: 7,0) chứa 100 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột, để hấp phụ protein dung hợp vào protein A. Tiếp đó, cột được rửa bằng cách cung cấp dung dịch đệm HEPES-NaOH 20 mM (pH: 7,0) chứa 100 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột. Tiếp đó, protein dung hợp được hấp phụ vào protein A được rửa giải bằng dung dịch đệm glyxin 100 mM (pH: 3,0) chứa 50 mM NaCl với thể tích bằng năm lần thể tích cột.

Dịch rửa giải được trung hòa ngay bằng cách bổ sung dịch rửa giải vào dụng cụ chứa đã được cung cấp trước dung dịch đệm HEPES-NaOH 1M (pH: 7,5).

Bằng cách sử dụng sản phẩm tinh chế protein dung hợp thu được, các thí nghiệm sau được thực hiện. Hơn nữa, protein dung hợp giữa enzym lysosom và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người thu được được chỉ rõ như được nêu trong cột ngoài cùng bên phải trong bảng 20-A đến 20-C.

Bảng 20(A). Danh sách protein dung hợp giữa các các enzym lysosom khác nhau của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Ký hiệu lysosom	SEQ ID NO	Ký hiệu của protein dung hợp	Ký hiệu của vectơ biểu hiện	Vectơ biểu hiện chuỗi nhẹ	Ký hiệu của protein dung hợp enzym lysosom-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người
hGAA	89	Fab HC-GS3-GAA	pE-neo (Fab HC-GS3-GAA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GAA
hIDUA	90	IgG4 HC-IDUA	pE-neo (IgG4 HC-IDUA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 IDUA
	91	IgG4 HC-GS8-IDUA	pE-neo (IgG4 HC-GS8-IDUA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS8-IDUA
	92	IgG4 HC-GS20-IDUA	pE-neo (IgG4 HC-GS20-IDUA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-IDUA
	93	Fab HC-GS3-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS3-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-IDUA
	94	Fab HC-GS5-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS5-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-IDUA
	95	Fab HC-GS10-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS10-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-IDUA
	96	Fab HC-GS20-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS20-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-IDUA
	97	Fab HC-IDUA nối tiếp	pE-neo (Fab HC-IDUA nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab IDUA nối tiếp
	99	scFab-IDUA	pE-neo (scFab-IDUA)	-	scFab-IDUA
hPPT-1	100	IgG4 HC-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 PPT1
	101	IgG4 HC-GS5-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-GS5-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-PPT1
	102	IgG4 HC-GS10-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-GS10-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-PPT1
	103	IgG4 HC-GS20-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-GS20-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-PPT1
	104	Fab HC-GS3-PPT1	pE-neo (Fab HC-GS3-PPT1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-PPT1
	105	Fab HC-PPT1 nối tiếp	pE-neo (Fab HC-PPT1 nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab PPT1 nối tiếp
hASM	106	IgG4 HC-ASM	pE-neo (IgG4 HC-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 ASM
	107	IgG4 HC-GS5-ASM	pE-neo (IgG4 HC-GS5-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-ASM
	108	IgG4 HC-GS10-ASM	pE-neo (IgG4 HC-GS10-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-ASM
	109	IgG4 HC-GS20-ASM	pE-neo (IgG4 HC-GS20-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-ASM
	110	Fab HC-GS3-ASM	pE-neo (Fab HC-GS3-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-ASM
	111	Fab HC-GS5-ASM	pE-neo (Fab HC-GS5-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-ASM
	112	Fab	pE-neo (Fab	pE-hygr	Fab GS10-ASM

		HC-GS10-ASM	HC-GS10-ASM)	(LC3)	
	113	Fab HC-GS20-ASM	pE-neo (Fab HC-GS20-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-ASM
	114	Fab HC-ASM nối tiếp	pE-neo (Fab HC-ASM nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab ASM nối tiếp
hARSA	115	IgG4 HC-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 ARSA
	116	IgG4 HC-GS5-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-GS5-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-ARSA
	117	IgG4 HC-GS10-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-GS10-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-ARSA
	118	IgG4 HC-GS20-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-GS20-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-ARSA
	119	Fab HC-GS3-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS3-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-ARSA
	120	Fab HC-GS5-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS5-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-ARSA
	121	Fab HC-GS10-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS10-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-ARSA
	122	Fab HC-GS20-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS20-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-ARSA
	123	Fab HC-ARSA nối tiếp	pE-neo (Fab HC-ARSA nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab ARSA nối tiếp

Bảng 20(B). Danh sách protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Ký hiệu lysosom	SEQ ID NO	Ký hiệu của protein dung hợp	Ký hiệu của vectơ biểu hiện	Vectơ biểu hiện chuỗi nhẹ	Ký hiệu của protein dung hợp enzym lysosom-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người
hSGSH	124	IgG4 HC-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 SGSH
	125	IgG4 HC-GS5-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-GS5-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-SGSH
	126	IgG4 HC-GS10-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-GS10-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-SGSH
	127	IgG4 HC-GS20-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-GS20-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-SGSH
	128	Fab HC-GS3-SGSH	pE-neo (Fab HC-GS3-SGSH)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-SGSH
	129	Fab HC-SGSH nối tiếp	pE-neo (Fab HC-SGSH nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab SGSH nối tiếp
hGBA	130	IgG4 HC-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GBA
	131	IgG4 HC-GS5-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GS5-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-GBA
	132	IgG4 HC-GS10-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GS10-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-GBA
	133	IgG4 HC-GS20-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GS20-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-GBA
	134	Fab HC-GS3-GBA	pE-neo (Fab HC-GS3-GBA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GBA
	135	Fab HC-GBA nối tiếp	pE-neo (Fab HC-GBA nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab GBA nối tiếp
hTPP-1	136	IgG4 HC-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 TPP1
	137	IgG4 HC-GS5-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-GS5-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-TPP1
	138	IgG4 HC-GS10-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-GS10-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-TPP1
	139	IgG4 HC-GS20-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-GS20-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-TPP1
	140	Fab HC-GS3-TPP1	pE-neo (Fab HC-GS3-TPP1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-TPP1
	141	Fab HC-TPP1 nối tiếp	pE-neo (Fab HC-TPP1 nối tiếp)	pE-hygr (LC3)	Fab TPP1 nối tiếp
hNAGLU	142	IgG4 HC-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 NAGLU
	143	IgG4 HC-GS5-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-GS5-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-NAGLU
	144	IgG4 HC-GS10-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-GS10-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-NAGLU
	145	IgG4 HC-GS20-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-GS20-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-NAGLU

	146	Fab HC-GS3-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS3-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-NAGLU
	147	Fab HC-GS5-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS5-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-NAGLU
	148	Fab HC-GS10-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS10-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-NAGLU
	149	Fab HC-GS20-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS20-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-NAGLU
hGUSB	150	IgG4 HC-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GUSB
	151	IgG4 HC-GS5-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GS5-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-GUSB
	152	IgG4 HC-GS10-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GS10-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-GUSB
	153	IgG4 HC-GS20-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GS20-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-GUSB
	154	Fab HC-GS3-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS3-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GUSB
	155	Fab HC-GS5-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS5-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-GUSB
	156	Fab HC-GS10-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS10-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-GUSB
	157	Fab HC-GS20-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS20-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-GUSB

Bảng 20(C). Danh sách protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người

Ký hiệu lysosom	SEQ ID NO	Ký hiệu của protein dung hợp	Ký hiệu của vectơ biểu hiện	Vectơ biểu hiện chuỗi nhẹ	Ký hiệu của protein dung hợp enzym lysosom-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người
hGALC	158	IgG4 HC-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GALC
	159	IgG4 HC-GS5-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GS5-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-GALC
	160	IgG4 HC-GS10-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GS10-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-GALC
	161	IgG4 HC-GS20-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GS20-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-GALC
	162	Fab HC-GS3-GALC	pE-neo (Fab HC-GS3-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GALC
	163	Fab HC-GS5-GALC	pE-neo (Fab HC-GS5-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-GALC
	164	Fab HC-GS10-GALC	pE-neo (Fab HC-GS10-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-GALC
	165	Fab HC-GS20-GALC	pE-neo (Fab HC-GS20-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-GALC
hAC	166	IgG4 HC-AC	pE-neo (IgG4 HC-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 AC
	167	IgG4 HC-GS5-AC	pE-neo (IgG4 HC-GS5-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-AC
	168	IgG4 HC-GS10-AC	pE-neo (IgG4 HC-GS10-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-AC
	169	IgG4 HC-GS20-AC	pE-neo (IgG4 HC-GS20-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-AC
	170	Fab HC-GS3-AC	pE-neo (Fab HC-GS3-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-AC
	171	Fab HC-GS5-AC	pE-neo (Fab HC-GS5-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-AC
	172	Fab HC-GS10-AC	pE-neo (Fab HC-GS10-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-AC
	173	Fab HC-GS20-AC	pE-neo (Fab HC-GS20-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-AC
hFUCA1	174	IgG4 HC-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 FUCA1
	175	IgG4 HC-GS5-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-GS5-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-FUCA1
	176	IgG4 HC-GS10-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-GS10-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-FUCA1
	177	IgG4 HC-GS20-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-GS20-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-FUCA1
	178	Fab HC-GS3-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS3-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-FUCA1
	179	Fab HC-GS5-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS5-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-FUCA1

	180	Fab HC-GS10-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS10-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-FUCA1
	181	Fab HC-GS20-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS20-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-FUCA1
hLAMAN	182	IgG4 HC-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 LAMAN
	183	IgG4 HC-GS5-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-GS5-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-LAMAN
	184	IgG4 HC-GS10-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-GS10-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-LAMAN
	185	IgG4 HC-GS20-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-GS20-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-LAMAN
	186	Fab HC-GS3-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS3-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-LAMAN
	187	Fab HC-GS5-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS5-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-LAMAN
	188	Fab HC-GS10-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS10-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-LAMAN
	189	Fab HC-GS20-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS20-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-LAMAN

[Ví dụ 34] Xác định ái lực của protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người và TfR khỉ, và hoạt tính enzym của protein dung hợp

Ái lực đối với TfR người và TfR khỉ được xác định bằng phương pháp nêu trong ví dụ 7. Hoạt tính của enzym lysosom người được xác định bằng phương pháp được mô tả dưới đây. Tuy nhiên, hoạt tính enzym của hAC và hLAMAN không được xác định.

Xác định hoạt tính của hIDUA

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hIDUA được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm xitrat 50 mM (pH: 3,5) chứa 0,1% BSA, và 20 μL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-Metylumbelliferyl α-L-Iduronide (glycosynth Inc.) được pha loãng đến 1 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 60 μL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn

đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 200 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính enzym được xác định theo hoạt tính đặc hiệu trên một đơn vị khối lượng protein (mg) với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C. Đối với protein dung hợp sau đây, hoạt tính đặc hiệu cũng được xác định.

Xác định hoạt tính của hPPT-1:

β-Glucosidaza (Oriental Yeast Co., Ltd.) được pha loãng đến 0,25 mg/mL bằng dung dịch đệm 0,4 M Na_2HPO_4/0,2 M xitrat (pH: 4,0) chứa 0,2% BSA và 0,00625% Triton X-100, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). Tiếp đó, protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hPPT-1 được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-Metylumbelliferyl 6-Thio-palmitat-β-D-glucopyranoside (Santa Cruz Biotechnology Inc.) được pha loãng đến 0,25 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hASM:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hASM được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm axetat 250 mM (pH: 5,0) chứa 0,1 mM kẽm axetat, 0,25 mg/mL BSA và 0,15% Tween 20, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm

cơ chất, 6-Hexadecanoylamino-4-metylumbelliferyl phosphorylcholin (Carbosynth Inc.) được pha loãng đến 1 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 200 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính enzym được xác định theo hoạt tính đặc hiệu trên một đơn vị khối lượng protein (mg) với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hARSA:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hARSA được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm axetat 50 mM (pH: 5,0) chứa 0,5% BSA và 1,0% Triton-X 100, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, muối kali 4-metylumbelliferyl sulfat (Sigma Inc.) được pha loãng đến 5 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 100 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hSGSH:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hSGSH được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm axetat 50 mM (pH: 5,0) chứa 0,2% BSA, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-metylumbelliferyl 2-deoxy-2-sulfamino-α-D-glucopyranoside (Carbosynth Inc.) được pha loãng đến 5

mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 2 giờ. Sau khi phản ứng, 0,5 mg/mL α-Glucosidaza (Oriental Yeast Co., Ltd.) được pha loãng bằng dung dịch đệm nêu trên, 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ, và hỗn hợp này được cho phản ứng ở 37°C trong 17 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hGBA:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hGBA được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm phosphat 100 mM (pH: 6,0) chứa 0,1% BSA, 0,15% Triton-X 100 và 0,125% natri taurocholat, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-metylumbelliferyl β-D-glucopyranoside (Sigma Inc.) được pha loãng đến 3,5 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 70 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hTPP-1:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hTPP-1 được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm natri format 50 mM (pH: 3,5) chứa 150 mM NaCl và 0,1% Triton-X 100, và dịch pha loãng thu được được ủ sơ bộ ở 37°C trong 1 giờ. 7-Amino-4-metylcumarin (AMC) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn, và được xử lý theo cách tương tự. Sau 1 giờ, 20 µL dịch pha loãng được

bổ sung vào mỗi lỗ của FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). Tiếp đó, làm cơ chất, Ala-Ala-Phe-7-amido-4-metylcumarin (Sigma Inc.) được pha loãng đến 25 mM bằng dung dịch đệm axetat 100 mM (pH: 4,0) chứa 150 mM NaCl và 0,1% Triton-X 100, và 40 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL monocloaxetat 100 mM/NaOH 130 mM/ dung dịch đệm axetat 100 mM (pH: 4,3) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là AMC µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hGAA:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hGAA được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng PBS (-) (pH: 7,2) chứa 0,5% BSA, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-metylumbelliferyl a-D-glucopyranoside (Sigma Inc.) được pha loãng đến 2,2 mM bằng dung dịch đệm axetat 200 mM (pH: 4,3), và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 200 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hNAGLU:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hNAGLU được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm axetat 50 mM (pH: 4,3) chứa 0,1% BSA, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-metylumbelliferyl N-axetyl-α-D-glucosaminide

(Calbiochem) được pha loãng đến 1 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hGUSB:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của hGUSB được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm axetat 25 mM (pH: 4,5) chứa 50 mM NaCl, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-metylumbelliferyl-β-D-glucuronide hydrat (Sigma Inc.) được pha loãng đến 2 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hGALC:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của GALC được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm axetat 50 mM (pH: 4,5) chứa 125 mM NaCl và 0,5% Triton X-100, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-metylumbelliferyl-β-D-galactopyranoside (Sigma Inc.) được pha loãng đến 1 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở

37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Xác định hoạt tính của hFUCA1:

Protein dung hợp của kháng thể kháng TfR tinh khiết của FUCA1 được pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm xitrat 100 mM (pH: 5,5) chứa 0,2% BSAI, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa FluoroNunc Plate F96 (Nunc Inc.). 4-Metylumbelliferon (4MU) (Sigma Inc.) được sử dụng làm chất chuẩn. Tiếp đó, làm cơ chất, 4-MU-α-L-fucopyranoside (Sigma Inc.) được pha loãng đến 2 mM bằng dung dịch đệm nêu trên, và 20 µL dịch pha loãng thu được được bổ sung vào mỗi lỗ. Hỗn hợp này được khuấy bằng thiết bị trộn đĩa, và sau đó cho phản ứng ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng, 150 µL dung dịch đệm Glyxin/NaOH 0,05 M (pH: 10,6) được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng, và việc xác định được tiến hành ở bước sóng kích thích là 365 nm và bước sóng phát hiện là 460 nm nhờ bộ đọc đĩa. Hoạt tính của enzym được xác định với một đơn vị được xác định là 4 MU µmol/phút ở 37°C.

Bảng 21 thể hiện việc xác định ái lực của protein dung hợp giữa các enzym lysosom khác nhau của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người và TfR khỉ, và hoạt tính enzym của protein dung hợp. Ái lực và hoạt tính enzym chỉ được xác định đối với một số protein dung hợp giữa enzym lysosom và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người mà thu được trong ví dụ 33. Cụ thể, ái lực đối với TfR người và TfR khỉ được xác định đối với 24 loại protein dung hợp, và hoạt tính enzym được xác định đối với 20 loại protein dung hợp.

Protein dung hợp có hoạt tính enzym đã được xác định mỗi loại có hoạt tính enzym ở dạng enzym lysosom. Hơn nữa, protein dung hợp có ái lực đối với TfR người đã được xác định có ái lực cao đối với TfR người, ngay cả những protein dung hợp có ái lực thấp nhất thể hiện giá trị K_D là $2,09 \times 10^{-10}$, và 19 loại protein dung hợp

thể hiện giá trị K_D nhỏ hơn $1,00 \times 10^{-12}$. Hơn nữa, protein dung hợp có ái lực đối với TfR khỉ đã được xác định mỗi loại có ái lực cao đối với TfR khỉ, ngay cả những loại có ái lực thấp nhất thể hiện giá trị K_D là $3,05 \times 10^{-8}$, và 12 loại protein dung hợp thể hiện giá trị K_D nhỏ hơn $1,00 \times 10^{-12}$.

Kháng thể kháng hTfR được sử dụng ở đây là loại kháng thể có chuỗi nặng là chuỗi nặng (IgG) có trình tự axit amin vùng biến đổi như được nêu trong SEQ ID NO: 65, hoặc chuỗi nặng Fab, và chuỗi nhẹ của nó có trình tự axit amin vùng biến đổi như được nêu trong SEQ ID NO: 18. Các kết quả này chỉ ra rằng bằng cách làm cho enzym lysosom thành dạng protein dung hợp giữa enzym lysosom và kháng thể bao gồm các trình tự axit amin ở dạng vùng biến đổi, enzym lysosom có thể được cho phép đi qua BBB thông qua TfR người và thể hiện hoạt tính enzym ở não.

Bảng 21. Ái lực của protein dung hợp giữa các enzym lysosom của người và kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người đối với TfR người và TfR khỉ, và hoạt tính enzym của protein dung hợp

Ký hiệu của protein dung hợp enzym lysosom-kháng thể kháng hTfR được làm giống như của người	Hoạt tính enzym đặc hiệu (đơn vị/mg)	Ái lực đối với TfR người và TfR khỉ			
		Loại	kon (1/Ms)	koff (1/s)	K_D (M)
Fab-GS3-GAA	4,81	TfR người	$5,95\times10^{5}$	$3,39\times10^{-4}$	$2,09\times10^{-10}$
		TfR khỉ	$4,73\times10^{5}$	$1,45\times10^{-2}$	$3,05\times10^{-5}$
IgG4-IDUA	1,55	TfR người	$9,80\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$5,61\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS20-IDUA	1,37	TfR người	$9,24\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$4,81\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-IDUA	1,7	TfR người	$2,93\times10^{5}$	$5,28\times10^{-5}$	$1,08\times10^{-11}$
		TfR khỉ	$2,21\times10^{5}$	$2,92\times10^{-4}$	$1,32\times10^{-2}$
IgG4-PPT1	9,4	TfR người	$7,37\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$3,07\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-PPT1	9,1	TfR người	$4,17\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$9,53\times10^{4}$	$9,13\times10^{-4}$	$1,32\times10^{-2}$
Fab-GS3-ASM	0,105	TfR người	$5,26\times10^{5}$	$3,63\times10^{-5}$	$6,89\times10^{-11}$
		TfR khỉ	$2,74\times10^{5}$	$5,49\times10^{-4}$	$2,00\times10^{-2}$
IgG4-GS10-ARSA	0,72	TfR người	$4,60\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$1,69\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-ARSA	0,55	TfR người	$6,70\times10^{5}$	$4,02\times10^{-5}$	$6,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$2,58\times10^{5}$	$2,81\times10^{-4}$	$1,09\times10^{-2}$
Fab-GS3-SGSH	0,068	TfR người	$7,21\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$3,88\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS10-GBA	7,0	TfR người	$9,57\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$4,49\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-GBA	9,2	TfR người	$6,23\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$2,99\times10^{5}$	$1,42\times10^{-5}$	$4,75\times10^{-2}$
IgG4-TPP1	0,26	TfR người	$7,58\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$3,41\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS20-TPP1	0,21	TfR người	$6,82\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$3,02\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-NAGLU	Không xác định	TfR người	$2,91\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$1,54\times10^{5}$	$4,02\times10^{-4}$	$2,62\times10^{-2}$
Fab-GS3-GUSB	8,49	TfR người	$4,49\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$2,50\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS10-GALC	0,35	TfR người	$3,14\times10^{4}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$2,80\times10^{4}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-GALC	1,1	TfR người	$2,24\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$1,11\times10^{5}$	$1,54\times10^{-4}$	$1,40\times10^{-2}$
IgG4-GS10-AC	Không xác định	TfR người	$5,76\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$3,01\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-AC	Không xác định	TfR người	$5,01\times10^{5}$	$1,05\times10^{-4}$	$2,09\times10^{-10}$
		TfR khỉ	$2,77\times10^{5}$	$3,27\times10^{-5}$	$1,18\times10^{-5}$
IgG4-GS10-FUCA1	24,2	TfR người	$4,66\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$2,46\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-FUCA1	27,6	TfR người	$2,82\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

		TfR khỉ	$1,51\times10^{5}$	$4,88\times10^{-5}$	$3,23\times10^{-10}$
Fab-GS3-LAMAN	Không xác định	TfR người	$7,29\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR khỉ	$3,57\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Kháng thể kháng hTfR theo sáng chế, khi được dung hợp với protein có hoạt tính sinh lý, các hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự cần quan tâm, có thể làm cho chúng có khả năng đi qua hàng rào máu não, và, do đó, rất hữu ích trong việc cung cấp phương thức để phân phối protein có hoạt tính sinh lý vào não, các hợp chất có khối lượng phân tử thấp và các hợp chất tương tự mà cần thiết để hoạt động trong hệ thần kinh trung ương.

Danh sách ký hiệu tham chiếu

1 Mạch máu

2 Nhu mô não

3 Tế bào dạng thần kinh

4 Tế bào Purkinje

Văn bản không chứa danh mục trình tự

SEQ ID NO: 3: Trình tự axit amin của trình tự liên kết làm ví dụ 1

SEQ ID NO: 4: Trình tự axit amin của trình tự liên kết làm ví dụ 2

SEQ ID NO: 5: Trình tự axit amin của trình tự liên kết làm ví dụ 3

SEQ ID NO: 6: Trình tự axit amin 1 của CDR1 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 7: Trình tự axit amin 2 của CDR1 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 8: Trình tự axit amin 1 của CDR2 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 9: Trình tự axit amin 2 của CDR2 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 10: Trình tự axit amin của CDR3 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 11: Trình tự axit amin 1 của CDR1 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 12: Trình tự axit amin 2 của CDR1 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 13: Trình tự axit amin 1 của CDR2 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 14: Trình tự axit amin 2 của CDR2 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 15: Trình tự axit amin 1 của CDR3 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 16: Trình tự axit amin 2 của CDR3 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 17: Trình tự axit amin 1 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 18: Trình tự axit amin 2 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 19: Trình tự axit amin 3 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 20: Trình tự axit amin 4 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 21: Trình tự axit amin 5 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 22: Trình tự axit amin 6 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 23: Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi

SEQ ID NO: 24: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 25: Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 4 ở dạng vùng biến đổi

SEQ ID NO: 26: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 4 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 27: Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 5 ở dạng vùng biến đổi

SEQ ID NO: 28: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 5 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 29: Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 6 ở dạng vùng biến đổi

SEQ ID NO: 30: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 6 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 31: Trình tự axit amin 1 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 32: Trình tự axit amin 2 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 33: Trình tự axit amin 3 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 34: Trình tự axit amin 4 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 35: Trình tự axit amin 5 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 36: Trình tự axit amin 6 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 37: Trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi

SEQ ID NO: 38: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 39: Trình tự axit amin của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi

SEQ ID NO: 40: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 41: Đoạn mồi hTfR5', trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 42: Đoạn mồi hTfR3', trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 43: Đoạn mồi Hyg-Sfi5', trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 44: Đoạn mồi Hyg-BstX3', trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 45: Trình tự nucleotit của ADN trong đó gen kháng neomycin được chặn hai bên sườn bằng trình tự loxP được đặt ở phía đầu 3' của cADN của cADN mã hóa hTfR khảm, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 46: Trình tự nhánh 5' của vectơ hướng đích, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 47: Trình tự nhánh 3' của vectơ hướng đích, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 48: Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 49: Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể chuột nhắt kháng hTfR số 3

SEQ ID NO: 51: Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 (được làm giống như của người 2) và hI2S, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 52: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 (được làm giống như của người 2) và hI2S, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 53: Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của

kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hI2S

SEQ ID NO: 54: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hI2S, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 57: Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGAA

SEQ ID NO: 58: Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGAA

SEQ ID NO: 59: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGAA, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 60: Trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người chuỗi đơn

SEQ ID NO: 61: Trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 62: Trình tự axit amin 1 của CDR1 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 63: Trình tự axit amin 2 của CDR1 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 64: Trình tự axit amin của vùng khung 3 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 65: Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 66: Trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 67: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 68: Trình tự axit amin của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 69: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 70: Một ví dụ về trình tự axit amin của vùng IgG Fc người

SEQ ID NO: 71: Trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab được bổ sung vùng IgG Fc người của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người

SEQ ID NO: 72: Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab được bổ sung vùng IgG Fc người của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người, trình tự tổng hợp

SEQ ID NO: 73: Trình tự axit amin của vùng khung 3 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

SEQ ID NO: 74: Trình tự axit amin của miền gắn kết albumin

SEQ ID NO: 75: Trình tự axit amin 1 của IDUA người

SEQ ID NO: 76: Trình tự axit amin 2 của IDUA người

SEQ ID NO: 77: Trình tự axit amin của PPT-1 người

SEQ ID NO: 78: Trình tự axit amin của ASM người

SEQ ID NO: 79: Trình tự axit amin của ARSA người

SEQ ID NO: 80: Trình tự axit amin của SGSH người

SEQ ID NO: 81: Trình tự axit amin của GBA người

SEQ ID NO: 82: Trình tự axit amin của TPP-1 người

SEQ ID NO: 83: Trình tự axit amin của NAGLU người

SEQ ID NO: 84: Trình tự axit amin của GUSB người

SEQ ID NO: 85: Trình tự axit amin của GALC người

SEQ ID NO: 86: Trình tự axit amin của AC người

SEQ ID NO: 87: Trình tự axit amin của FUCA1 người

SEQ ID NO: 88: Trình tự axit amin của LAMAN người

SEQ ID NO: 89: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGAA, Fab HC-GS3-GAA

SEQ ID NO: 90: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, IgG4 HC-IDUA

SEQ ID NO: 91: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, IgG4 HC-GS8-IDUA

SEQ ID NO: 92: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, IgG4 HC-GS20-IDUA

SEQ ID NO: 93: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS3-IDUA

SEQ ID NO: 94: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS5-IDUA

SEQ ID NO: 95: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS10-IDUA

SEQ ID NO: 96: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS20-IDUA

SEQ ID NO: 97: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-IDUA nối tiếp

SEQ ID NO: 98: Trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR số 3N(2) được làm giống như của người chuỗi đơn

SEQ ID NO: 99: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người chuỗi đơn và IDUA, scFab-IDUA

SEQ ID NO: 100: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng

(IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, IgG4 HC-PPT1

SEQ ID NO: 101: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, IgG4 HC-GS5-PPT1

SEQ ID NO: 102: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, IgG4 HC-GS10-PPT1

SEQ ID NO: 103: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, IgG4 HC-GS20-PPT1

SEQ ID NO: 104: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, Fab HC-GS3-PPT1

SEQ ID NO: 105: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, Fab HC-PPT1 nối tiếp

SEQ ID NO: 106: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, IgG4 HC-ASM

SEQ ID NO: 107: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, IgG4 HC-GS5-ASM

SEQ ID NO: 108: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, IgG4 HC-GS10-ASM

SEQ ID NO: 109: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, IgG4 HC-GS20-ASM

SEQ ID NO: 110: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS3-ASM

SEQ ID NO: 111: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS5-ASM

SEQ ID NO: 112: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS10-ASM

SEQ ID NO: 113: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS20-ASM

SEQ ID NO: 114: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-ASM nối tiếp

SEQ ID NO: 115: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, IgG4 HC-ARSA

SEQ ID NO: 116: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, IgG4 HC-GS5-ARSA

SEQ ID NO: 117: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, IgG4 HC-GS10-ARSA

SEQ ID NO: 118: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, IgG4 HC-GS20-ARSA

SEQ ID NO: 119: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab

HC-GS3-ARSA

SEQ ID NO: 120: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS5-ARSA

SEQ ID NO: 121: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS10-ARSA

SEQ ID NO: 122: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS20-ARSA

SEQ ID NO: 123: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-ARSA nối tiếp

SEQ ID NO: 124: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, IgG4 HC-SGSH

SEQ ID NO: 125: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, IgG4 HC-GS5-SGSH

SEQ ID NO: 126: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, IgG4 HC-GS10-SGSH

SEQ ID NO: 127: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, IgG4 HC-GS20-SGSH

SEQ ID NO: 128: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, Fab HC-GS3-SGSH

SEQ ID NO: 129: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab

của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, Fab HC-SGSH nối tiếp

SEQ ID NO: 130: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, IgG4 HC-GBA

SEQ ID NO: 131: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, IgG4 HC-GS5-GBA

SEQ ID NO: 132: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, IgG4 HC-GS10-GBA

SEQ ID NO: 133: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, IgG4 HC-GS20-GBA

SEQ ID NO: 134: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, Fab HC-GS3-GBA

SEQ ID NO: 135: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, Fab HC-GBA nối tiếp

SEQ ID NO: 136: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, IgG4 HC-TPP1

SEQ ID NO: 137: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, IgG4 HC-GS5-TPP1

SEQ ID NO: 138: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, IgG4 HC-GS10-TPP1

SEQ ID NO: 139: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, IgG4 HC-GS20-TPP1

SEQ ID NO: 140: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, Fab HC-GS3-TPP1

SEQ ID NO: 141: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, Fab HC-TPP1 nối tiếp

SEQ ID NO: 142: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, IgG4 HC-NAGLU

SEQ ID NO: 143: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, IgG4 HC-GS5-NAGLU

SEQ ID NO: 144: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, IgG4 HC-GS10-NAGLU

SEQ ID NO: 145: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, IgG4 HC-GS20-NAGLU

SEQ ID NO: 146: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS3-NAGLU

SEQ ID NO: 147: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS5-NAGLU

SEQ ID NO: 148: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab

HC-GS10-NAGLU

SEQ ID NO: 149: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS20-NAGLU

SEQ ID NO: 150: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, IgG4 HC-GUSB

SEQ ID NO: 151: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, IgG4 HC-GS5-GUSB

SEQ ID NO: 152: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, IgG4 HC-GS10-GUSB

SEQ ID NO: 153: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, IgG4 HC-GS20-GUSB

SEQ ID NO: 154: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS3-GUSB

SEQ ID NO: 155: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS5-GUSB

SEQ ID NO: 156: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS10-GUSB

SEQ ID NO: 157: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS20-GUSB

SEQ ID NO: 158: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng

(IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, IgG4 HC-GALC

SEQ ID NO: 159: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, IgG4 HC-GS5-GALC

SEQ ID NO: 160: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, IgG4 HC-GS10-GALC

SEQ ID NO: 161: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, IgG4 HC-GS20-GALC

SEQ ID NO: 162: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS3-GALC

SEQ ID NO: 163: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS5-GALC

SEQ ID NO: 164: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS10-GALC

SEQ ID NO: 165: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS20-GALC

SEQ ID NO: 166: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, IgG4 HC-AC

SEQ ID NO: 167: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, IgG4 HC-GS5-AC

SEQ ID NO: 168: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, IgG4 HC-GS10-AC

SEQ ID NO: 169: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, IgG4 HC-GS20-AC

SEQ ID NO: 170: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS3-AC

SEQ ID NO: 171: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS5-AC

SEQ ID NO: 172: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS10-AC

SEQ ID NO: 173: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS20-AC

SEQ ID NO: 174: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, IgG4 HC-FUCA1

SEQ ID NO: 175: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, IgG4 HC-GS5-FUCA1

SEQ ID NO: 176: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, IgG4 HC-GS10-FUCA1

SEQ ID NO: 177: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1,

IgG4 HC-GS20-FUCA1

SEQ ID NO: 178: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS3-FUCA1

SEQ ID NO: 179: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS5-FUCA1

SEQ ID NO: 180: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS10-FUCA1

SEQ ID NO: 181: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS20-FUCA1

SEQ ID NO: 182: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, IgG4 HC-LAMAN

SEQ ID NO: 183: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, IgG4 HC-GS5-LAMAN

SEQ ID NO: 184: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, IgG4 HC-GS10-LAMAN

SEQ ID NO: 185: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, IgG4 HC-GS20-LAMAN

SEQ ID NO: 186: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS3-LAMAN

SEQ ID NO: 187: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab

của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS5-LAMAN

SEQ ID NO: 188: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS10-LAMAN

SEQ ID NO: 189: Trình tự axit amin của protein dung hợp giữa chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS20-LAMAN

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể kháng thụ thể transferrin người, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể bao gồm

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 hoặc SEQ ID NO: 63,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 15 hoặc SEQ ID NO: 16,

và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể bao gồm

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10,

trong đó vùng khung 3 của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64.

2. Kháng thể theo điểm 1, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65.

3. Kháng thể theo điểm 2, trong đó chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 hoặc SEQ ID NO: 68.

4. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng về trình tự không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 22, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

5. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng về trình tự không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 22, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

6. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 22 bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

7. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 22 bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

8. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng về trình tự không nhỏ hơn 80% với trình tự axit amin của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 29, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

9. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin có mức tương đồng về trình tự không nhỏ hơn 90% với trình tự axit amin của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 29, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

10. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 29 bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 5 axit amin, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

11. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể bao gồm trình tự axit amin được cải biến từ trình tự axit amin của chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27 hoặc SEQ ID NO: 29 bằng cách thay thế, xóa bỏ hoặc bổ sung 1 đến 3 axit amin, và trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể,

(a) CDR1 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6,

(b) CDR2 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8, và

(c) CDR3 bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10.

12. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó kháng thể có ái lực với cả vùng ngoại bào của thụ thể transferrin người và vùng ngoại bào của thụ thể transferrin khỉ.

13. Kháng thể theo điểm 12, trong đó hằng số phân ly của phức hợp của nó với vùng ngoại bào của thụ thể transferrin người không lớn hơn 1×10^{-10} M, và hằng số phân ly của phức hợp của nó với vùng ngoại bào của thụ thể transferrin khỉ không lớn hơn 1×10^{-9} M.

14. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó kháng thể này là kháng thể Fab, kháng thể $F(ab')_2$, hoặc kháng thể F(ab').

15. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó kháng thể là kháng thể chuỗi đơn được chọn từ nhóm gồm scFab, scF(ab'), $scF(ab')_2$ và scFv.

16 Kháng thể theo điểm 15, trong đó chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của nó được liên kết bằng trình tự liên kết.

17. Kháng thể theo điểm 16, trong đó chuỗi nặng được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C của nó.

18. Kháng thể theo điểm 15, trong đó chuỗi nhẹ được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C của nó.

19. Kháng thể theo điểm 16, trong đó trình tự liên kết gồm 2 đến 50 gốc axit amin.

20. Kháng thể theo điểm 19, trong đó trình tự liên kết được chọn từ nhóm gồm trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Gly, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, và SEQ ID NO: 5, trình tự axit amin gồm ba trình tự axit amin được liên kết nối tiếp mỗi trình tự như được nêu trong SEQ ID NO: 3, và trình tự axit amin gồm 2 đến 10 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

21. Protein dung hợp chứa kháng thể kháng thụ thể transferrin người và protein (A) khác,

trong đó kháng thể kháng thụ thể transferrin người là kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, và

protein (A) được liên kết với chuỗi nhẹ của kháng thể ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của chuỗi nhẹ.

22. Protein dung hợp theo điểm 21, trong đó protein (A) được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của chuỗi nhẹ.

23. Protein dung hợp theo điểm 21, trong đó protein (A) được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nhẹ ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của chuỗi nhẹ.

24. Protein dung hợp theo điểm 23, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm 1 đến 50 gốc axit amin.

25. Protein dung hợp theo điểm 24, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 2 đến 10 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự

axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

26. Protein dung hợp chứa kháng thể kháng thụ thể transferrin người và protein (A) khác,

trong đó kháng thể kháng thụ thể transferrin người là kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, và

protein (A) được liên kết với chuỗi nặng của kháng thể ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của chuỗi nặng.

27. Protein dung hợp theo điểm 26, trong đó protein (A) được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của chuỗi nặng.

28. Protein dung hợp theo điểm 26, trong đó protein (A) được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng ở phía đầu tận cùng C hoặc đầu tận cùng N của chuỗi nặng.

29. Protein dung hợp theo điểm 28, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm 1 đến 50 gốc axit amin.

30. Protein dung hợp theo điểm 29, trong đó trình tự liên kết là peptit gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm glyxin đơn lẻ, serin đơn lẻ, trình tự axit amin Gly-Ser, trình tự axit amin Gly-Gly-Ser, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 4, trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 5, và trình tự axit amin gồm 2 đến 10 trình tự axit amin bất kỳ trong số các trình tự axit amin nêu trên được liên kết nối tiếp.

31. Protein dung hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 30, trong đó protein (A) là protein có nguồn gốc từ người.

32. Protein dung hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 31, trong đó protein (A) được chọn từ nhóm gồm yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor-NGF), enzym lysosom, yếu tố dinh dưỡng thần kinh ở thể mi (ciliary neurotrophic factor-CNTF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh bắt nguồn từ dòng tế bào thần kinh đệm (glial cell line-derived neurotrophic factor-GDNF), neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, neurotrophin-6, neuregulin-1, erythropoietin, darbepoetin, activin, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (basic fibroblast growth factor-bFGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (fibroblast growth factor 2-FGF2), yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor-EGF), yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (vascular endothelial growth factor-VEGF), interferon α, interferon β, interferon γ, interleukin 6, yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt - đại thực bào (granulocyte-macrophage colony stimulating factor - GM-CSF), yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt (granulocyte colony stimulating factor - G-CSF), yếu tố kích thích tạo cụm đại thực bào (macrophage colony stimulating factor - M-CSF), xytokin, thụ thể yếu tố hoại tử khối u α (thụ thể TNF-α), phối tử PD-1, enzym PD-L1, PD-L2 có hoạt tính phân giải β-amyloid, kháng thể kháng β-amyloid, kháng thể kháng BACE, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng TNF-α, và kháng thể kháng CTLA-4.

33. Protein dung hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 32, trong đó protein (A) là enzym lysosom, trong đó enzym lysosom này được chọn từ nhóm gồm α-L-iduronidaza, iduronat 2-sulfataza, α-glucosidaza có tính axit của người, glucocerebrosidaza, β-galactosidaza, protein hoạt hóa GM2, β-hexosaminidaza A, β-hexosaminidaza B, N-axetylglucosamin-1-phosphotransferaza, α-mannosidaza, β-mannosidaza, galactosylxeramidaza, saposin C, arylsulfataza A, α-L-fucosidaza, aspartylglucosaminidaza, α-N-axetylgalactosaminidaza, sphingomyelinaza có tính axit, α-galactosidaza A, β-glucuronidaza, heparan N-sulfataza, α-N-axetylglucosaminidaza, axetyl CoA:α-α-glucosaminit N-axetyltransferaza,

N-axetylglucosamin-6-sulfat sulfataza, xeramidaza axit, amylo-1,6-glucosidaza, sialidaza, palmitoyl protein thioesteraza 1, tripeptidyl-peptidaza 1, hyaluronidaza 1, CLN1 và CLN2.

34. Protein dung hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 33, trong đó protein (A) là iduronat 2-sulfataza của người, α-glucosidaza có tính axit của người, hoặc α-L-iduronidaza của người.

35. Protein dung hợp theo điểm 26, trong đó vùng IgG Fc người hoặc một phần của nó được đưa vào giữa protein (A) và kháng thể.

36. Protein dung hợp theo điểm 35, trong đó vùng IgG Fc người được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với protein (A) ở phía đầu tận cùng C của protein (A), và chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể được liên kết, trực tiếp hoặc bằng trình tự liên kết, với vùng IgG Fc người ở phía đầu tận cùng C của vùng IgG Fc người.

37. Protein dung hợp theo điểm 35 hoặc 36, trong đó vùng IgG Fc người bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70.

38. Protein dung hợp theo điểm 37, trong đó vùng IgG Fc người được liên kết, bằng trình tự liên kết, với chuỗi nặng Fab gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61, và bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71 được tạo ra từ đó.

39. Đoạn ADN mã hóa trình tự axit amin của kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20.

40. Đoạn ADN mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 38.

41. Vectơ biểu hiện chứa đoạn ADN theo điểm 39 hoặc 40.

42. Tế bào động vật có vú được biến nạp bằng vectơ biểu hiện theo điểm 41.

43. Phương pháp sản xuất protein dung hợp theo điểm 21, bao gồm bước nuôi cấy tế bào động vật có vú được biến nạp bằng vectơ biểu hiện chứa đoạn ADN được hợp nhất vào đó mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp để cho tế bào động vật có vú tiết ra protein dung hợp trong môi trường nuôi cấy.

44. Phương pháp sản xuất protein dung hợp theo điểm 26, bao gồm bước nuôi cấy tế bào động vật có vú được biến nạp bằng vectơ biểu hiện chứa đoạn ADN được hợp nhất vào đó mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp để cho tế bào động vật có vú tiết ra protein dung hợp trong môi trường nuôi cấy.

Fig.1

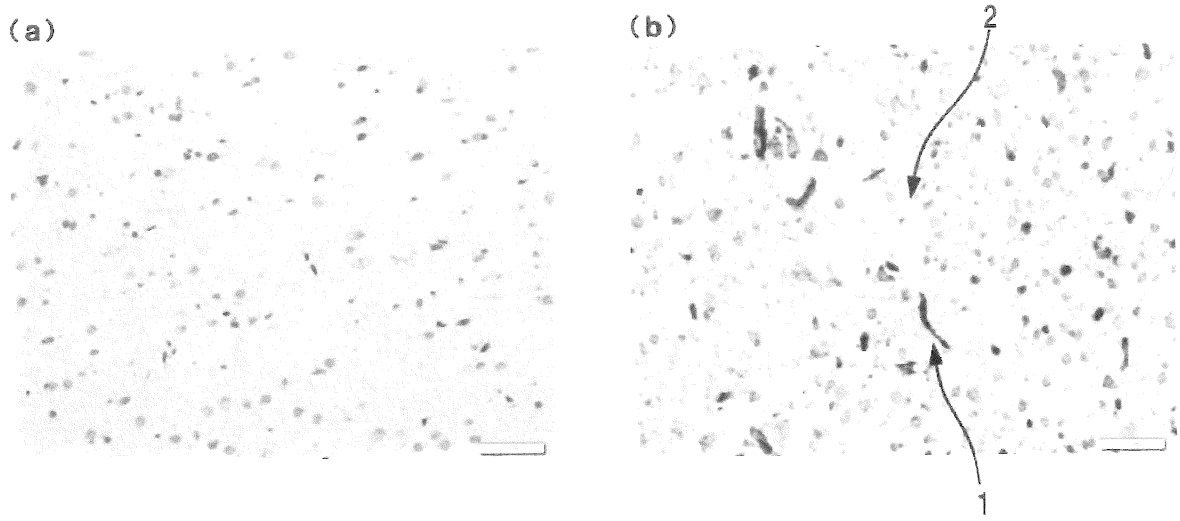


Fig.2

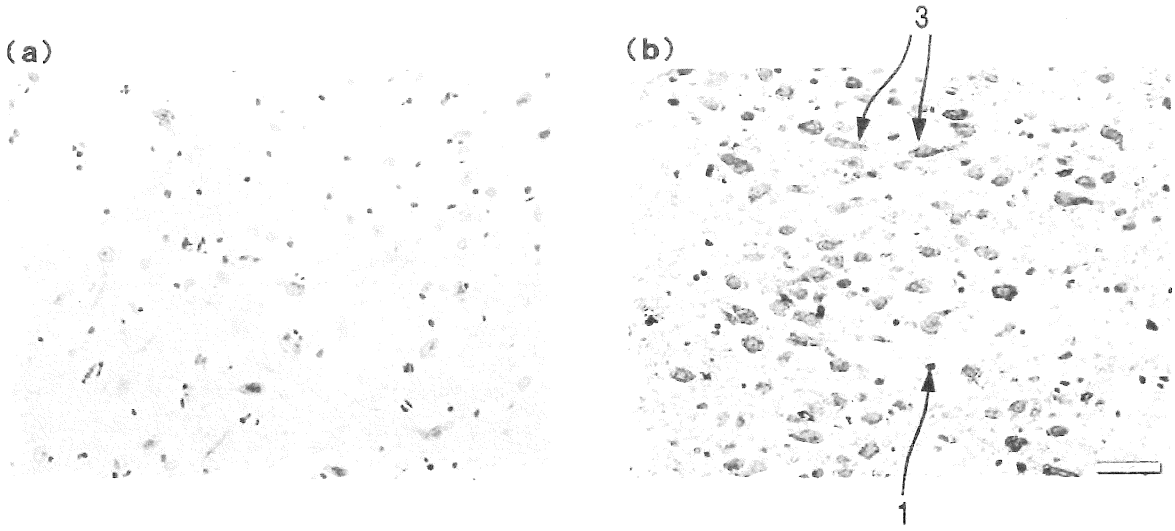


Fig.3

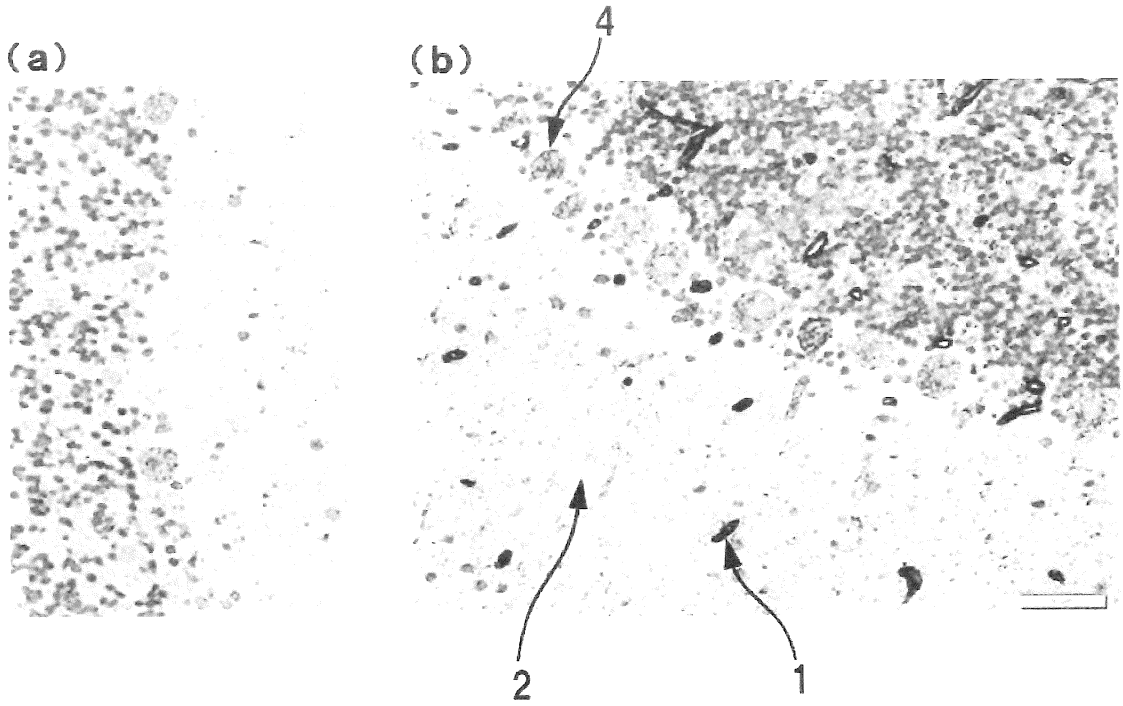


Fig.4

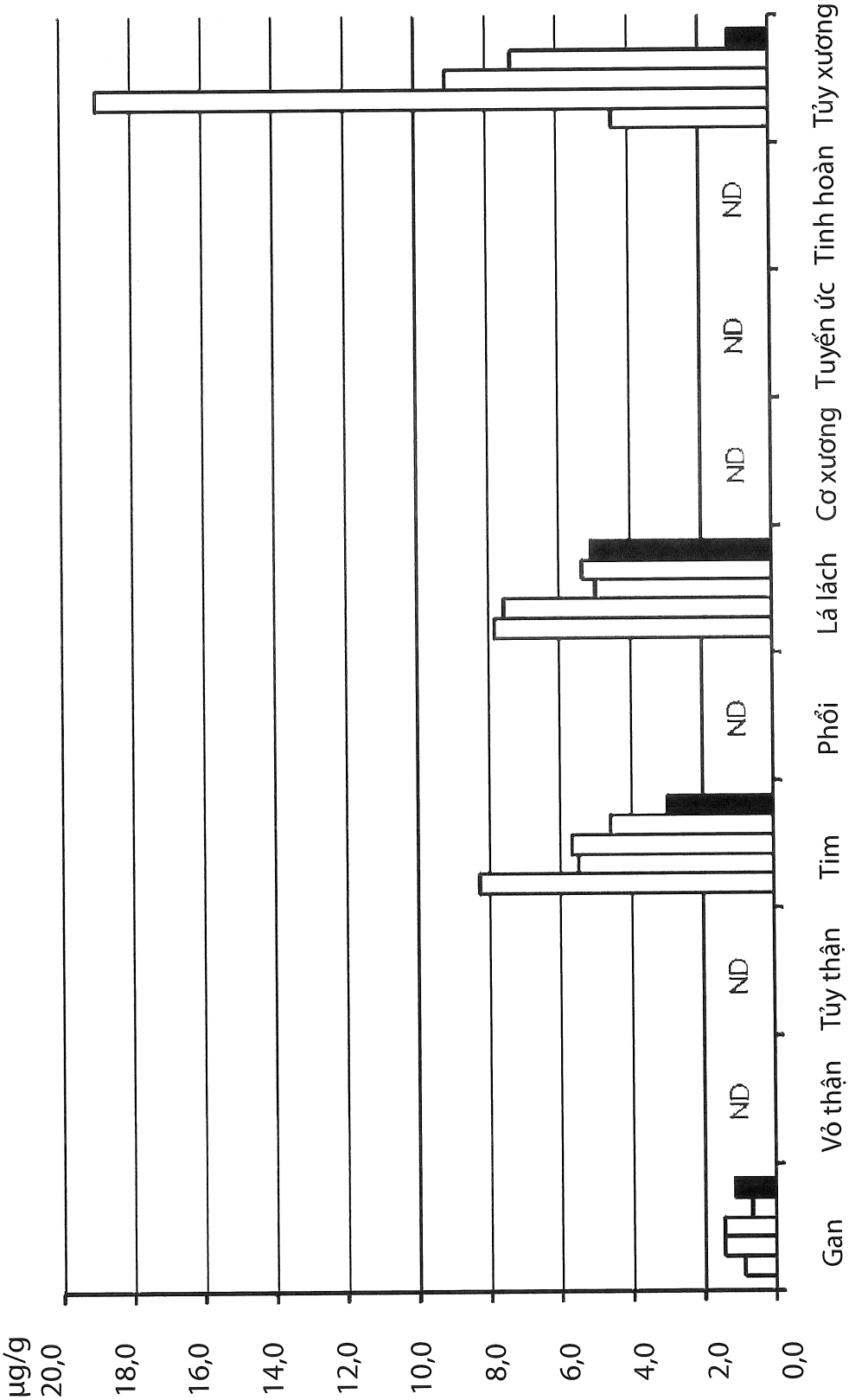

µg/g
20,0
18,0
16,0
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
0,0
ND
ND
ND
ND
ND
ND
Gan
Vỏ thận
Tủy thận
Tim
Phổi
Lá lách
Cơ xương
Tuyến ức
Tinh hoàn
Tủy xương

Fig.5

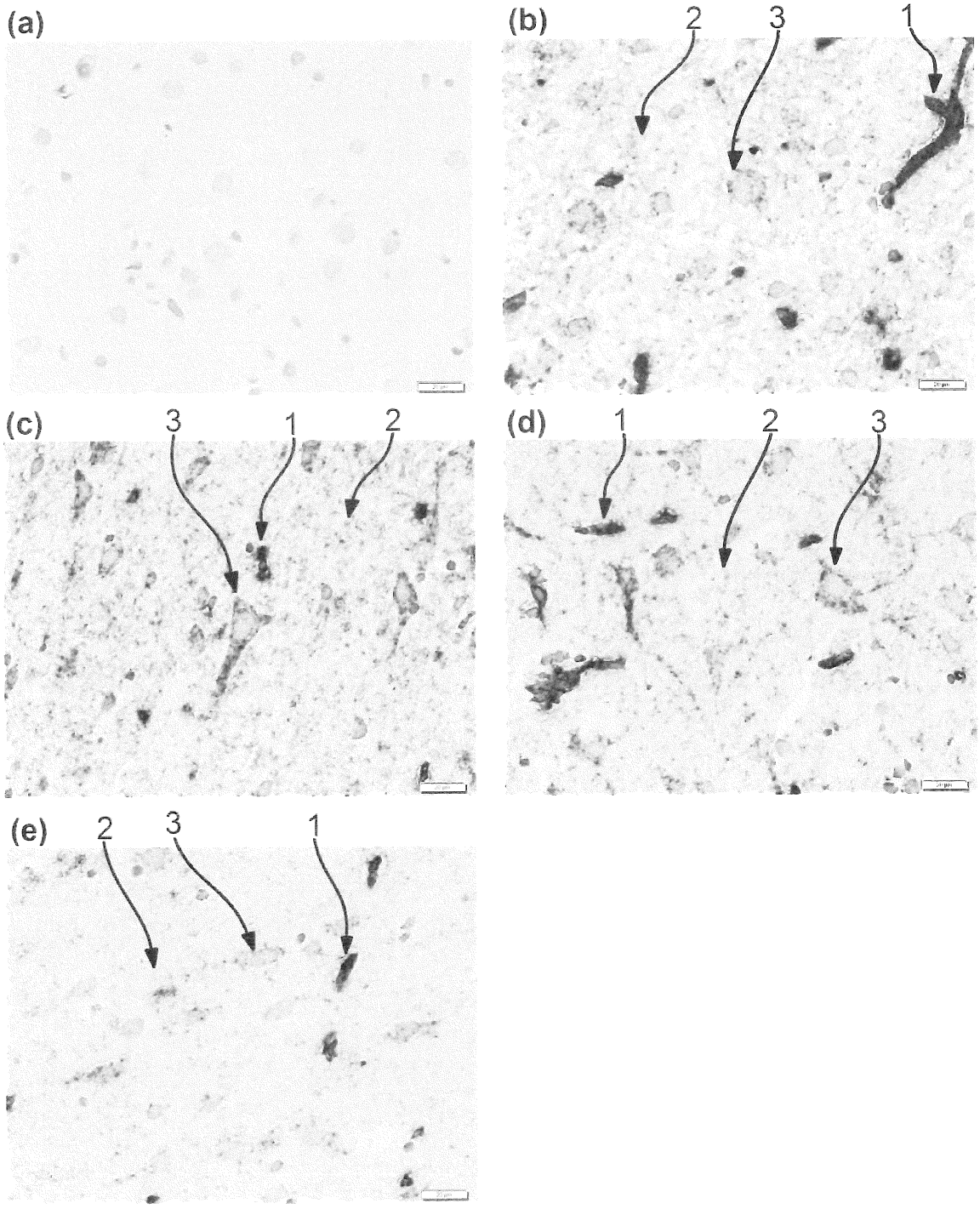


Fig.6

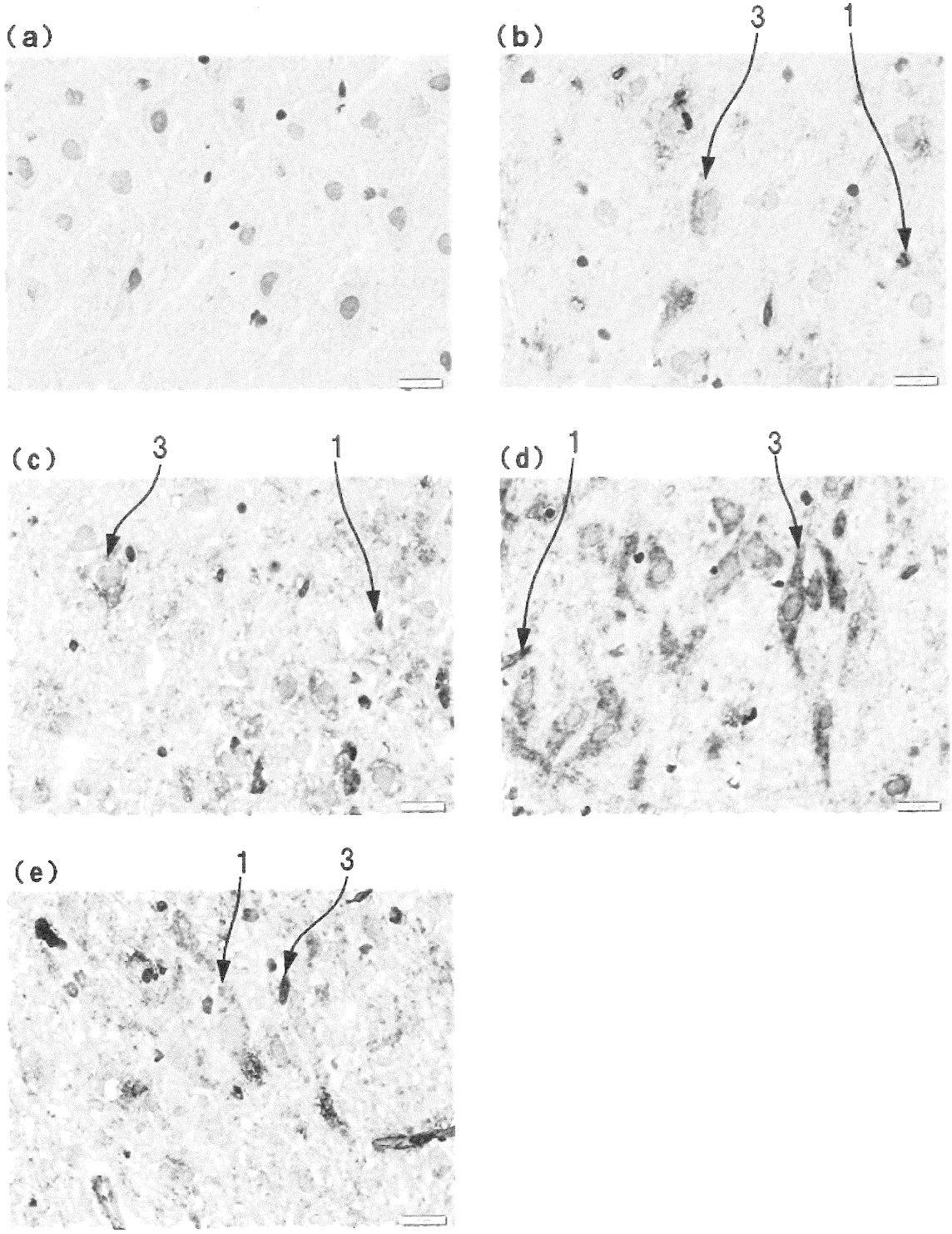


Fig.7

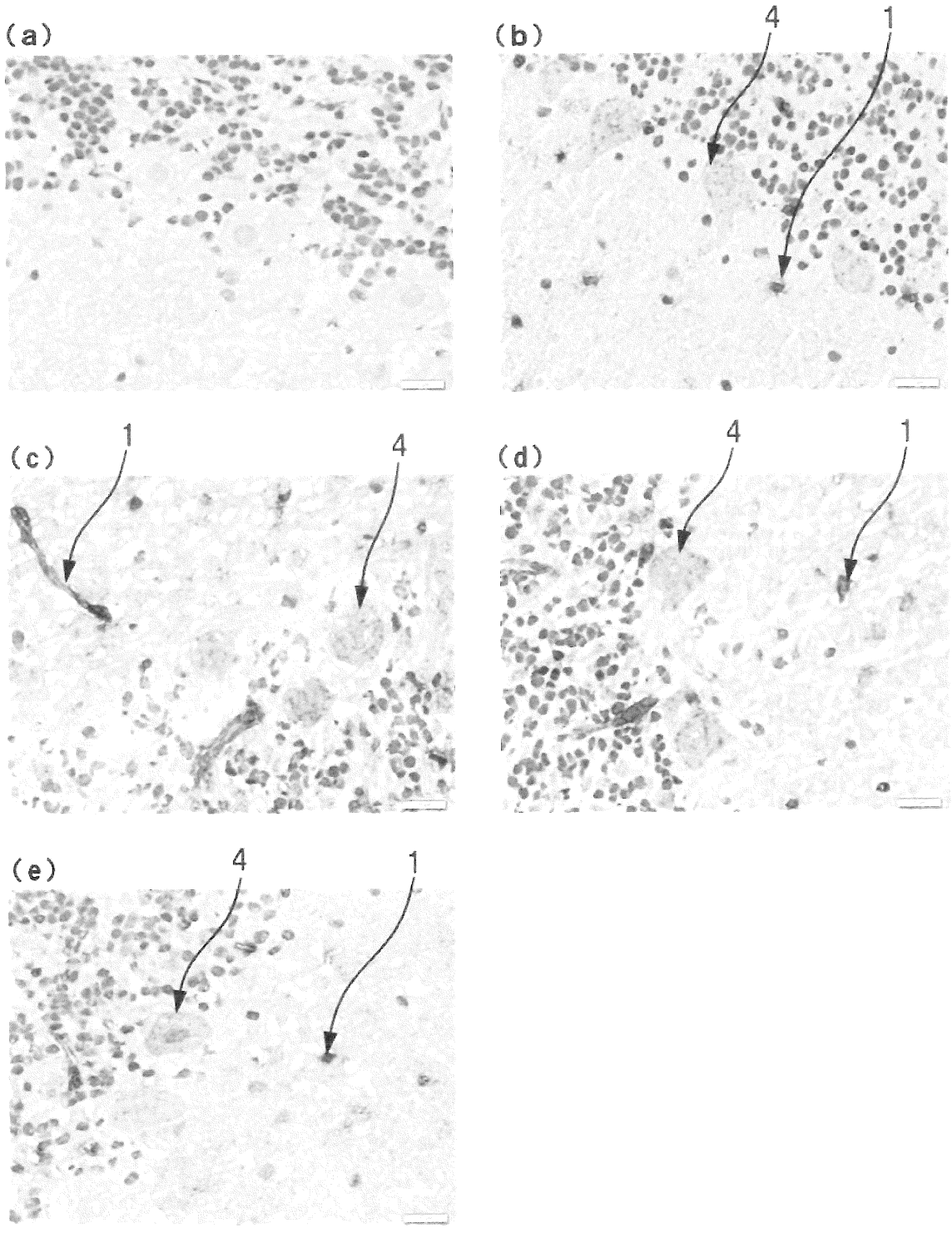


Fig.8

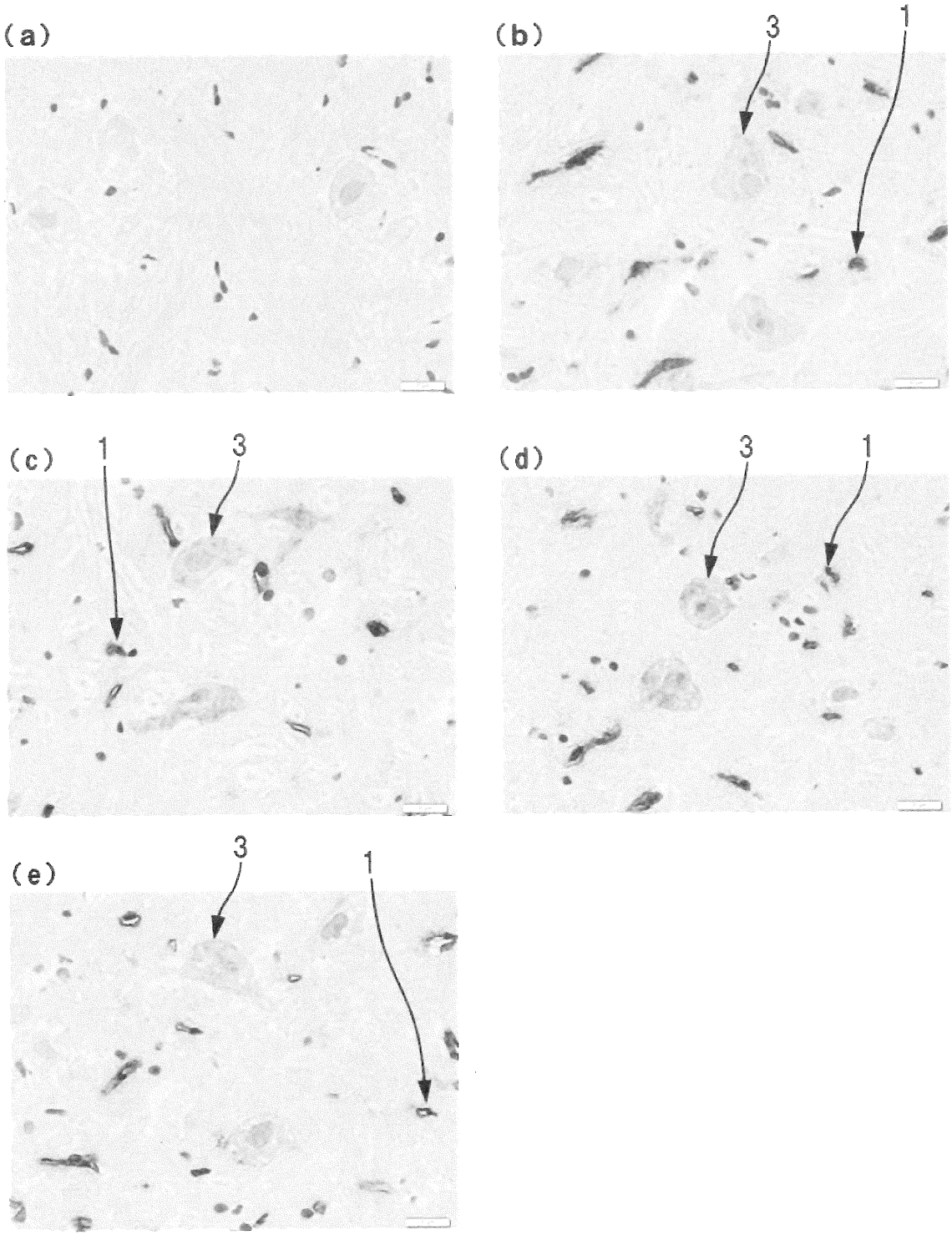


Fig.9

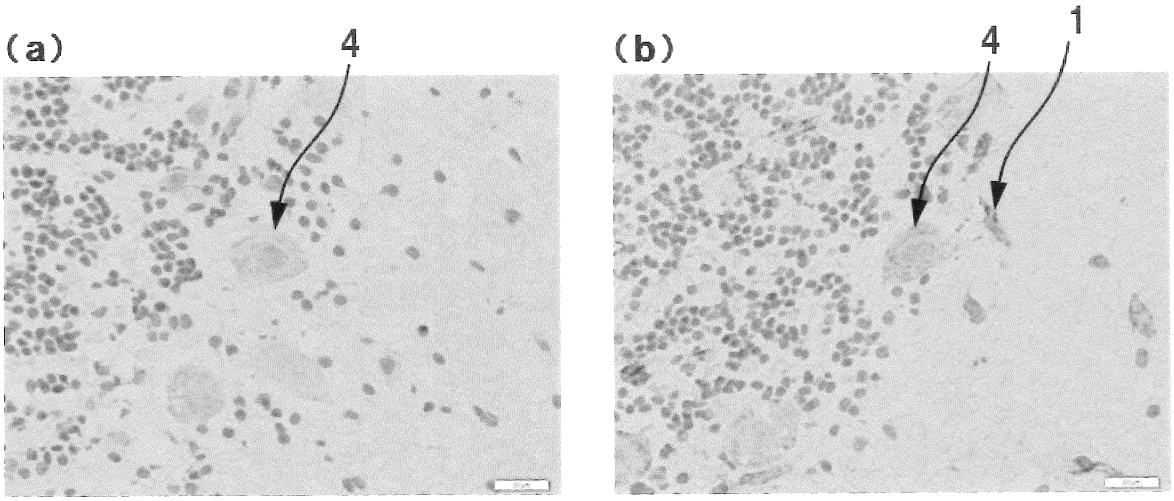


Fig.10

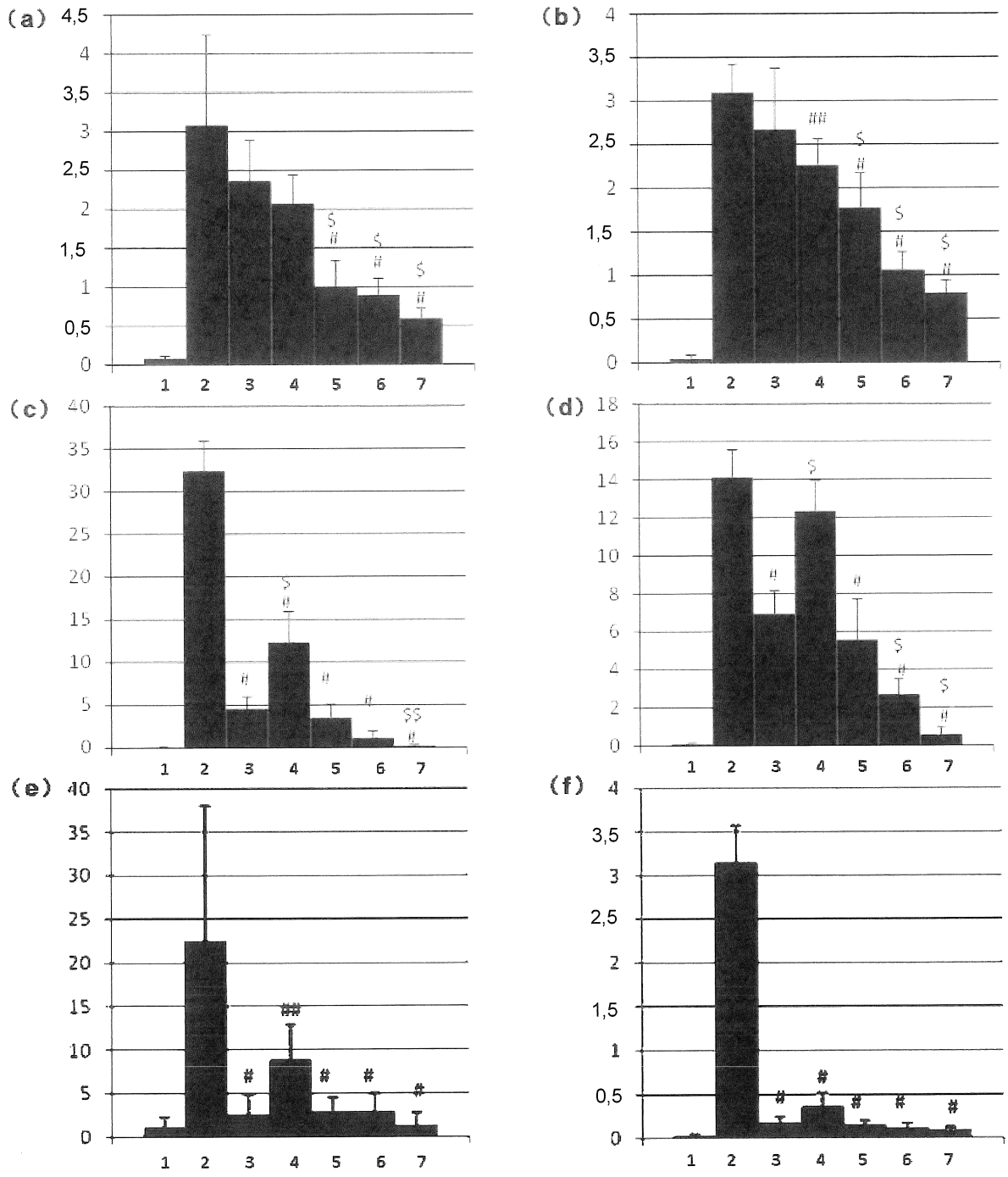


Fig.11

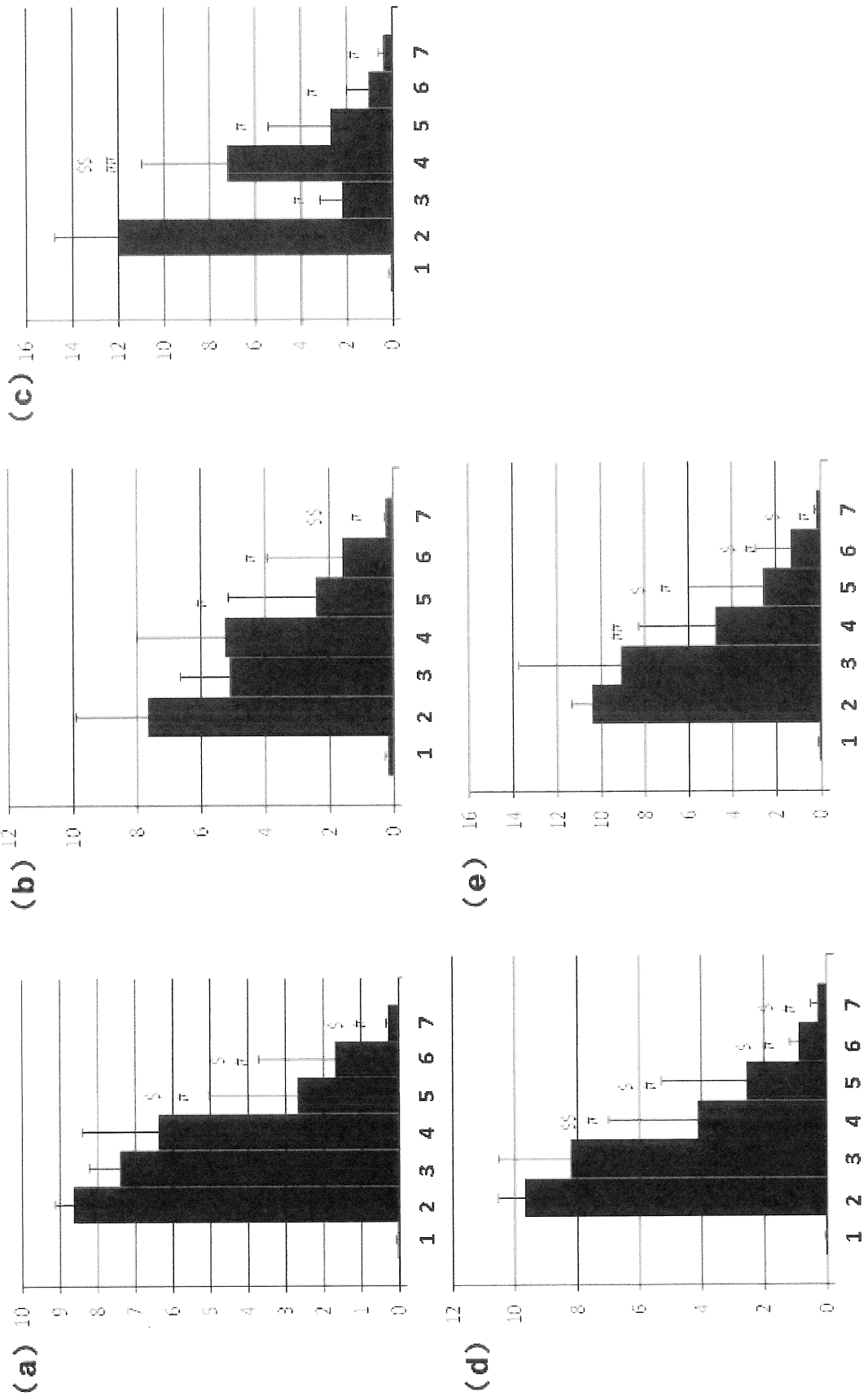
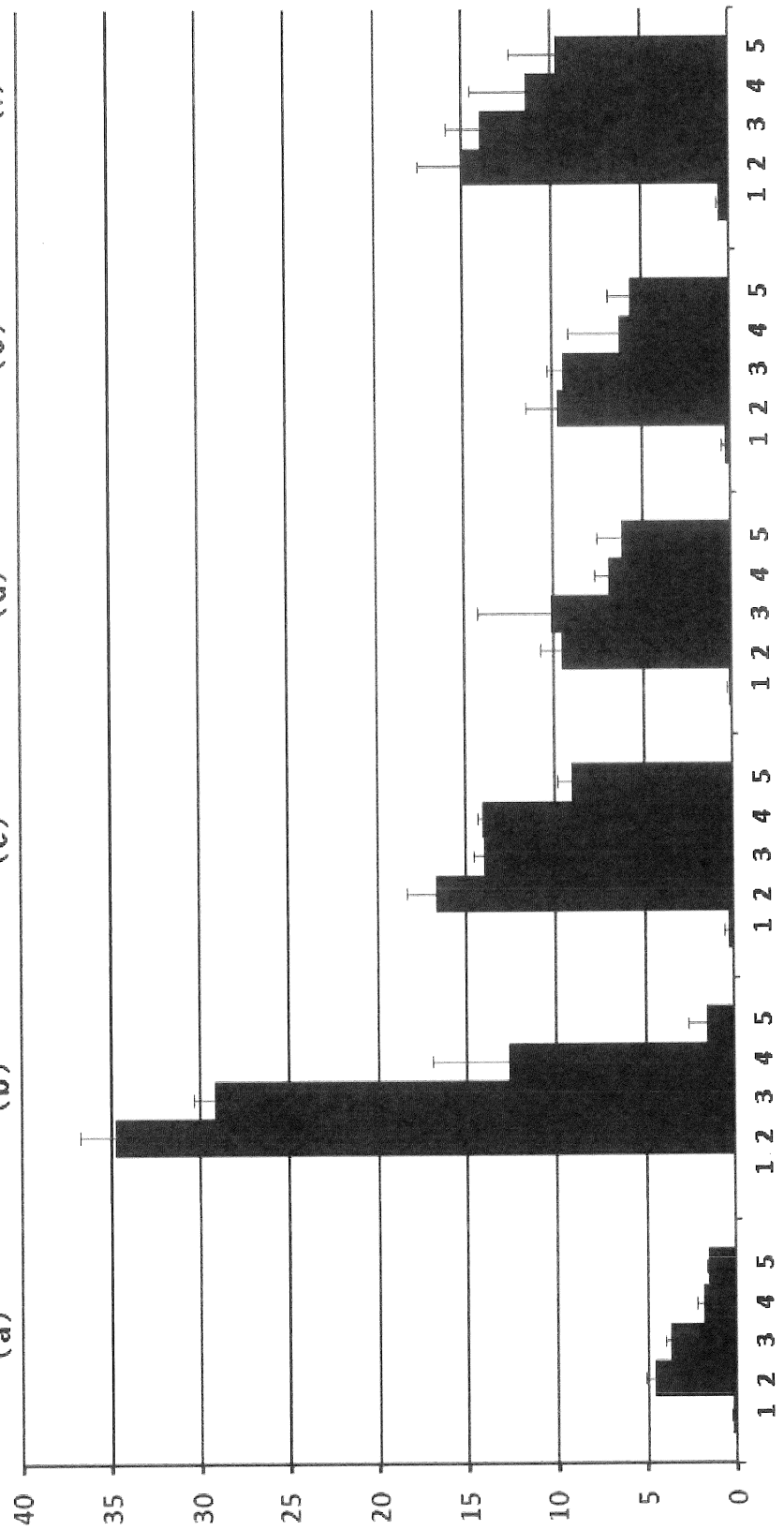


Fig.12



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> JCR PHARMACEUTICALS CO., LTD.

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG THỤ THỂ TRANSFERRIN NGƯỜI CÓ KHẢ NĂNG THẤM QUA HÀNG RÀO MÁU NÃO, PROTEIN DUNG HỢP CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT PROTEIN DUNG HỢP NÀY

<130> FP17-0782-00

<150> JP2016-252148
<151> 26-12-2016

<160> 189

<170> Patent phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 760
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 1

Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
20 25 30

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala
35 40 45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly
50 55 60

Ser Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Val Phe Phe Leu Ile Gly
65 70 75 80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
85 90 95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro
100 105 110

Gly Glu Asp Phe Pro Ala Ala Arg Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
115 120 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Gly Thr Ile
130 135 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145 150 155 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
165 170 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
180 185 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg
195 200 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
210 215 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225 230 235 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
245 250 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
260 265 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
275 280 285

Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
290 295 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305 310 315 320

Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
340 345 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
355 360 365

Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile
370 375 380

```
Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385                 390                 395                 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
                405                 410                 415

Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
            420                 425                 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
        435                 440                 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
    450                 455                 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465                 470                 475                 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
                485                 490                 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn
            500                 505                 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
        515                 520                 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
    530                 535                 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545                 550                 555                 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
                565                 570                 575

Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
            580                 585                 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn
        595                 600                 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp
```

610 615 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625 630 635 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
645 650 655

Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys
660 665 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro
675 680 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
690 695 700

Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys
705 710 715 720

Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
725 730 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
740 745 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
755 760

<210> 2
<211> 760
<212> PRT
<213> Khi đuôi dài

<400> 2

Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
20 25 30

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Asp Glu Glu Asn Ala
35 40 45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Gly Thr Lys Pro Lys Arg Cys Gly Gly

50 55 60

Asn Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Ile Phe Phe Leu Ile Gly
65 70 75 80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
85 90 95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Ala Arg Glu Glu Pro
100 105 110

Glu Glu Asp Phe Pro Ala Ala Pro Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
115 120 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Thr Thr Asp Phe Thr Ser Thr Ile
130 135 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Leu Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145 150 155 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
165 170 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
180 185 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Gly
195 200 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
210 215 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225 230 235 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Asp Ser Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
245 250 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
260 265 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
275 280 285

```
Pro Ile Val Lys Ala Asp Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
    290                 295                 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305                 310                 315                 320

Phe Pro Pro Ser Gln Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
            340                 345                 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Lys Met Val Thr Ser
        355                 360                 365

Glu Asn Lys Ser Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Thr
    370                 375                 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385                 390                 395                 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
                405                 410                 415

Ala Lys Ser Ser Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
            420                 425                 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
        435                 440                 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
    450                 455                 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465                 470                 475                 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
                485                 490                 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asp
            500                 505                 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Arg Ser Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
        515                 520                 525
```

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
530 535 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545 550 555 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
565 570 575

Val Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
580 585 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Thr Glu Leu Asn
595 600 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Leu Phe Leu Arg Asp
610 615 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Val Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625 630 635 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
645 650 655

Thr Thr Asp Phe Arg Asn Ala Glu Lys Arg Asp Lys Phe Val Met Lys
660 665 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr Tyr Phe Leu Ser Pro
675 680 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
690 695 700

Gly Ser His Thr Leu Ser Ala Leu Leu Glu Ser Leu Lys Leu Arg Arg
705 710 715 720

Gln Asn Asn Ser Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
725 730 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
740 745 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
755 760

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của trình tự liên kết làm ví dụ 1

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của trình tự liên kết làm ví dụ 2

<400> 4

Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của trình tự liên kết làm ví dụ 3

<400> 5

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của CDR 1 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 6

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

<210> 7
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của CDR 1 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 7

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

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của CDR 2 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 8

Lys Val Ser Asn Arg Phe
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của CDR 2 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 9

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của CDR 3 trong chuỗi nhẹ của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 10

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của CDR 1 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 11

Asn Tyr Trp Leu Gly
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của CDR 1 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 12

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của CDR 2 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 13

Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của CDR 2 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 14

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

Val

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của CDR 3 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 15

Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr
1 5

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của CDR 3 trong chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 16

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 17
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ
của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 17

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

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

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

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

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

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

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

<210> 18
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 3 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 19

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

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

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

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

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

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

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

<210> 20
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 4 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 20

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

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

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 5 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 21

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 22
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 6 của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

<210> 23
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 740
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

<400> 24
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag actcccctga gcctgagcgt gacacctggc 120

cagcctgcca gcatcagctg cagaagctct cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tttccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaaggtgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 25
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 4 ở dạng vùng biến đổi

<400> 25

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 26
<211> 740
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 4 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

<400> 26
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag agccccctga gcctgcctgt gacacctggc 120

gagcctgcca gcatcagctg cagatctagc cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tctccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaaggtgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 27
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 5 ở dạng vùng biến đổi

<400> 27

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 28
<211> 740
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 5 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

<400> 28
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag acacccctga gcctgcctgt gacacctggc 120

gagcctgcca gcatcagctg cagatctagc cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tctccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaggctgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 29
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 6 ở dạng vùng biến đổi

<400> 29

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 30
<211> 740
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 6 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

<400> 30
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag actcccctga gcctgagcgt gacacctggc 120

cagcctgcca gcatcagctg cagatccagc cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tttccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgttcttctg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaaggtgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 31
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 31

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

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

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

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

Lys Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 3 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 33

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 4 của vùng biến đổi của chuỗi nặng

của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 34

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 5 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 35

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 6 của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 36

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi

<400> 37

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 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> 38
<211> 1427
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

<400> 38
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta ccaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaataag cggccgc 1427

<210> 39
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 40
<211> 1418
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng (IgG4) của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người chứa trình tự axit amin 2 ở dạng vùng biến đổi, trình tự tổng hợp

<400> 40
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta ccaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 660

aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagtccaaat atggtccccc atgcccacca tgcccagcac ctgagttcct gggggggtcca 780

tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaataa gcggccgc 1418

<210> 41
<211> 43
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi hTfR5', trình tự tổng hợp

<400> 41
ccgacgcgtc gccaccatga tggatcaagc tagatcagca ttc 43

<210> 42
<211> 59
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi hTfR3', trình tự tổng hợp

<400> 42
ataatgcggc cgcttaatga tgatgatgat gatgaaactc attgtcaatg tcccaaacg 59

<210> 43
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi Hyg-Sfi5', trình tự tổng hợp

<400> 43
gaggccgcct cggcctctga 20

<210> 44
<211> 29
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mồi Hyg-BstX3', trình tự tổng hợp

<400> 44
aaccatcgtg atgggtgcta ttcctttgc 29

<210> 45
<211> 4460
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> "Trình tự nucleotit của ADN được tạo thành gồm ADN bổ trợ mã hóa hTfR khảm và gen kháng neomycin được chặn hai bên sườn bằng loxP được đặt ở phía đầu 3' của ADN bổ trợ, trình tự tổng hợp"

<400> 45
gtttatcctc ccttgtagca gctgagaatg atggatcaag ccagatcagc attctctaac 60

ttgtttggtg gggaaccatt gtcatacacc cggtttagcc ttgctcggca agtagatgga 120

gataacagtc atgtggagat gaaactggct gcagatgaag aagaaaatgc cgacaataac 180

atgaaggcta gtgtcagaaa acccaagagg tttaatggaa gactctgctt tgcagctatt 240

gcactagtca ttttcttctt gattggattc atgagtggct acctgggcta ttgtaaaggg 300

gtagaaccaa aaactgagtg tgagagactg gcaggaaccg agtctccagt gagggaggag 360

ccaggagagg acttccctgc agcacgtcgc ttatattggg atgacctgaa gagaaagttg 420

tcggagaaac tggacagcac agacttcacc ggcaccatca agctgctgaa tgaaaattca 480

tatgtccctc gtgaggctgg atctcaaaaa gatgaaaatc ttgcgttgta tgttgaaaat 540

caatttcgtg aatttaaact cagcaaagtc tggcgtgatc aacattttgt taagattcag 600

gtcaaagaca gcgctcaaaa ctcggtgatc atagttgata agaacggtag acttgtttac 660

ctggtggaga atcctggggg ttatgtggcg tatagtaagg ctgcaacagt tactggtaaa 720

ctggtccatg ctaattttgg tactaaaaaa gattttgagg atttatacac tcctgtgaat 780

ggatctatag tgattgtcag agcagggaaa atcacctttg cagaaaaggt tgcaaatgct 840

gaaagcttaa atgcaattgg tgtgttgata tacatggacc agactaaatt tcccattgtt 900

aacgcagaac tttcattctt tggacatgct catctgggga caggtgaccc ttacacacct 960

ggattccctt ccttcaatca cactcagttt ccaccatctc ggtcatcagg attgcctaat 1020

atacctgtcc agacaatctc cagagctgct gcagaaaagc tgtttgggaa tatggaagga 1080

gactgtccct ctgactggaa aacagactct acatgtagga tggtaacctc agaaagcaag 1140

aatgtgaagc tcactgtgag caatgtgctg aaagagataa aaattcttaa catctttgga 1200

gttattaaag gctttgtaga accagatcac tatgttgtag ttggggccca gagagatgca 1260

tggggccctg gagctgcaaa atccggtgta ggcacagctc tcctattgaa acttgcccag 1320

atgttctcag atatggtctt aaaagatggg tttcagccca gcagaagcat tatctttgcc 1380

agttggagtg ctggagactt tggatcggtt ggtgccactg aatggctaga gggatacctt 1440

tcgtccctgc atttaaaggc tttcacttat attaatctgg ataaagcggt tcttggtacc 1500

agcaacttca aggtttctgc cagcccactg ttgtatacgc ttattgagaa aacaatgcaa 1560

aatgtgaagc atccggttac tgggcaattt ctatatcagg acagcaactg ggccagcaaa 1620

gttgagaaac tcactttaga caatgctgct ttccctttcc ttgcatattc tggaatccca 1680

gcagtttctt tctgtttttg cgaggacaca gattatcctt atttgggtac caccatggac 1740

acctataagg aactgattga gaggattcct gagttgaaca aagtggcacg agcagctgca 1800

gaggtcgctg gtcagttcgt gattaaacta acccatgatg ttgaattgaa cctggactat 1860

gagaggtaca acagccaact gctttcattt gtgagggatc tgaaccaata cagagcagac 1920

ataaaggaaa tgggcctgag tttacagtgg ctgtattctg ctcgtggaga cttcttccgt 1980

gctacttcca gactaacaac agatttcggg aatgctgaga aaacagacag atttgtcatg 2040

aagaaactca atgatcgtgt catgagagtg gagtatcact tcctctctcc ctacgtatct 2100

ccaaaagagt ctcctttccg acatgtcttc tggggctccg gctctcacac gctgccagct 2160

ttactggaga acttgaaact gcgtaaacaa aataacggtg cttttaatga aacgctgttc 2220

agaaaccagt tggctctagc tacttggact attcagggag ctgcaaatgc cctctctggt 2280

gacgtttggg acattgacaa tgagttttaa cgtggctcgc tgatcagcct cgactgtgcc 2340

ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc ctccccccgtg ccttccttga ccctggaagg 2400

tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag 2460

gtgtcattct attctggggg gtggggtggg gcaggacagc aaggggggagg attgggaaga 2520

caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag 2580

ctggggctcg atcctctagt taagcttccc agcggccgct atcgaattcc gatcatattc 2640

aataaccctt aatataactt cgtataatgt atgctatacg aagttattag gtctgaagag 2700

gagtttacgt ccagccaagc taattctacc gggtagggga ggcgcttttc ccaaggcagt 2760

ctggagcatg cgctttagca gccccgctgg gcacttggcg ctacacaagt ggcctctggc 2820

ctcgcacaca ttccacatcc accggtaggc gccaaccggc tccgttcttt ggtggcccct 2880

tcgcgccacc ttctactcct cccctagtca ggaagttccc ccccgccccg cagctcgcgt 2940

cgtgcaggac gtgacaaatg gaagtagcac gtctcactag tctcgtgcag atggacagca 3000

ccgctgagca atggaagcgg gtaggccttt ggggcagcgg ccaatagcag ctttgctcct 3060

tcgctttctg ggctcagagg ctgggaaggg gtgggtccgg gggcgggctc aggggcgggc 3120

tcaggggcgg ggcgggcgcc cgaaggtcct ccggaggccc ggcattctgc acgcttcaaa 3180

agcgcacgtc tgccgcgctg ttctcctctt cctcatctcc gggcctttcg acctgcagcc 3240

aatatgggat cggccattga acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg 3300

gagaggctat tcggctatga ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg 3360

ttccggctgt cagcgcaggg gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc 3420

ctgaatgaac tgcaggacga ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct 3480

tgcgcagctg tgctcgacgt tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa 3540

gtgccggggc aggatctcct gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg 3600

gctgatgcaa tgcggcggct gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa 3660

gcgaaacatc gcatcgagcg agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat 3720

gatctggacg aagagcatca ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg 3780

cgcatgcccg acggcgagga tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc 3840

atggtggaaa atggccgctt ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac 3900

cgctatcagg acatagcgtt ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg 3960

gctgaccgct tcctcgtgct ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc 4020

tatcgccttc ttgacgagtt cttctgaggg gatccgctgt aagtctgcag aaattgatga 4080

tctattaaac aataaagatg tccactaaaa tggaagtttt tcctgtcata ctttgttaag 4140

aagggtgaga acagagtacc tacattttga atggaaggat tggagctacg ggggtggggg 4200

tggggtggga ttagataaat gcctgctctt tactgaaggc tctttactat tgctttatga 4260

taatgtttca tagttggata tcataattta aacaagcaaa accaaattaa gggccagctc 4320

attcctccca ctcatgatct atagatccct cgatcgagat ccggaaccct taatataact 4380

tcgtataatg tatgctatac gaagttatta ggtccctcga agaggttcac tagttctaga 4440

gcatttaaat acgtgctagc 4460

<210> 46
<211> 5003
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit của nhánh 5’ của vectơ nhắm đích, trình tự tổng hợp

<400> 46

aaagacattc ccagggtccc taagggctcc atctgggagc gcgctatctg tagtcctgtt 60

gtggtttaag ataccactct ctttgttatt tgtaaattta ccacaggctg ggcagtaaag 120

tacagatagg aagaaaagag tgtgaacgtt tgcagtttta acagaactcc ttttatttgc 180

tatgcattgc aacaaccctc taaaagcaat aatggcgata aacatgcaag ttaatctaca 240

actttatcac cctagtaaat cattggttcc tatttccctt ccataggctg aacatagtga 300

gcactggtag ctctttgctt ggcttaagcg ctgcttgtta aaatctaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaagatttg cagttttgct ttaaagtttt tcctttaaag catctctgag ctgcaaaaac 420

tcgtctttag gatatggttt tggcggagac ctaagcctgc aagtaggaat attttaaaga 480

gtaaaggctg atactttcga acttgcaccg cagggttggg tgtcggtcaa ggttaggcgg 540

agggcgacag gccaactcca aagacacggc gggggagggg tgcggtggag aaagcgagcc 600

gcagccaatc gcacgcgctc tcccgacacc tgccgccttg gcgccttttc taggctactc 660

cgcgcacgca ctggctgcgc gcgcagttcg cctccagcgg tcttgggggа gcacctcggt 720

aggtgtacgt gcggaaggaa gtgacgtaga tccagagggc cggccggggg gtggggccga 780

gctataagct ttgggtggga ggcagcgctg ccttcagaag gcgtgcggag cgcgggctgc 840

tgcattgcgg actgtagagg cgcttcctag tgagtgactc ccttgtcagc ggcacggccc 900

atcgtggtcc tcgcgtggcg ggcggaccag agcgagacgc cagggcctgg gtggtgcggg 960

cggggaggcg gaggggtgtc gcggagtccg gggctgagga gcgcgggttg caggtgcagc 1020

gcggtgggtg tggggagccg ctgtaccctg cgcccctcgg gtcctccggg ccttcgcagg 1080

ccagtgctag gccgcgggtt cgagagtcac cacgctgagg cgcaggcttg ttccgccggg 1140

agcacgtggt ggcggctgga ggaagtcgcc ccagggaacg gctgtcgggg tacgtgggtg 1200

accttggggc ccctcgcagg agggcgtcac agctgaaaag gacaaagctg ttttctattc 1260

ggttactagt gtcacggaca tttagagggg cggggggagc ttccaataac tgcacgttgg 1320

aacttcggca ccacctggtc ggtttttttg ccagtctctc cctcttggcc cagcgtgtgg 1380

aatctcattt ttctagggca gaataggtct gaacgctgca ggtaatacta agaacgtctc 1440

tagcatctcc taagatggga gaacgtagaa atacgacctc tttgtacgag ctcttttaga 1500

actagctgta gagaaccagc gtgcaccctg gtgttggaca gctctctaaa atggtgtttg 1560

agggtaagaa aactgcattt gcaaattttt cagttagcac actttgtccc gagcgtaaaa 1620

tgaaatgatc tccttatact taggcagaag actggactgg attgctgttc agtttctgtg 1680

ctatttttt aaaataggat ttaagtggga aatagttgtg ttacagaaat tctcggctat 1740

tctgtgctat ttttttttaa ataggattta agtgggaaat agttgtgtta cagaaattct 1800

cggctacctg atacttttat tctaagatta gatgagttgg ctctgagctg tgaaatatga 1860

cctctttgac aaagacattt aagctgattc aggatgttat ctacaaagaa aacgggattt 1920

agcttgtgtg ggtccacttg catttatttt ctgttaagga ttataataaa ctgctttata 1980

caggaatcca atatcagctg ttttttatat agagagcata atacttttta ctttgagaga 2040

ggatgttgtc aaggaatggt ggctgtgaac ctggcctgtg ttgactggtt agatctgtct 2100

gcctaacccc accctaaggc taagtagtta tatgcttgtg gcaatgtgct tatttataat 2160

agggcaagat tatgggctaa atttgggtta gacaacaatg aaagttaatt aaacgaccct 2220

caggccttgg gtctactatg tgtaagtgat ttccttctct cccagatgag tgctatacaa 2280

aataaacttc agtgacctca agtggttttg acctttttggt tgctattcag aaaactatgg 2340

aaatgaaaac ctgctaccta tttcctattg ccttttcaat ttcccaaaga aggtctcccc 2400

tatgaatcca tgggtagcct tgaactcaga tccacctgct tctgtttgga gagtgataag 2460

attaaaggca agtgccacca cacccagcaa agtaggctct taaaactaaa acctttgcag 2520

tcgggcatgg tgccacacac ctttggtccc agcactgggg ggtaaggcag aggcaggtgg 2580

atcactgagt ttgaggtcag ctagtgctga agagtaagag cctgtcttta aaacatctca 2640

acagctgggc agtcgtggtc cattccttta atcccagcac ttgggaggca gaggcaagtg 2700

gatttttgag ttcgaggcca gcctggtcta cagagtgagt tccaggacag ccagggatac 2760

acagagaaac cctgtctcaa aaaaccaaaa tataaataaa taaataaaga ttgggagaga 2820

agtcaaggat ctcataggtg gtcagggagc tacaactgca gtagtaaaga agtaggactt 2880

aaaagaacag ggccggcact aatttttgagg atctagatcg ggccctcaat taaggaactt 2940

ccttttgtgt gaactcagaa tttgaaatga aatgtgcttg tcagaaccat tgcatggctt 3000

atttttttaat gaaaagtctg gctagtatct gcttatcttc cagcttccag ctcaaagtta 3060

aggtcataga tcaaaagaac tatgtcttta tcttagttgt atcttaattt ttattagaat 3120

tgaatggttt tcctaatgtt tggtaacatc aaaggtgtgt aagtaaaagt gagaaatcaa 3180

gattaacttt ctcttggcaa agattgttga cattggtgac atcttggacc aaatgagaat 3240

tgttttactt ttaaatgtcc catcaacagc tctcagttag gctgttctat ctggtttgtc 3300

ttgccatgct tgcagagtat agatttgaca atttgaaaat tcaaaaagct atataaatag 3360

gtatgttgct atatgtaaga ttttaaatga gtcagttaag acttaaagaa taactgggtt 3420

tattttatct tgtcaggtta tcactgtgta gaccaggttg accttgaaaa caaattctct 3480

gcttcccaag tgctgggatt aaaggcgtgt gtcactagct ctgacactgg ctactttgga 3540

actactatgg tgttcacaaa tgcagagttg agtgttggga ttaaatggaa atttcatgtc 3600

ttttttttta actttccctt ctacacaggg cttctctgtg tagtcctggc tgtccttgta 3660

gctctagact aggctgaatt caaactcaga tccacccacc taagtgctga gattaaaggc 3720

atgtgccacc actgcccagt tctgaattgt tggggttttt tttttgttgt tattcttaat 3780

tttagttcga tgaattaaaa tcgaaataac ttgtttctta gaaaaataag gtgtaattgg 3840

gttataaagc caaatttaga cattaatacc aacagcctgt ttaggctcaa aattgttcaa 3900

tcattttatt agtattatta ttaatcatat caacttgaga cctgtttggg aaagcagaat 3960

attttaggga tagctatttc agacaagcat taatgtgtta gctgtttttt tccccctaga 4020

atatgattaa aattggctca gggtggggcc ttctagttct ggctctagcg attgggtctg 4080

tttctggtga ggtggtagtg ataaactgta acagaaggga caagagattg ggcttctgag 4140

aacatgtatg atctggtatg tgactttaat cattaaagca tggggattca aaaatactaa 4200

tgaataggcc ttagaactag tcctgagtgt tttgtaaaat aacagtctta attctcctag 4260

tttctggatt tttttctttg tctttggata ctaagtttaa gcatttattt ggacagagtg 4320

gtgcccacta gctgttctat tctagtactt gggaggcaag aggcagaacg aacatggcca 4380

gcttggacaa cttaagaaaa ctgaaaggct tgccatccta gtttttcttt tgattaaaca 4440

cacttatatt ctaactagtt ttctctatcc tttgggtttt gttttgtttt ttatttgttt 4500

tgtagctcta gctggctggc ttcggaattg cctgcctccc aagtgctagg attaaaggca 4560

tcacagtcac tacccaattg atatcatgat tcttaattca acttctaaga acaaattatc 4620

acactctgaa tctaacatgg aatagcatta tccatgttca gatatctttg tctcaaggct 4680

caggtttatc ctttgtagct ttctttttgc tatcccacct ctattcagca tccagtcaag 4740

gatcactgag ttggttatca gtaaattaaa cattttaatt aatgtctagg agacaggtta 4800

tggtatagtt ctcagtgctg ggaagttgac atggtaggat ctcagttcat ggccagccag 4860

aactttctgg tgagatcctg gttcaagcac tacagagctt ttctagaaaa gtaactatat 4920

ttaggagtaa gtttgatata atgacaatcc catcgtaagc cttcagtaac ctgatgcatt 4980

ggtctctgtt ttaatatcag gta 5003

<210> 47
<211> 2604
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự nucleotit của nhánh 3' của vectơ nhắm đích, trình tự tổng hợp

<400> 47

gcattctcta acttggtaag gtactttcat ctatctgaaa aaatgttcag taaaaaacaa 60

aacaaaaaca tgacttcacc cagtgagtac aagatgatac ccccaatttt ttttttttt 120

attatatgta tgtacactgt agctgtcttc agacacacca gaagagggcg tcagatctca 180

tcagatggtt gtgagccacc atgtggttgc tgggacttga acactggacc tttggaaaag 240

cagttgggta ctcttaccca ctgagctatc acaccagccc caatacccca aattttgacc 300

agccttttt ttttttttt ttttttttt aaatctgaac taatggtatt aaggtgaaac 360

agattgcaca aaagaggtac taggtttttc tttgaggcaa ggtctttcta tattgcctca 420

ggttgacctt aaactccaac ttccttttt tccccaagtg ctggagattg tagacagata 480

tatacaacac cccaaaacaa atatgtttag tttcgattaa gattcattat gtggggctag 540

agggatgact tagaggttaa gaacactgcc tgctcttcca gaggtcctga gttcaattcc 600

cagcaaccac gtggtggctc acaaccatct gtaatgggat ccgatgccct ctttctggtg 660

tgtttgaaga cagctacagt gtcctcatac ataaaaaaaa taaacaaaca gatcttttaa 720

aaaaaaaggt acagtgtact tatacattat ataaatgaat gattctttaa aaaattaatt 780

atgggaaata cttatgaaga atagggtagc tttggctgtt ttggaaacgt tatataacaa 840

ggtagaacta aaatgtatgc cagtaatccc agaggaatca ttagccagtc agggctagtc 900

tgagcaatgt ggcaagataa acccatctct ttaaaaaaaa aaaaaagtat tataaataga 960

aatgttatag gaaacaggaa atagaaaccc tcgaaaggct gaatgaaaga gtattagtgg 1020

gctggagaga tggttcagcg gttaagagca ctatctcctg agttcagttc ccagtgacca 1080

catggtggct cacagccatc tgtaatgaga tctgacgccc tcttctgggg tgtctgaaga 1140

cagcgacagt gtactcacat aaaataaata cataaagact gttagttagc cttcatctac 1200

catttacaga actgggcaca gaaaggagtt catcagttat aaagggtaac tttccatatg 1260

aatgtttgtc atattattat gcatatagta taatgaccaa actactgtaa tgtcttaata 1320

tttgtatctc ttttctcttt tttaaaaata tcagtttggt ggggaaccat tgtcatacac 1380

ccggtttagc cttgctcggc aagtagatgg agataacagt catgtggaga tgaaactggc 1440

tgcagatgaa gaagaaaatg ccgacaataa catgaaggct agtgtcagaa aacccaagag 1500

gtttaatgga agactctgct ttgcagctat tgcactagtc attttcttct tgattggtaa 1560

gaatgagtgg ccattcagaa ggatttctta tgactaacta gttcttagac tagctagttc 1620

ttagactagc tagttcttgt ttcttttgga tgaggagatg ctttgtactt taaatggcac 1680

tggggctccc tacctgccgg cagattaggt cctgcaagat gggaaacgtt tacattatgg 1740

atgttttatt agagatatgc aggacatttg gaatagtact aagaaaggct tccagtaaga 1800

caaggtgtgc acccatgtct taaacaggtc actgtaaaat atgacttagt tgtggtaatt 1860

taaattccat taaactcagg ttcataattt tctattagat tctcatagtt taattaaaag 1920

ttttcaggga taagttaaaa atgagttctg tgagtttagc tctaaaactt cctgttttta 1980

ggattcatga gtggctacct gggctattgt aagcgtgtag aacaaaaaga ggagtgtgtg 2040

aaactggctg aaacggagga gacagacaag tcagaaacca tggaaacaga ggatgttcct 2100

acatcatctc gcttatattg ggcagacctc aaaacactgt tgtcagagaa gttgaactcc 2160

atagagtttg ctgacaccat caagtaagct caacttccca agttcagtcc tgatggaaac 2220

gtttttgttg ggggggtagg gagacttgaa aggctttcag agggtcctcc tgacaatgtg 2280

gaactatgct gacaggaaat taggacttac ctggagagcc tcatagcctc ctttttcttc 2340

agaatcgttt tatcagttgt agtttagtgt gggatgtcag attttcttct gttctaatat 2400

tccttttaaa aatttttaa aattaaaatt acttttatg tattatgagt atagcctgca 2460

tatatgaatg aatgtgcatt actaattaca cttatctcct agtgcctaca taagccttat 2520

agatggttgt gagccagcat gtgggtgctg gaatccaaaa tggttcttgc aagaccaaat 2580

atgttacatc ccagagccat taca 2604

<210> 48
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

Arg

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể chuột kháng hTfR số 3

<400> 49

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

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

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

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

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

Leu His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 50
<211> 525
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 50

Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu
1 5 10 15

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

Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu
35 40 45

Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val
50 55 60

Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe
65 70 75 80

Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln
85 90 95

Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe
100 105 110

His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp
115 120 125

Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys
130 135 140

Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro
145 150 155 160

Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser
165 170 175

Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser
180 185 190

Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg
195 200 205

Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu
210 215 220

Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn
225 230 235 240

Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile
245 250 255

Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg
260 265 270

Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg
275 280 285

Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile
290 295 300

Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp
305 310 315 320

Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe
325 330 335

Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu
340 345 350

Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro
355 360 365

Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr
370 375 380

Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro
385 390 395 400

Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His
405 410 415

Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro
420 425 430

Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro

435 440 445

Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly
450 455 460

Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe
465 470 475 480

Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu
485 490 495

Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn
500 505 510

Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
515 520 525

<210> 51
<211> 975
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 (được làm giống như của người 2) và hI2S

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 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

Gly Ser Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val
450 455 460

Leu Leu Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly
465 470 475 480

Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser
485 490 495

Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser
500 505 510

Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr
515 520 525

Asp Phe Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile
530 535 540

Pro Gln Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys
545 550 555 560

Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr
565 570 575

```
Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn
            580                 585                 590

Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu
        595                 600                 605

Cys Pro Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys
    610                 615                 620

Gln Ser Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser
625                 630                 635                 640

Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro
                645                 650                 655

Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile
            660                 665                 670

Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala
        675                 680                 685

Tyr Asn Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu
    690                 695                 700

Asn Ile Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys
705                 710                 715                 720

Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val
                725                 730                 735

Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr
            740                 745                 750

Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly
        755                 760                 765

Glu Trp Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu
    770                 775                 780

Ile Phe Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu
785                 790                 795                 800

Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met
                805                 810                 815
```

Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe
820 825 830

Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro
835 840 845

Val Pro Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu
850 855 860

Lys His Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly
865 870 875 880

Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp
885 890 895

Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile
900 905 910

Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val
915 920 925

Gly Phe Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala
930 935 940

Gly Glu Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met
945 950 955 960

Tyr Asn Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
965 970 975

<210> 52
<211> 3011
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 (được làm giống như của người 2) và hI2S, trình tự tổng hợp

<400> 52
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta ccaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaaggat cttccgaaac gcaggccaac 1440

tcgaccacag atgctctgaa cgttcttctc atcatcgtgg atgacctgcg cccctccctg 1500

ggctgttatg gggataagct ggtgaggtcc ccaaatattg accaactggc atcccacagc 1560

ctcctcttcc agaatgcctt tgcgcagcaa gcagtgtgcg ccccgagccg cgtttctttc 1620

ctcactggca ggagacctga caccacccgc ctgtacgact tcaactccta ctggagggtg 1680

cacgctggaa acttctccac catcccccag tacttcaagg agaatggcta tgtgaccatg 1740

tcggtgggaa aagtctttca ccctgggata tcttctaacc ataccgatga ttctccgtat 1800

agctggtctt ttccacctta tcatccttcc tctgagaagt atgaaaacac taagacatgt 1860

cgagggccag atggagaact ccatgccaac ctgctttgcc ctgtggatgt gctggatgtt 1920

cccgagggca ccttgcctga caaacagagc actgagcaag ccatacagtt gttggaaaag 1980

atgaaaacgt cagccagtcc tttcttcctg gccgttgggt atcataagcc acacatcccc 2040

ttcagatacc ccaaggaatt tcagaagttg tatcccttgg agaacatcac cctggccccc 2100

gatcccgagg tccctgatgg cctaccccct gtggcctaca acccctggat ggacatcagg 2160

caacgggaag acgtccaagc cttaaacatc agtgtgccgt atggtccaat tcctgtggac 2220

tttcagcgga aaatccgcca gagctacttt gcctctgtgt catatttgga tacacaggtc 2280

ggccgcctct tgagtgcttt ggacgatctt cagctggcca acagcaccat cattgcattt 2340

acctcggatc atgggtgggc tctaggtgaa catggagaat gggccaaata cagcaatttt 2400

gatgttgcta cccatgttcc cctgatattc tatgttcctg gaaggacggc ttcacttccg 2460

gaggcaggcg agaagctttt cccttacctc gacccttttg attccgcctc acagttgatg 2520

gagccaggca ggcaatccat ggaccttgtg gaacttgtgt ctcttttcc cacgctggct 2580

ggacttgcag gactgcaggt tccacctcgc tgccccgttc cttcatttca cgttgagctg 2640

tgcagagaag gcaagaacct tctgaagcat tttcgattcc gtgacttgga agaagatccg 2700

tacctccctg gtaatccccg tgaactgatt gcctatagcc agtatccccg gccttcagac 2760

atccctcagt ggaattctga caagccgagt ttaaaagata taaagatcat gggctattcc 2820

atacgcacca tagactatag gtatactgtg tgggttggct tcaatcctga tgaatttcta 2880

gctaactttt ctgacatcca tgcaggggaa ctgtattttg tggattctga cccattgcag 2940

gatcacaata tgtataatga ttcccaaggt ggagaccttt tccagttgtt gatgccttaa 3000

taagcggccg c 3011

<210> 53
<211> 975
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hI2S

<400> 53

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 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

Gly Ser Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val
450 455 460

Leu Leu Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly
465 470 475 480

Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser
485 490 495

Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser
500 505 510

Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr
515 520 525

Asp Phe Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile
530 535 540

Pro Gln Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys
545 550 555 560

Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr
565 570 575

Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn
580 585 590

Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu
595 600 605

Cys Pro Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys
610 615 620

Gln Ser Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser
625 630 635 640

Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro
645 650 655

Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile
660 665 670

Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala
675 680 685

Tyr Asn Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu
690 695 700

Asn Ile Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys
705 710 715 720

Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val
725 730 735

Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr
740 745 750

Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly
755 760 765

Glu Trp Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu
770 775 780

Ile Phe Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu
785 790 795 800

Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met
805 810 815

Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe
820 825 830

Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro
835 840 845

Val Pro Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu
850 855 860

Lys His Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly
865 870 875 880

Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp
885 890 895

Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile
900 905 910

Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val
915 920 925

Gly Phe Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala
930 935 940

Gly Glu Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met
945 950 955 960

Tyr Asn Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
965 970 975

<210> 54
<211> 3011

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hI2S, trình tự tổng hợp

<400> 54
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaaggat cttccgaaac gcaggccaac 1440

tcgaccacag atgctctgaa cgttcttctc atcatcgtgg atgacctgcg cccctccctg 1500

ggctgttatg gggataagct ggtgaggtcc ccaaatattg accaactggc atcccacagc 1560

ctcctcttcc agaatgcctt tgcgcagcaa gcagtgtgcg ccccgagccg cgtttctttc 1620

ctcactggca ggagacctga caccacccgc ctgtacgact tcaactccta ctggagggtg 1680

cacgctggaa acttctccac catcccccag tacttcaagg agaatggcta tgtgaccatg 1740

tcggtgggaa aagtctttca ccctgggata tcttctaacc ataccgatga ttctccgtat 1800

agctggtctt ttccacctta tcatccttcc tctgagaagt atgaaaacac taagacatgt 1860

cgagggccag atggagaact ccatgccaac ctgctttgcc ctgtggatgt gctggatgtt 1920

cccgagggca ccttgcctga caaacagagc actgagcaag ccatacagtt gttggaaaag 1980

atgaaaacgt cagccagtcc tttcttcctg gccgttgggt atcataagcc acacatcccc 2040

ttcagatacc ccaaggaatt tcagaagttg tatcccttgg agaacatcac cctggccccc 2100

gatcccgagg tccctgatgg cctaccccct gtggcctaca acccctggat ggacatcagg 2160

caacgggaag acgtccaagc cttaaacatc agtgtgccgt atggtccaat tcctgtggac 2220

tttcagcgga aaatccgcca gagctacttt gcctctgtgt catatttgga tacacaggtc 2280

ggccgcctct tgagtgcttt ggacgatctt cagctggcca acagcaccat cattgcattt 2340

acctcggatc atgggtgggc tctaggtgaa catggagaat gggccaaata cagcaatttt 2400

gatgttgcta cccatgttcc cctgatattc tatgttcctg gaaggacggc ttcacttccg 2460

gaggcaggcg agaagctttt cccttacctc gacccttttg attccgcctc acagttgatg 2520

gagccaggca ggcaatccat ggaccttgtg gaacttgtgt ctctttttcc cacgctggct 2580

ggacttgcag gactgcaggt tccacctcgc tgccccgttc cttcatttca cgttgagctg 2640

tgcagagaag gcaagaacct tctgaagcat tttcgattcc gtgacttgga agaagatccg 2700

tacctccctg gtaatccccg tgaactgatt gcctatagcc agtatccccg gccttcagac 2760

atccctcagt ggaattctga caagccgagt ttaaaagata taaagatcat gggctattcc 2820

atacgcacca tagactatag gtatactgtg tgggttggct tcaatcctga tgaatttcta 2880

gctaactttt ctgacatcca tgcaggggaa ctgtattttg tggattctga cccattgcag 2940

gatcacaata tgtataatga ttcccaaggt ggagaccttt tccagttgtt gatgccttaa 3000

taagcggccg c 3011

<210> 55
<211> 883
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 55

```
Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro
1               5                  10                  15

Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu
            20                  25                  30

Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu
        35                  40                  45

Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr
    50                  55                  60

Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr
65                  70                  75                  80

Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu
                85                  90                  95

Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe
            100                 105                 110

Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr
        115                 120                 125

Pro Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly Arg
145                 150                 155                 160

Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln Phe
                165                 170                 175

Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu Ala
            180                 185                 190

Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile Thr
        195                 200                 205

Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr Gly
    210                 215                 220

Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro Ser
                245                 250                 255

Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr Ile
            260                 265                 270

Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp Val
        275                 280                 285

Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His Leu
    290                 295                 300

Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val Glu
305                 310                 315                 320

Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp Leu
                325                 330                 335

Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly Phe
            340                 345                 350

Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg Arg
        355                 360                 365

Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala Gly
    370                 375                 380

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

Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr
                405                 410                 415

Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp
            420                 425                 430

Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile
        435                 440                 445

Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys
    450                 455                 460

Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly
```

465 470 475 480

Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu
485 490 495

Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile
500 505 510

Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val
515 520 525

Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp
530 535 540

Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val Pro
545 550 555 560

Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala Asp
565 570 575

Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg Trp
580 585 590

Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser Leu
595 600 605

Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln Gln
610 615 620

Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu
625 630 635 640

Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg
645 650 655

Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp
660 665 670

His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln
675 680 685

Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr
690 695 700

Asp Leu Gln Thr Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro
705 710 715 720

Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val
725 730 735

Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala Gly
740 745 750

Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg
755 760 765

Gln Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala
770 775 780

Arg Gly Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu
785 790 795 800

Arg Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile
805 810 815

Val Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln Leu
820 825 830

Gln Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln Val Leu
835 840 845

Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys
850 855 860

Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val
865 870 875 880

Ser Trp Cys

<210> 56
<211> 896
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 56

Gln Gln Gly Ala Ser Arg Pro Gly Pro Arg Asp Ala Gln Ala His Pro
1 5 10 15

```
Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro Pro Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu Gln Cys Glu
        35                  40                  45

Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala
    50                  55                  60

Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr Ala Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu Thr Leu Arg
            100                 105                 110

Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe Thr Ile Lys
        115                 120                 125

Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr Pro Arg Val
    130                 135                 140

His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe Ser Glu Glu
145                 150                 155                 160

Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly Arg Val Leu Leu
                165                 170                 175

Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln Phe Leu Gln Leu
            180                 185                 190

Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu Ala Glu His Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile Thr Leu Trp Asn
    210                 215                 220

Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr Gly Ser His Pro
225                 230                 235                 240

Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His Gly Val Phe Leu
                245                 250                 255
```

```
Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro Ser Pro Ala Leu
            260                 265                 270

Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr Ile Phe Leu Gly
        275                 280                 285

Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp Val Val Gly Tyr
    290                 295                 300

Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His Leu Cys Arg Trp
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val Glu Asn Met Thr
                325                 330                 335

Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp Leu Asp Tyr Met
            340                 345                 350

Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly Phe Arg Asp Phe
        355                 360                 365

Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg Arg Tyr Met Met
    370                 375                 380

Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala Gly Ser Tyr Arg
385                 390                 395                 400

Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile Thr Asn Glu Thr
                405                 410                 415

Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr Ala Phe Pro
            420                 425                 430

Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp Met Val Ala
        435                 440                 445

Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile Asp Met Asn
    450                 455                 460

Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys Pro Asn Asn
465                 470                 475                 480

Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly Gly Thr Leu
                485                 490                 495
```

Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu Ser Thr His
500 505 510

Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile Ala Ser His
515 520 525

Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val Ile Ser Arg
530 535 540

Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp Thr Gly Asp
545 550 555 560

Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val Pro Glu Ile Leu
565 570 575

Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala Asp Val Cys Gly
580 585 590

Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg Trp Thr Gln Leu
595 600 605

Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser Leu Leu Ser Leu
610 615 620

Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln Gln Ala Met Arg
625 630 635 640

Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu Tyr Thr Leu
645 650 655

Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg Pro Leu Phe
660 665 670

Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp His Gln Leu
675 680 685

Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln Ala Gly Lys
690 695 700

Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr Asp Leu Gln
705 710 715 720

Thr Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro Pro Ala Ala

725 730 735

Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val Thr Leu Pro
740 745 750

Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala Gly Tyr Ile Ile
755 760 765

Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg Gln Gln Pro
770 775 780

Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala Arg Gly Glu
785 790 795 800

Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu Arg Gly Ala
805 810 815

Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile Val Asn Glu
820 825 830

Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln Leu Gln Lys Val
835 840 845

Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln Val Leu Ser Asn Gly
850 855 860

Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys Val Leu Asp
865 870 875 880

Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
885 890 895

<210> 57
<211> 1333
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGAA

<400> 57

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 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

Gly Ser Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp
    450                 455                 460

Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr
465                 470                 475                 480

Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln
                485                 490                 495
```

```
Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro
            500                 505                 510

Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly
        515                 520                 525

Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp
    530                 535                 540

Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu
                565                 570                 575

Glu Thr Pro Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val
            580                 585                 590

Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp
        595                 600                 605

Gly Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp
    610                 615                 620

Gln Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly
625                 630                 635                 640

Leu Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg
                645                 650                 655

Ile Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu
            660                 665                 670

Tyr Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala
        675                 680                 685

His Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln
    690                 695                 700

Pro Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val
705                 710                 715                 720

Tyr Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu
                725                 730                 735
```

Asp Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe
740 745 750

His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val
755 760 765

Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn
770 775 780

Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp
785 790 795 800

Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly
805 810 815

Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro
820 825 830

Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe
835 840 845

Ile Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly
850 855 860

Ser Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp
865 870 875 880

Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met
885 890 895

Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp
900 905 910

Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val
915 920 925

Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln
930 935 940

Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu
945 950 955 960

Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro

965 970 975

Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly
980 985 990

His Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser
995 1000 1005

Val Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val
1010 1015 1020

Gly Ala Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu
1025 1030 1035

Cys Val Arg Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg
1040 1045 1050

Asn His Asn Ser Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe
1055 1060 1065

Ser Glu Pro Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg
1070 1075 1080

Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His
1085 1090 1095

Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro
1100 1105 1110

Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp His Gln Leu Leu Trp Gly
1115 1120 1125

Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Glu
1130 1135 1140

Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr Asp Leu Gln Thr
1145 1150 1155

Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro Pro Ala Ala
1160 1165 1170

Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val Thr Leu
1175 1180 1185

```
Pro Ala  Pro Leu Asp Thr Ile  Asn Val His Leu Arg  Ala Gly Tyr
    1190                 1195                 1200

Ile Ile  Pro Leu Gln Gly Pro  Gly Leu Thr Thr Thr  Glu Ser Arg
    1205                 1210                 1215

Gln Gln  Pro Met Ala Leu Ala  Val Ala Leu Thr Lys  Gly Gly Glu
    1220                 1225                 1230

Ala Arg  Gly Glu Leu Phe Trp  Asp Asp Gly Glu Ser  Leu Glu Val
    1235                 1240                 1245

Leu Glu  Arg Gly Ala Tyr Thr  Gln Val Ile Phe Leu  Ala Arg Asn
    1250                 1255                 1260

Asn Thr  Ile Val Asn Glu Leu  Val Arg Val Thr Ser  Glu Gly Ala
    1265                 1270                 1275

Gly Leu  Gln Leu Gln Lys Val  Thr Val Leu Gly Val  Ala Thr Ala
    1280                 1285                 1290

Pro Gln  Gln Val Leu Ser Asn  Gly Val Pro Val Ser  Asn Phe Thr
    1295                 1300                 1305

Tyr Ser  Pro Asp Thr Lys Val  Leu Asp Ile Cys Val  Ser Leu Leu
    1310                 1315                 1320

Met Gly  Glu Gln Phe Leu Val  Ser Trp Cys
    1325                 1330
```

<210> 58
<211> 1330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGAA

<400> 58

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30
```

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
```

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Ala
435 440 445

His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro Pro
450 455 460

Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu Gln
465 470 475 480

Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln
485 490 495

Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr Pro
500 505 510

Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr Ala
515 520 525

Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu Thr
530 535 540

Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe Thr
545 550 555 560

Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr Pro
565 570 575

Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe Ser
580 585 590

Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly Arg Val
595 600 605

Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln Phe Leu
610 615 620

Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu Ala Glu
625 630 635 640

His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile Thr Leu
645 650 655

Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr Gly Ser
660 665 670

His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His Gly Val
675 680 685

Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro Ser Pro
690 695 700

Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr Ile Phe
705 710 715 720

Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp Val Val
725 730 735

Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His Leu Cys

740 745 750

Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val Glu Asn
755 760 765

Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp Leu Asp
770 775 780

Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly Phe Arg
785 790 795 800

Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg Arg Tyr
805 810 815

Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala Gly Ser
820 825 830

Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile Thr Asn
835 840 845

Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr Ala
850 855 860

Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp Met
865 870 875 880

Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile Asp
885 890 895

Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys Pro
900 905 910

Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly Gly
915 920 925

Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu Ser
930 935 940

Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile Ala
945 950 955 960

Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val Ile
965 970 975

```
Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp Thr
          980                 985                 990

Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu  Gln Leu Ala Ser Ser  Val Pro Glu
       995                1000                1005

Ile Leu  Gln Phe Asn Leu Leu  Gly Val Pro Leu Val  Gly Ala Asp
    1010                1015                1020

Val Cys  Gly Phe Leu Gly Asn  Thr Ser Glu Glu Leu  Cys Val Arg
    1025                1030                1035

Trp Thr  Gln Leu Gly Ala Phe  Tyr Pro Phe Met Arg  Asn His Asn
    1040                1045                1050

Ser Leu  Leu Ser Leu Pro Gln  Glu Pro Tyr Ser Phe  Ser Glu Pro
    1055                1060                1065

Ala Gln  Gln Ala Met Arg Lys  Ala Leu Thr Leu Arg  Tyr Ala Leu
    1070                1075                1080

Leu Pro  His Leu Tyr Thr Leu  Phe His Gln Ala His  Val Ala Gly
    1085                1090                1095

Glu Thr  Val Ala Arg Pro Leu  Phe Leu Glu Phe Pro  Lys Asp Ser
    1100                1105                1110

Ser Thr  Trp Thr Val Asp His  Gln Leu Leu Trp Gly  Glu Ala Leu
    1115                1120                1125

Leu Ile  Thr Pro Val Leu Gln  Ala Gly Lys Ala Glu  Val Thr Gly
    1130                1135                1140

Tyr Phe  Pro Leu Gly Thr Trp  Tyr Asp Leu Gln Thr  Val Pro Ile
    1145                1150                1155

Glu Ala  Leu Gly Ser Leu Pro  Pro Pro Pro Ala Ala  Pro Arg Glu
    1160                1165                1170

Pro Ala  Ile His Ser Glu Gly  Gln Trp Val Thr Leu  Pro Ala Pro
    1175                1180                1185

Leu Asp  Thr Ile Asn Val His  Leu Arg Ala Gly Tyr  Ile Ile Pro
    1190                1195                1200
```

Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg Gln Gln Pro
1205 1210 1215

Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala Arg Gly
1220 1225 1230

Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu Arg
1235 1240 1245

Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile
1250 1255 1260

Val Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln
1265 1270 1275

Leu Gln Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln
1280 1285 1290

Val Leu Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro
1295 1300 1305

Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu
1310 1315 1320

Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
1325 1330

<210> 59
<211> 4076
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGAA, trình tự tổng hợp

<400> 59
acgcgtgccg ccaccatggg ttggagcctc atcttgctct tccttgtcgc tgttgctacg 60

cgagtcggca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 660

aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagtccaaat atggtccccc atgcccacca tgcccagcac ctgagttcct gggggggtcca 780

tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaagga tctgctcacc ctggacggcc tagggccgtg 1440

cctacccagt gcgacgtgcc tcctaattcc aggttcgact gcgcccccga taaagccatc 1500

acccaggaac agtgtgaggc caggggctgt tgctatattc ccgccaagca gggcctgcag 1560

ggcgctcaga tgggccagcc ctggtgcttc ttccccccct cctatccctc ctacaagctg 1620

gaaaacctgt cctcctccga gatgggctac acagccaccc tcacaaggac aacccccacc 1680

ttcttcccca aggacatcct caccctgcgg ctggatgtga tgatggagac cgagaaccgg 1740

ctgcacttca ccatcaagga ccctgccaat cggcggtacg aggtgcctct ggaaaccccc 1800

cgggtgcact ccagggctcc ttcccctctg tatagcgtgg agtttagcga ggagcccttc 1860

ggcgtgatcg tgcaccggca gctcgacgga agggtgctgc tgaacaccac cgtcgccccc 1920

ctgttcttcg ccgatcagtt cctccagctg tccacctccc tgccctccca gtacattacc 1980

ggcctggctg agcacctgag ccccctgatg ctgtccacca gctggacaag gatcaccctg 2040

tggaatcggg acctcgctcc caccctgga gccaatctgt acggcagcca ccccttctac 2100

ctggccctcg aagatggagg cagcgctcat ggcgtgttcc tgctgaattc caacgctatg 2160

gacgtggtgc tccaaccctc ccctgccctg tcctggagga gcacaggcgg cattctggac 2220

gtctacattt tcctcggccc cgagcctaaa tccgtcgtcc agcagtacct ggacgtggtg 2280

ggctaccctt ttatgcctcc ttactggggc ctgggctttc acctgtgtag gtggggctat 2340

tccagcaccg ctattacacg gcaggtcgtc gaaaacatga cacgggccca ctttcccctg 2400

gacgtccaat ggaatgacct ggactacatg gactcccggc gggacttcac attcaataag 2460

gacggcttcc gggacttccc tgccatggtg caggagctgc atcagggagg ccggaggtac 2520

atgatgattg tggaccctgc tatttccagc tccggacctg ctggctccta ccggccctac 2580

gacgagggac tgcggagggg cgtcttcatc acaaacgaaa ccggtcagcc cctgattgga 2640

aaggtgtggc ccggttctac agctttcccc gactttacaa accccacagc cctggcttgg 2700

tgggaggaca tggtggccga gtttcacgac caggtgcctt tcgacggcat gtggatcgat 2760

atgaacgagc cttccaactt tatcaggggc agcgaggatg gctgccccaa caacgagctc 2820

gagaatcccc cctacgtccc cggagtcgtg ggaggcacac tccaggctgc cacaatctgc 2880

gccagctccc atcagttcct gagcacccat tacaacctgc ataacctgta cggcctcacc 2940

gaagccatcg ccagccatag ggctctggtg aaggccaggg gaacacggcc tttcgtgatc 3000

tccaggagca catttgccgg ccacggcagg tacgctggcc actggacagg cgatgtctgg 3060

tcctcctggg agcaactggc ttccagcgtc cccgagatcc tccagttcaa cctgctgggc 3120

gtgcccctgg tgggcgccga cgtgtgcggc tttctcggca acacctccga ggagctgtgt 3180

gtgcggtgga cccagctggg cgccttctat ccctttatgc ggaatcacaa cagcctgctg 3240

tccctgcctc aggaacccta cagcttcagc gaacctgctc agcaggccat gcggaaggcc 3300

ctgaccctcc ggtatgccct gctgccccac ctctataccc tgtttcatca ggctcatgtg 3360

gctggcgaga cagtggctag gcctctgttc ctggagtttc ccaaggattc cagcacatgg 3420

acagtggacc atcagctgct gtggggcgag gctctgctga tcacacccgt gctgcaggcc 3480

ggcaaagccg aggtgacagg ctatttcccc ctgggaacct ggtacgacct ccagacagtg 3540

cccattgagg ccctgggttc tctccctcct cctcctgccg ctcccaggga acctgctatc 3600

cactccgaag gccagtgggt gaccctgcct gctcccctgg acacaatcaa cgtccacctg 3660

cgggctggct acattattcc tctccaggga cccggcctga caaccacaga gagcaggcag 3720

cagcccatgg ccctggctgt cgctctgaca aaaggaggcg aggcccgggg agagctcttc 3780

tgggatgacg gcgagagcct ggaggtcctg gagaggggag cctataccca ggtgatcttc 3840

ctcgcccgga acaacaccat tgtgaacgag ctggtgaggg tcacatccga aggagccgga 3900

ctgcaactgc agaaagtgac agtgctgggc gtcgccaccg ctcctcaaca ggtgctgtcc 3960

aacggcgtgc ccgtctccaa ctttacctac agccccgaca ccaaggtgct ggacatttgt 4020

gtgtccctgc tgatgggcga acagtttctg gtgtcctggt gttaataagc ggccgc 4076

<210> 60
<211> 245
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR số 3N chuỗi đơn được làm giống như của người

<400> 60

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu
130 135 140

Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 61
<211> 226
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

<400> 61

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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
225

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 1 của CDR1 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

<400> 62

Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr Trp
1 5

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin 2 của CDR1 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

<400> 63

Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 64
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của vùng khung 3 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

<400> 64

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

<400> 65

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người

<400> 66

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 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> 67
<211> 1427
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người, trình tự tổng hợp

<400> 67
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaataag cggccgc 1427

<210> 68
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4)

<400> 68

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 69
<211> 1418
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4), trình tự tổng hợp

<400> 69
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 660

aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagtccaaat atggtccccc atgcccacca tgcccagcac ctgagttcct gggggggtcca 780

tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaataa gcggccgc 1418

<210> 70
<211> 218
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 70

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
35 40 45

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
180 185 190

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 71
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người, còn được đưa vào với vùng Fc của IgG người

<400> 71

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
35 40 45

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
180 185 190

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
245 250 255

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
260 265 270

Met Asn Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
275 280 285

Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser
290 295 300

Glu Lys Phe Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
305 310 315 320

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met

325 330 335

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly
340 345 350

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
355 360 365

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
370 375 380

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
385 390 395 400

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
405 410 415

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
420 425 430

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
435 440 445

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
450 455 460

Asp Lys Thr His Thr
465

<210> 72
<211> 1491
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR 3N được làm giống như của người, còn được đưa vào với vùng Fc của IgG người

<400> 72
acgcgtcgcc accatgggtt ggagcctcat cttgctcttc cttgtcgctg ttgctacgcg 60

agtcggcagc ccagcacctg aactcctggg aggtccgtca gtcttcctct tccccccaaa 120

acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt 180

gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa 240

tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct 300

caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa 360

agccctccca gccccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc 420

acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac 480

ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 540

gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct 600

ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc 660

cgtgatgcac gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 720

taaaggtggc ggagggtctg gaggaggcgg tagcggcgga ggaggttccg ggggcggtgg 780

aagcggaggc ggtggatccg aggtgcaact agtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc 840

cggggagtct ctgaagattt cctgtaaggg ttctggatac agctttatga actactggct 900

gggatgggtg cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggggaca tctaccccgg 960

cggagactac cctacataca gcgagaagtt caaggtccag gtcaccatct cagccgacaa 1020

gtccatcagc accgcctacc tgcagttgag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta 1080

ttactgtgcg agatcaggca attacgacga agtggcctac tggggccaag gaaccctggt 1140

caccgtctcc tcagctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa 1200

gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc 1260

ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt 1320

cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt 1380

gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa 1440

gaaagttgag ccgaagagct gtgataagac gcatacgtaa taagcggccg c 1491

<210> 73
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của vùng khung 3 trong chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3 được làm giống như của người

<400> 73

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 74
<211> 46
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của miền gắn kết albumin

<400> 74

Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Tyr Tyr Lys Asp Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Lys Ala Leu Ile Asp Glu Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 75
<211> 628
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 75

Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp
1 5 10 15

Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro
20 25 30

His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn
35 40 45

Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg
50 55 60

Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg
65 70 75 80

Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu
85 90 95

Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser
100 105 110

Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys
115 120 125

Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu
130 135 140

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

His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr
165 170 175

Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg
180 185 190

Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu
195 200 205

Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr
210 215 220

Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly
225 230 235 240

Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln
245 250 255

Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn
260 265 270

Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg
275 280 285

Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His
290 295 300

Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu
305 310 315 320

Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala
325 330 335

Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro
340 345 350

His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu
355 360 365

Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly
370 375 380

Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His
385 390 395 400

Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr
405 410 415

Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr
420 425 430

Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr
435 440 445

Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg
450 455 460

Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg
465 470 475 480

Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly
485 490 495

Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu
500 505 510

Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg
515 520 525

Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser
530 535 540

Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe
545 550 555 560

Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr
565 570 575

Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser
580 585 590

Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser
595 600 605

Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser
610 615 620

Pro Gly Asn Pro
625

<210> 76
<211> 626
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 76

Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu
1 5 10 15

Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro His Ser
20 25 30

Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala
35 40 45

Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr His
50 55 60

Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu
65 70 75 80

Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu
85 90 95

Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly His
100 105 110

Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu
115 120 125

Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His
130 135 140

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

Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp
165 170 175

Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly
180 185 190

Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp
195 200 205

Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu
210 215 220

Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly Ala Arg
225 230 235 240

Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln Gln Ile
245 250 255

Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu
260 265 270

Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp
275 280 285

Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His Gln Asn
290 295 300

Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser
305 310 315 320

Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala Gln Arg
325 330 335

Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro His Val
340 345 350

Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu
355 360 365

Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr Val
370 375 380

Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His Arg Pro

385 390 395 400

Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser
405 410 415

Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr Leu Arg
420 425 430

Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr
435 440 445

Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly
450 455 460

Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala
465 470 475 480

Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg
485 490 495

Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val His
500 505 510

Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg
515 520 525

Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu
530 535 540

His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln
545 550 555 560

Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn
565 570 575

Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg
580 585 590

Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro
595 600 605

Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly
610 615 620

Asn Pro
625

<210> 77
<211> 279
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 77

Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp
1 5 10 15

Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu
20 25 30

Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr
35 40 45

Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln
50 55 60

Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln
65 70 75 80

Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala
85 90 95

Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val
100 105 110

Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu
115 120 125

Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala
130 135 140

Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His
145 150 155 160

Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala
165 170 175

Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu
180 185 190

Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile
195 200 205

Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln
210 215 220

Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp
225 230 235 240

Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu
245 250 255

Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala
260 265 270

His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
275

<210> 78
<211> 583
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 78

Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu
1 5 10 15

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

Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly
35 40 45

Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala
50 55 60

Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala
65 70 75 80

Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met
85 90 95

Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly
100 105 110

```
Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp
        115                 120                 125

Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser
    130                 135                 140

Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp
145                 150                 155                 160

Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala
                165                 170                 175

Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg
            180                 185                 190

Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu
        195                 200                 205

Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe
    210                 215                 220

Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His
225                 230                 235                 240

Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu
                245                 250                 255

Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn
            260                 265                 270

His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly
        275                 280                 285

Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu
    290                 295                 300

Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe
305                 310                 315                 320

Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met
                325                 330                 335

Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp
            340                 345                 350
```

Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu
355 360 365

Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His
370 375 380

Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr
385 390 395 400

Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu
405 410 415

Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val
420 425 430

Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly
435 440 445

Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val
450 455 460

Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile
465 470 475 480

Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr
485 490 495

Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr
500 505 510

Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr
515 520 525

His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu
530 535 540

Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu
545 550 555 560

Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu
565 570 575

Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
580

<210> 79
<211> 489
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 79

Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly
1 5 10 15

Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val
35 40 45

Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro
50 55 60

Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly
65 70 75 80

Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg
85 90 95

Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro
100 105 110

Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly
115 120 125

Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe
130 135 140

Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro
145 150 155 160

Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu
165 170 175

Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala
180 185 190

Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His
195 200 205

His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser
210 215 220

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

Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr
245 250 255

Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser
260 265 270

Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr
275 280 285

Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile
290 295 300

Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro
305 310 315 320

Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp
325 330 335

Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg
340 345 350

Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val
355 360 365

Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly
370 375 380

Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser
385 390 395 400

Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp
405 410 415

Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro
420 425 430

Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu

435 440 445

Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp
450 455 460

Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala
465 470 475 480

Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
485

<210> 80
<211> 482
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 80

Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu
1 5 10 15

Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala
20 25 30

Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser
35 40 45

Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His
50 55 60

Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser
65 70 75 80

Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val
85 90 95

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

Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val
115 120 125

Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln
130 135 140

Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro

145 150 155 160

His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys
165 170 175

Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn
195 200 205

Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly
210 215 220

Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala
225 230 235 240

Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile
245 250 255

Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu
260 265 270

Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val
275 280 285

Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp
290 295 300

Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr
305 310 315 320

Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro
325 330 335

Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met
340 345 350

Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His
355 360 365

Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val
370 375 380

Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro
385 390 395 400

Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp
405 410 415

Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala
420 425 430

Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu
435 440 445

Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp
450 455 460

Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn
465 470 475 480

Glu Leu

<210> 81
<211> 497
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 81

Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys
1 5 10 15

Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro
20 25 30

Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg
35 40 45

Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly
50 55 60

Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly
65 70 75 80

Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu
85 90 95

Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu
100 105 110

Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe
115 120 125

Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu
130 135 140

His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu
145 150 155 160

Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala
165 170 175

Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn
180 185 190

Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr
195 200 205

Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys
210 215 220

Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu
225 230 235 240

Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln
245 250 255

Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr
260 265 270

His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu
275 280 285

Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr
290 295 300

Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala
305 310 315 320

Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu
325 330 335

Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val
340 345 350

Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile
355 360 365

Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala
370 375 380

Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser
385 390 395 400

Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met
405 410 415

Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln
420 425 430

Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala
435 440 445

Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser
450 455 460

Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu
465 470 475 480

Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg
485 490 495

Gln

<210> 82
<211> 544
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 82

Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp
1 5 10 15

Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe
20 25 30

```
Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala
        35                  40                  45

Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu
    50                  55                  60

Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val
65                  70                  75                  80

Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile
                85                  90                  95

Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu
            100                 105                 110

Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu
        115                 120                 125

Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu
    130                 135                 140

Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr
145                 150                 155                 160

Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly
                165                 170                 175

Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu
            180                 185                 190

Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys
        195                 200                 205

Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe
    210                 215                 220

Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg
225                 230                 235                 240

Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu
                245                 250                 255

Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val
            260                 265                 270
```

Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp
275 280 285

Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val
290 295 300

Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg
305 310 315 320

Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu
325 330 335

Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg
340 345 350

His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr
355 360 365

Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile
370 375 380

Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro
385 390 395 400

Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His
405 410 415

Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp
420 425 430

Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro
435 440 445

Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly
450 455 460

Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro
465 470 475 480

Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu
485 490 495

Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val

500 505 510

Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly
515 520 525

Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn Pro
530 535 540

<210> 83
<211> 720
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 83

Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu
1 5 10 15

Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala
20 25 30

Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala
50 55 60

Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly
85 90 95

Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val
100 105 110

Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu
115 120 125

Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala
130 135 140

Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly
145 150 155 160

Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu

165 170 175

Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro
180 185 190

Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp
195 200 205

Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly
210 215 220

His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr
225 230 235 240

Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe
245 250 255

Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe
260 265 270

Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala
275 280 285

Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu
290 295 300

Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr
305 310 315 320

Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln
325 330 335

Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg
340 345 350

Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr
355 360 365

Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu
370 375 380

His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val
385 390 395 400

Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val
405 410 415

Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr
420 425 430

Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu
435 440 445

Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His
450 455 460

Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn
465 470 475 480

Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg
485 490 495

Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp
500 505 510

Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala
515 520 525

Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala
530 535 540

Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr
545 550 555 560

Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala
565 570 575

Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg
580 585 590

Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser
595 600 605

Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr
610 615 620

Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu
625 630 635 640

Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu
645 650 655

Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His
660 665 670

Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser
675 680 685

Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala
690 695 700

Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
705 710 715 720

<210> 84
<211> 629
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 84

Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys
1 5 10 15

Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu
35 40 45

Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile
50 55 60

Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu
65 70 75 80

Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg
85 90 95

Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val
100 105 110

Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu
115 120 125

```
Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu
    130                 135                 140

Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro
145                 150                 155                 160

Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly
                165                 170                 175

Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp
        195                 200                 205

Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr
    210                 215                 220

Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu
225                 230                 235                 240

Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly
                245                 250                 255

Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His
            260                 265                 270

Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile
    290                 295                 300

Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro
305                 310                 315                 320

Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly
                325                 330                 335

Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg
            340                 345                 350

Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu
        355                 360                 365
```

Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu
370 375 380

Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser
385 390 395 400

Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys
405 410 415

Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser
420 425 430

His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr
435 440 445

Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn
450 455 460

Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn
465 470 475 480

Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln
485 490 495

Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys
500 505 510

Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His
515 520 525

Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu Leu
530 535 540

Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val
545 550 555 560

Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro
565 570 575

Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg Gln
580 585 590

Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala

595 600 605

Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu
610 615 620

Asn Ser Leu Phe Thr
625

<210> 85
<211> 643
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 85

Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile
1 5 10 15

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

Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly
50 55 60

Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp
65 70 75 80

Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys
85 90 95

Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro
100 105 110

Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu
115 120 125

Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His
130 135 140

Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu

165 170 175

Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser
180 185 190

Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile
195 200 205

Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr
210 215 220

Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp
225 230 235 240

Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn
245 250 255

Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr
260 265 270

Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro
275 280 285

Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His
290 295 300

Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly
305 310 315 320

His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly
325 330 335

Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys
340 345 350

Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr
355 360 365

Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp
370 375 380

Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu
385 390 395 400

Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu
405 410 415

His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys
420 425 430

Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr
435 440 445

Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn
450 455 460

Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp
465 470 475 480

Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro
485 490 495

Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp
500 505 510

Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr
515 520 525

Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly Gly
530 535 540

Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala Asn
545 550 555 560

Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala
565 570 575

Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr Leu
580 585 590

Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser Leu
595 600 605

Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile
610 615 620

Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu
625 630 635 640

Ala Thr Arg

<210> 86
<211> 374
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 86

Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn
20 25 30

Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys
35 40 45

Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn
50 55 60

Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu
65 70 75 80

Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys
85 90 95

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

Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu
115 120 125

Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val
130 135 140

Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln
145 150 155 160

Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr
165 170 175

Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly
180 185 190

Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile
195 200 205

Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp
210 215 220

Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr
225 230 235 240

Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala
245 250 255

Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val
260 265 270

Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala
275 280 285

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

His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu
305 310 315 320

Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val
325 330 335

Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu
340 345 350

Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro
355 360 365

Asp Pro Cys Ile Gly Trp
370

<210> 87
<211> 435
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 87

Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His
20 25 30

Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp
35 40 45

His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp
50 55 60

Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr
65 70 75 80

Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala
85 90 95

Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr
100 105 110

Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly
115 120 125

Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg
130 135 140

Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro
145 150 155 160

Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val
165 170 175

Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys
180 185 190

Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr
195 200 205

Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val
210 215 220

Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys
225 230 235 240

His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser
245 250 255

Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser
260 265 270

Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser
275 280 285

Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr
290 295 300

Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe
305 310 315 320

Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu
325 330 335

Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr
340 345 350

Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe
355 360 365

Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr
370 375 380

Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys
385 390 395 400

Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu
405 410 415

Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr
420 425 430

Gly Val Lys
435

<210> 88
<211> 962
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 88

Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val
1 5 10 15

His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val
20 25 30

Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val
35 40 45

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

Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His
65 70 75 80

Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln
85 90 95

Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala
100 105 110

Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg
115 120 125

Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp
130 135 140

His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala
145 150 155 160

Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp
165 170 175

Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala
180 185 190

Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu
195 200 205

Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys
210 215 220

Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala
225 230 235 240

Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg

245 250 255

Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln
260 265 270

Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg
275 280 285

Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr
290 295 300

Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr
305 310 315 320

Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His
325 330 335

Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr
340 345 350

Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala
355 360 365

Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser
370 375 380

Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val
385 390 395 400

Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu
405 410 415

Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala
420 425 430

Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn
435 440 445

Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile
450 455 460

Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro
465 470 475 480

Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val
485 490 495

Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro
500 505 510

Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr
515 520 525

Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala Pro
530 535 540

Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn
545 550 555 560

Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu
565 570 575

Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr Phe
580 585 590

Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala Ser
595 600 605

Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val Ser
610 615 620

Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu Val
625 630 635 640

His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro
645 650 655

Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val
660 665 670

Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu
675 680 685

Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile Leu
690 695 700

Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr Glu
705 710 715 720

```
Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile Thr
                725                 730                 735

Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser Gln Gly Gly
            740                 745                 750

Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser Leu Glu Leu Met Val His Arg Arg Leu
        755                 760                 765

Leu Lys Asp Asp Gly Arg Gly Val Ser Glu Pro Leu Met Glu Asn Gly
    770                 775                 780

Ser Gly Ala Trp Val Arg Gly Arg His Leu Val Leu Leu Asp Thr Ala
785                 790                 795                 800

Gln Ala Ala Ala Ala Gly His Arg Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu
                805                 810                 815

Ala Pro Gln Val Val Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn Leu
            820                 825                 830

Gly Ala Pro Pro Arg Thr Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp Leu Pro
        835                 840                 845

Pro Ser Val His Leu Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro Glu Met Val
    850                 855                 860

Leu Leu Arg Leu Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu Asp Ser Gly Arg
865                 870                 875                 880

Asn Leu Ser Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg Asp Leu Phe Ser Thr
                885                 890                 895

Phe Thr Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr Leu Val Ala Asn Gln Leu
            900                 905                 910

Arg Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr
        915                 920                 925

Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu
    930                 935                 940

Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val
945                 950                 955                 960
```

Asp Gly

<210> 89
<211> 1124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGAA

<400> 89

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val
                245                 250                 255

Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln
            260                 265                 270

Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly
        275                 280                 285

Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser
    290                 295                 300

Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr
305                 310                 315                 320

Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile
                325                 330                 335

Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His
            340                 345                 350

Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu
        355                 360                 365

Thr Pro Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu
    370                 375                 380

Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly
385                 390                 395                 400

Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln
```

405 410 415

Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu
420 425 430

Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile
435 440 445

Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr
450 455 460

Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His
465 470 475 480

Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro
485 490 495

Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr
500 505 510

Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp
515 520 525

Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His
530 535 540

Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val
545 550 555 560

Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp
565 570 575

Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly
580 585 590

Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg
595 600 605

Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala
610 615 620

Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile
625 630 635 640

Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser
645 650 655

Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu
660 665 670

Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp
675 680 685

Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly
690 695 700

Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val
705 710 715 720

Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe
725 730 735

Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala
740 745 750

Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe
755 760 765

Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His
770 775 780

Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val
785 790 795 800

Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala
805 810 815

Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg
820 825 830

Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser
835 840 845

Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln
850 855 860

Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His
865 870 875 880

```
Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala
                885                 890                 895

Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val
            900                 905                 910

Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu
        915                 920                 925

Gln Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp
    930                 935                 940

Tyr Asp Leu Gln Thr Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro
945                 950                 955                 960

Pro Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp
                965                 970                 975

Val Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala
            980                 985                 990

Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly  Pro Gly Leu Thr Thr  Thr Glu Ser
        995                 1000                1005

Arg Gln  Gln Pro Met Ala Leu  Ala Val Ala Leu Thr  Lys Gly Gly
    1010                1015                1020

Glu Ala  Arg Gly Glu Leu Phe  Trp Asp Asp Gly Glu  Ser Leu Glu
    1025                1030                1035

Val Leu  Glu Arg Gly Ala Tyr  Thr Gln Val Ile Phe  Leu Ala Arg
    1040                1045                1050

Asn Asn  Thr Ile Val Asn Glu  Leu Val Arg Val Thr  Ser Glu Gly
    1055                1060                1065

Ala Gly  Leu Gln Leu Gln Lys  Val Thr Val Leu Gly  Val Ala Thr
    1070                1075                1080

Ala Pro  Gln Gln Val Leu Ser  Asn Gly Val Pro Val  Ser Asn Phe
    1085                1090                1095

Thr Tyr  Ser Pro Asp Thr Lys  Val Leu Asp Ile Cys  Val Ser Leu
    1100                1105                1110
```

Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
1115 1120

<210> 90
<211> 1075
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hIDUA, IgG4 HC-IDUA

<400> 90

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Ala
435 440 445

Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro
450 455 460

Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro His
465 470 475 480

Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu
485 490 495

Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr
500 505 510

His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly
515 520 525

Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg
530 535 540

Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly
545 550 555 560

His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp
565 570 575

Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala
580 585 590

His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp His His
595 600 605

Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr
610 615 620

Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu
625 630 635 640

Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser
645 650 655

Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly
660 665 670

Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly Ala
675 680 685

Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln Gln
690 695 700

Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp
705 710 715 720

Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala
725 730 735

Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His Gln
740 745 750

Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu
755 760 765

Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala Gln
770 775 780

Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro His
785 790 795 800

Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala
805 810 815

Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr
820 825 830

Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His Arg
835 840 845

Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala
850 855 860

Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr Leu
865 870 875 880

```
Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg
                885                 890                 895

Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu
            900                 905                 910

Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala
        915                 920                 925

Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly
    930                 935                 940

Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val
945                 950                 955                 960

His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu
                965                 970                 975

Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser Asp
            980                 985                 990

Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu  Trp Thr Tyr Glu Ile  Gln Phe Ser
        995                 1000                1005

Gln Asp  Gly Lys Ala Tyr Thr  Pro Val Ser Arg Lys  Pro Ser Thr
    1010                1015                1020

Phe Asn  Leu Phe Val Phe Ser  Pro Asp Thr Gly Ala  Val Ser Gly
    1025                1030                1035

Ser Tyr  Arg Val Arg Ala Leu  Asp Tyr Trp Ala Arg  Pro Gly Pro
    1040                1045                1050

Phe Ser  Asp Pro Val Pro Tyr  Leu Glu Val Pro Val  Pro Arg Gly
    1055                1060                1065

Pro Pro  Ser Pro Gly Asn Pro
    1070                1075
```

<210> 91
<211> 1113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hIDUA, IgG4 HC-GS8-IDUA

<400> 91

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
465 470 475 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala
485 490 495

Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe
500 505 510

Cys Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp
515 520 525

Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly
530 535 540

Ile Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg
545 550 555 560

Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly
565 570 575

Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu
580 585 590

Met Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln
595 600 605

Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile
610 615 620

Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp
625 630 635 640

Asn Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln
645 650 655

Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala
660 665 670

Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro
675 680 685

Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly
690 695 700

Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser
705 710 715 720

Leu His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu
725 730 735

Lys Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp
740 745 750

Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu
755 760 765

Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys
770 775 780

Val Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala
785 790 795 800

Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His
805 810 815

Pro His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn
820 825 830

Asn Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr
835 840 845

Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu
850 855 860

Val Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val
865 870 875 880

Leu Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala
885 890 895

Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg
900 905 910

Ser Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly
915 920 925

Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp
930 935 940

Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln
945 950 955 960

Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg
965 970 975

Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu
980 985 990

Pro Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro
995 1000 1005

Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln
1010 1015 1020

Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu
1025 1030 1035

Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr
1040 1045 1050

Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser
1055 1060 1065

Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu
1070 1075 1080

Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr
1085 1090 1095

Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1100 1105 1110

<210> 92
<211> 1173
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hIDUA, IgG4 HC-GS20-IDUA

<400> 92

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460
```

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu
545 550 555 560

Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu
565 570 575

Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu
580 585 590

Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val
595 600 605

Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly
610 615 620

Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu
625 630 635 640

Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala
645 650 655

Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp
660 665 670

Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly
675 680 685

Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp
690 695 700

His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn
705 710 715 720

Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu
725 730 735

Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro
740 745 750

Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe
755 760 765

Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys
770 775 780

Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala
785 790 795 800

Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr
805 810 815

Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp
820 825 830

Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln
835 840 845

His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala
850 855 860

Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe
865 870 875 880

Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro
885 890 895

Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
900 905 910

Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala
915 920 925

Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala

930 935 940

His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile
945 950 955 960

Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val
965 970 975

Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val
980 985 990

Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg
995 1000 1005

Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg
1010 1015 1020

Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu
1025 1030 1035

Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro
1040 1045 1050

Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro
1055 1060 1065

Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln
1070 1075 1080

Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu
1085 1090 1095

Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr
1100 1105 1110

Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser
1115 1120 1125

Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu
1130 1135 1140

Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr
1145 1150 1155

Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1160 1165 1170

<210> 93
<211> 869
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS3-IDUA

<400> 93

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu
245 250 255

Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu
260 265 270

Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu
275 280 285

Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val
290 295 300

Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly
305 310 315 320

Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu
325 330 335

Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala
340 345 350

Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp
355 360 365

Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly
370 375 380

Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp
385 390 395 400

His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn
405 410 415

Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu
420 425 430

Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro
435 440 445

Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe
450 455 460

Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys
465 470 475 480

Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala
485 490 495

Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr
500 505 510

Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp
515 520 525

Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln
530 535 540

His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala
545 550 555 560

Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe
565 570 575

Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro
580 585 590

Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
595 600 605

Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala
610 615 620

Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala
625 630 635 640

His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile
645 650 655

Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val
660 665 670

Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val
675 680 685

Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg
690 695 700

Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met
705 710 715 720

Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala
725 730 735

Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu
740 745 750

Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr
755 760 765

Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp
770 775 780

Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln
785 790 795 800

Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser
805 810 815

Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly
820 825 830

Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe
835 840 845

Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro
850 855 860

Ser Pro Gly Asn Pro
865

<210> 94

<211> 879
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS5-IDUA

<400> 94

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Pro His
245 250 255

Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe
260 265 270

Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp
275 280 285

Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly
290 295 300

Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu
305 310 315 320

Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn
325 330 335

Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu
340 345 350

Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp
355 360 365

Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser
370 375 380

Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys
385 390 395 400

Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn
405 410 415

Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser
420 425 430

Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly
435 440 445

Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu
450 455 460

Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val
465 470 475 480

Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile
485 490 495

Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu
500 505 510

Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro
515 520 525

Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr
530 535 540

Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu
545 550 555 560

Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn
565 570 575

Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr
580 585 590

Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu
595 600 605

Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu
610 615 620

Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser
625 630 635 640

Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro
645 650 655

Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr
660 665 670

Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly
675 680 685

Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn
690 695 700

Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val
705 710 715 720

Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro
725 730 735

Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu
740 745 750

Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala
755 760 765

Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro
770 775 780

Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly
785 790 795 800

Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys
805 810 815

Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val
820 825 830

Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala
835 840 845

Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr
850 855 860

Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
865 870 875

<210> 95
<211> 904
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS10-IDUA

<400> 95

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala
275 280 285

Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys
290 295 300

Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp
305 310 315 320

Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile
325 330 335

Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly
340 345 350

Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr
355 360 365

Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met
370 375 380

Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val
385 390 395 400

Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly
405 410 415

Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn
420 425 430

Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly
435 440 445

Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser
450 455 460

Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro
465 470 475 480

Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr
485 490 495

Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu
500 505 510

His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys
515 520 525

Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr
530 535 540

Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro
545 550 555 560

Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val
565 570 575

Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe
580 585 590

Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro
595 600 605

His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn
610 615 620

Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala
625 630 635 640

Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val
645 650 655

Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu
660 665 670

Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala
675 680 685

Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser
690 695 700

Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu
705 710 715 720

Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly
725 730 735

Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe
740 745 750

Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro
755 760 765

Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro
770 775 780

Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly
785 790 795 800

Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val
805 810 815

Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr
820 825 830

Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg
835 840 845

Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala
850 855 860

Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro
865 870 875 880

Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg
885 890 895

Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
900

<210> 96
<211> 954

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-GS20-IDUA

<400> 96

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp
325 330 335

Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly
340 345 350

Phe Cys Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser
355 360 365

Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg
370 375 380

Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr
385 390 395 400

Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp
405 410 415

Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu
420 425 430

Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln
435 440 445

Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr
450 455 460

Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr
465 470 475 480

Trp Asn Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met
485 490 495

Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala
500 505 510

Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr
515 520 525

Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp
530 535 540

Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile
545 550 555 560

Ser Leu His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln
565 570 575

Glu Lys Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala
580 585 590

Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser
595 600 605

Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val
610 615 620

Lys Val Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser
625 630 635 640

Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr
645 650 655

His Pro His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val
660 665 670

```
Asn Asn Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu
        675                 680                 685

Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala
    690                 695                 700

Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly
705                 710                 715                 720

Val Leu Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg
                725                 730                 735

Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn
            740                 745                 750

Arg Ser Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro
        755                 760                 765

Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro
    770                 775                 780

Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu
785                 790                 795                 800

Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro
                805                 810                 815

Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg
            820                 825                 830

Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro
        835                 840                 845

Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln
    850                 855                 860

Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp
865                 870                 875                 880

Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val
                885                 890                 895

Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr
            900                 905                 910
```

Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala
915 920 925

Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val
930 935 940

Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
945 950

<210> 97
<211> 1140
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hIDUA, Fab HC-IDUA nối tiếp

<400> 97

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
260 265 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
275 280 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
290 295 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305 310 315 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp
        515                 520                 525

Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro
    530                 535                 540

His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn
545                 550                 555                 560

Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg
                565                 570                 575

Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg
            580                 585                 590

Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu
        595                 600                 605
```

Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser
610 615 620

Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys
625 630 635 640

Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu
645 650 655

Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp His
660 665 670

His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr
675 680 685

Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg
690 695 700

Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu
705 710 715 720

Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr
725 730 735

Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly
740 745 750

Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln
755 760 765

Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn
770 775 780

Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg
785 790 795 800

Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His
805 810 815

Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu
820 825 830

Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala
835 840 845

Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro
850 855 860

His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu
865 870 875 880

Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly
885 890 895

Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His
900 905 910

Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr
915 920 925

Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr
930 935 940

Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr
945 950 955 960

Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg
965 970 975

Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg
980 985 990

Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly
995 1000 1005

Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu
1010 1015 1020

Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val
1025 1030 1035

Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu
1040 1045 1050

Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr
1055 1060 1065

Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser

1070 1075 1080

Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr
1085 1090 1095

Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp
1100 1105 1110

Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val
1115 1120 1125

Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1130 1135 1140

<210> 98
<211> 477
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của kháng thể kháng hTfR số 3N (2) chuỗi đơn được làm giống như của người

<400> 98

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr
            260                 265                 270

Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val
        275                 280                 285

His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
305                 310                 315                 320

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                325                 330                 335

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
            340                 345                 350
```

Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
355 360 365

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
370 375 380

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
385 390 395 400

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
405 410 415

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
420 425 430

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
435 440 445

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
465 470 475

<210> 99
<211> 1112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của kháng thể kháng hTfR số 3N chuỗi đơn được làm giống như của người và hIDUA

<400> 99

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr
            260                 265                 270

Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val
        275                 280                 285

His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
    290                 295                 300
```

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
305 310 315 320

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
325 330 335

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
340 345 350

Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
355 360 365

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
370 375 380

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
385 390 395 400

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
405 410 415

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
420 425 430

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
435 440 445

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly
465 470 475 480

Gly Ser Gly Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala
485 490 495

Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys
500 505 510

Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp
515 520 525

Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile
530 535 540

Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly
545 550 555 560

Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr
565 570 575

Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met
580 585 590

Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val
595 600 605

Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly
610 615 620

Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn
625 630 635 640

Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly
645 650 655

Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser
660 665 670

Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro
675 680 685

Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr
690 695 700

Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu
705 710 715 720

His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys
725 730 735

Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr
740 745 750

Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro
755 760 765

Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val

770 775 780

Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe
785 790 795 800

Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro
805 810 815

His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn
820 825 830

Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala
835 840 845

Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val
850 855 860

Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu
865 870 875 880

Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala
885 890 895

Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser
900 905 910

Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu
915 920 925

Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly
930 935 940

Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe
945 950 955 960

Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro
965 970 975

Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro
980 985 990

Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly
995 1000 1005

Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu
1010 1015 1020

Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp
1025 1030 1035

Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro
1040 1045 1050

Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro
1055 1060 1065

Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp
1070 1075 1080

Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu
1085 1090 1095

Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1100 1105 1110

<210> 100
<211> 726
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hPPT-1, IgG4 HC-PPT1

<400> 100

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Asp
435 440 445

Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser
450 455 460

Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys
465 470 475 480

Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu
485 490 495

Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val
500 505 510

Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly
515 520 525

Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val
530 535 540

Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly

545 550 555 560

Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser
565 570 575

Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr
580 585 590

Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp
595 600 605

Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp
610 615 620

Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met
625 630 635 640

Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val
645 650 655

Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala
660 665 670

Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg
675 680 685

Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala
690 695 700

Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His
705 710 715 720

Ile Ile Pro Phe Leu Gly
725

<210> 101
<211> 749
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hPPT-1, IgG4 HC-GS5-PPT1

<400> 101

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile
465                 470                 475                 480
```

Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala
485 490 495

Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser
500 505 510

Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe
515 520 525

Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys
530 535 540

Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly
545 550 555 560

Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met
565 570 575

Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu
580 585 590

Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys
595 600 605

Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val
610 615 620

Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn
625 630 635 640

His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu
645 650 655

Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys
660 665 670

Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly
675 680 685

Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr
690 695 700

Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala

705 710 715 720

Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser
725 730 735

Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
740 745

<210> 102
<211> 774
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hPPT-1, IgG4 HC-GS10-PPT1

<400> 102

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
                485                 490                 495

Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser
            500                 505                 510

Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys
        515                 520                 525

Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu
    530                 535                 540

Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val
545                 550                 555                 560

Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly
                565                 570                 575

Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val
            580                 585                 590

Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly
        595                 600                 605

Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser
    610                 615                 620
```

Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr
625 630 635 640

Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp
645 650 655

Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp
660 665 670

Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met
675 680 685

Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val
690 695 700

Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala
705 710 715 720

Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg
725 730 735

Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala
740 745 750

Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His
755 760 765

Ile Ile Pro Phe Leu Gly
770

<210> 103
<211> 824
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hPPT-1, IgG4 HC-GS20-PPT1

<400> 103

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495
```

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly
545 550 555 560

Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val
565 570 575

Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys
580 585 590

Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser
595 600 605

Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln
610 615 620

Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg
625 630 635 640

Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser
645 650 655

Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly
660 665 670

Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly
675 680 685

Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp
690 695 700

His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu
705 710 715 720

Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn
725 730 735

Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser
740 745 750

Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly
755 760 765

Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln
770 775 780

Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe
785 790 795 800

Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr
805 810 815

Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
820

<210> 104
<211> 520
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, Fab HC-GS3-PPT1

<400> 104

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly
245 250 255

Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val
260 265 270

Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys
275 280 285

Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser
290 295 300

Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln
305 310 315 320

Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg
325 330 335

Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser
340 345 350

Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly
355 360 365

Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly
370 375 380

Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp
385 390 395 400

His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu
405 410 415

Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn
420 425 430

Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser
435 440 445

Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly
450 455 460

Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln
465 470 475 480

Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe
485 490 495

Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr
500 505 510

Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
515 520

<210> 105
<211> 791
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hPPT-1, Fab HC-PPT1 nối tiếp

<400> 105

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
260 265 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
275 280 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
290 295 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305 310 315 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
370 375 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
405 410 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
420 425 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
435 440 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
450 455 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465 470 475 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp
515 520 525

Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu
530 535 540

Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr
545 550 555 560

Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln
565 570 575

Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln
580 585 590

Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala
595 600 605

Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val
610 615 620

Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu
625 630 635 640

Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala
645 650 655

Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His
660 665 670

Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala
675 680 685

Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu
690 695 700

Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile
705 710 715 720

Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln
725 730 735

Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp
740 745 750

Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu
755 760 765

Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala
770 775 780

His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
785 790

<210> 106
<211> 1030
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hASM, IgG4 HC-ASM

<400> 106

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Leu
435 440 445

Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser
450 455 460

Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg
465 470 475 480

Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu
485 490 495

Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg
500 505 510

Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro
515 520 525

Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val
530 535 540

Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu

545 550 555 560

Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn
565 570 575

Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro
580 585 590

Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu
595 600 605

His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp
610 615 620

Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro
625 630 635 640

Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg
645 650 655

Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp
660 665 670

Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln
675 680 685

Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val
690 695 700

Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His
705 710 715 720

Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn
725 730 735

His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro
740 745 750

Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr
755 760 765

Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn
770 775 780

```
Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro
785                 790                 795                 800

Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp
                805                 810                 815

Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys
            820                 825                 830

Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu
        835                 840                 845

Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe
    850                 855                 860

Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala
865                 870                 875                 880

Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr
                885                 890                 895

Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val
            900                 905                 910

Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro
        915                 920                 925

Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr
    930                 935                 940

Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg
945                 950                 955                 960

Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His
                965                 970                 975

Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala
            980                 985                 990

Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala  Arg Ala Asp Ser Pro  Ala Leu Cys
        995                 1000                1005

Arg His  Leu Met Pro Asp Gly  Ser Leu Pro Glu Ala  Gln Ser Leu
    1010                1015                1020
```

Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1025 1030

<210> 107
<211> 1053
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hASM, IgG4 HC-GS5-ASM

<400> 107

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro
465 470 475 480

Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His
485 490 495

Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr
500 505 510

Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys
515 520 525

Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys
530 535 540

Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His
545 550 555 560

Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser
565 570 575

Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp
580 585 590

Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro
595 600 605

Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg
610 615 620

Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly
625 630 635 640

Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly
645 650 655

Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser
660 665 670

Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu
675 680 685

Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro
690 695 700

Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu
705 710 715 720

Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val
725 730 735

Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro
740 745 750

Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala
755 760 765

Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr
770 775 780

Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg
785 790 795 800

Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu
805 810 815

Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly
820 825 830

Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly
835 840 845

His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr
850 855 860

Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly
865 870 875 880

His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu
885 890 895

Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr
900 905 910

Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr
915 920 925

Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn
930 935 940

Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu
945 950 955 960

Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala
965 970 975

Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln
980 985 990

Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys
995 1000 1005

Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala
1010 1015 1020

Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly
1025 1030 1035

Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1040 1045 1050

<210> 108
<211> 1078
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hASM, IgG4 HC-GS10-ASM

<400> 108

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

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
```

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser
            500                 505                 510

Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg
        515                 520                 525

Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu
    530                 535                 540

Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg
545                 550                 555                 560

Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro
                565                 570                 575

Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val
            580                 585                 590

Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu
        595                 600                 605

Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn
    610                 615                 620

Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro
625                 630                 635                 640

Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu
                645                 650                 655

His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp
            660                 665                 670

Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro
        675                 680                 685

Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg
    690                 695                 700

Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp
705                 710                 715                 720
```

```
Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln
                725                 730                 735

Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val
            740                 745                 750

Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His
        755                 760                 765

Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn
    770                 775                 780

His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro
785                 790                 795                 800

Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr
                805                 810                 815

Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn
            820                 825                 830

Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro
        835                 840                 845

Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp
    850                 855                 860

Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys
865                 870                 875                 880

Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu
                885                 890                 895

Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe
            900                 905                 910

Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala
        915                 920                 925

Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr
    930                 935                 940

Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val
945                 950                 955                 960
```

Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro
965 970 975

Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr
980 985 990

Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg
995 1000 1005

Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr
1010 1015 1020

His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg
1025 1030 1035

Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro
1040 1045 1050

Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala
1055 1060 1065

Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1070 1075

<210> 109
<211> 1128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hASM, IgG4 HC-GS20-ASM

<400> 109

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg
565 570 575

Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys
580 585 590

Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val
595 600 605

Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile
610 615 620

Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp
625 630 635 640

Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys
645 650 655

Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser
660 665 670

Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro
675 680 685

Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr
690 695 700

Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys
705 710 715 720

Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser
725 730 735

Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro
740 745 750

Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro
755 760 765

Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp
770 775 780

His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala
785 790 795 800

Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly
805 810 815

Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu
820 825 830

Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp
835 840 845

Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly
850 855 860

Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn
865 870 875 880

Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr
885 890 895

Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala
900 905 910

Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly
915 920 925

His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg
930 935 940

Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp
945 950 955 960

Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala
965 970 975

Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro
980 985 990

Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His

995 1000 1005

Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala
1010 1015 1020

Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala
1025 1030 1035

Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His
1040 1045 1050

Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr
1055 1060 1065

Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys
1070 1075 1080

Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala
1085 1090 1095

Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly
1100 1105 1110

Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1115 1120 1125

<210> 110
<211> 824
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS3-ASM

<400> 110

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro
245 250 255

Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg
260 265 270

Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys
275 280 285

Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val
290 295 300

Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile
305 310 315 320

Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp
325 330 335

Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys
340 345 350

Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser
355 360 365

Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro
370 375 380

Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr
385 390 395 400

Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys
405 410 415

Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser
420 425 430

Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro
435 440 445

Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro
450 455 460

Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp
465 470 475 480

His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala
485 490 495

Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly
500 505 510

Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu
515 520 525

Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp
530 535 540

Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly
545 550 555 560

Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn
565 570 575

Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr
580 585 590

Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala
595 600 605

Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly
610 615 620

His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg
625 630 635 640

Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp
645 650 655

Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala
660 665 670

Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro
675 680 685

Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His
690 695 700

Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn
705 710 715 720

Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu
725 730 735

Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val
740 745 750

Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu
755 760 765

Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg
770 775 780

Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala
785 790 795 800

Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser
805 810 815

Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
820

<210> 111
<211> 834
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS5-ASM

<400> 111

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg
245 250 255

Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His
260 265 270

Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly
275 280 285

Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile
290 295 300

Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val
305 310 315 320

Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys
325 330 335

Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg
340 345 350

Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser

355 360 365

Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro
370 375 380

Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly
385 390 395 400

Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His
405 410 415

Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys
420 425 430

Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr
435 440 445

Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser
450 455 460

Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp
465 470 475 480

Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp
485 490 495

Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu
500 505 510

Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro
515 520 525

Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg
530 535 540

Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala
545 550 555 560

Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro
565 570 575

Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg
580 585 590

Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu
595 600 605

Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys
610 615 620

Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp
625 630 635 640

Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala
645 650 655

Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr
660 665 670

Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro
675 680 685

Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln
690 695 700

Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu
705 710 715 720

Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro
725 730 735

His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn
740 745 750

Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp
755 760 765

Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro
770 775 780

Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala
785 790 795 800

Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met
805 810 815

Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu
820 825 830

Phe Cys

<210> 112
<211> 859
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS10-ASM

<400> 112

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu
275 280 285

Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile
290 295 300

Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro
305 310 315 320

Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu
325 330 335

Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu
340 345 350

Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe
355 360 365

Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser
370 375 380

Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile
385 390 395 400

Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro
405 410 415

Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu
420 425 430

Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp
435 440 445

Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro
450 455 460

Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys
465 470 475 480

Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro
485 490 495

Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His
500 505 510

Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr
515 520 525

Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro
530 535 540

Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro
545 550 555 560

Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala
565 570 575

Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg
580 585 590

Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile
595 600 605

Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile
610 615 620

Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu
625 630 635 640

Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile

645 650 655

Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile
660 665 670

Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr
675 680 685

His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg
690 695 700

Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly
705 710 715 720

Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly
725 730 735

Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr
740 745 750

Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg
755 760 765

Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His
770 775 780

Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe
785 790 795 800

Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr
805 810 815

Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp
820 825 830

Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu
835 840 845

Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
850 855

<210> 113
<211> 909
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-GS20-ASM

<400> 113

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro
                325                 330                 335

Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His
            340                 345                 350

Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys
    370                 375                 380

Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys
385                 390                 395                 400

Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His
                405                 410                 415

Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser
            420                 425                 430

Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp
        435                 440                 445
```

Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro
450 455 460

Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg
465 470 475 480

Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly
485 490 495

Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly
500 505 510

Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser
515 520 525

Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu
530 535 540

Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro
545 550 555 560

Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu
565 570 575

Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val
580 585 590

Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro
595 600 605

Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala
610 615 620

Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr
625 630 635 640

Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg
645 650 655

Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu
660 665 670

Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly
675 680 685

Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly
690 695 700

His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr
705 710 715 720

Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly
725 730 735

His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu
740 745 750

Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr
755 760 765

Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr
770 775 780

Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn
785 790 795 800

Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu
805 810 815

Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala
820 825 830

Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln
835 840 845

Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys
850 855 860

Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg
865 870 875 880

Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu
885 890 895

Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
900 905

<210> 114

<211> 1095
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hASM, Fab HC-ASM nối tiếp

<400> 114

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
260 265 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
275 280 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
290 295 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305 310 315 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
370 375 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
405 410 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
420 425 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
435 440 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
450 455 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465 470 475 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu
515 520 525

Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu
530 535 540

Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly
545 550 555 560

Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala
565 570 575

Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala
580 585 590

Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met
595 600 605

Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly
610 615 620

Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp
625 630 635 640

Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser
645 650 655

Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp
660 665 670

Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala
675 680 685

Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg
690 695 700

Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu
705 710 715 720

Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe
725 730 735

Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His
740 745 750

Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu
755 760 765

Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn
770 775 780

His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly
785 790 795 800

Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu
805 810 815

Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe
820 825 830

Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met
835 840 845

Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp
850 855 860

Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu
865 870 875 880

Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His
885 890 895

Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr

900 905 910

Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu
915 920 925

Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val
930 935 940

Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly
945 950 955 960

Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val
965 970 975

Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile
980 985 990

Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr
995 1000 1005

Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val
1010 1015 1020

Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe
1025 1030 1035

Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro
1040 1045 1050

Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp
1055 1060 1065

Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro
1070 1075 1080

Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1085 1090 1095

<210> 115
<211> 936
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hARSA, IgG4 IgG4 HC-ARSA

<400> 115

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Arg
435 440 445

Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp
450 455 460

Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln
465 470 475 480

Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser
485 490 495

Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val
500 505 510

Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly
515 520 525

Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly
530 535 540

Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro Glu
545 550 555 560

Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly Ile
565 570 575

Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro
580 585 590

Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile
595 600 605

Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro
610 615 620

Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala Asp
625 630 635 640

Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His His
645 650 655

Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly
660 665 670

Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly
675 680 685

```
Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu
    690                 695                 700

Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser Arg
705                 710                 715                 720

Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu
                725                 730                 735

Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile Ala
            740                 745                 750

Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr
        755                 760                 765

Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly
    770                 775                 780

Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln
785                 790                 795                 800

Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val Phe
                805                 810                 815

Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly Ser
            820                 825                 830

Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser Ser
        835                 840                 845

Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro
    850                 855                 860

Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu
865                 870                 875                 880

Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp
                885                 890                 895

Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro
            900                 905                 910

Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys
        915                 920                 925
```

Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
930 935

<210> 116
<211> 959
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hARSA, IgG4 HC-GS5-ARSA

<400> 116

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala
465 470 475 480

Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser
485 490 495

Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr
500 505 510

Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu
515 520 525

Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu
530 535 540

Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala
545 550 555 560

Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp
565 570 575

His Leu Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly
580 585 590

Phe His Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys
595 600 605

Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys
610 615 620

Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu
625 630 635 640

```
Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe
                645                 650                 655

Ala His Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe
            660                 665                 670

Leu Tyr Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln
        675                 680                 685

Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met
    690                 695                 700

Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu
705                 710                 715                 720

Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro
                725                 730                 735

Glu Thr Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys
            740                 745                 750

Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala
        755                 760                 765

Phe Trp Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser
    770                 775                 780

Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu
785                 790                 795                 800

Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly
                805                 810                 815

Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro
            820                 825                 830

Asp Glu Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala
        835                 840                 845

His Phe Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro
    850                 855                 860

Ala Cys His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu
865                 870                 875                 880
```

Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly
885 890 895

Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln
900 905 910

Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln
915 920 925

Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly
930 935 940

Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
945 950 955

<210> 117
<211> 984
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hARSA, IgG4 HC-GS10-ARSA

<400> 117

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
485 490 495

Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp
500 505 510

Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln
515 520 525

Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser
530 535 540

Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val
545 550 555 560

Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly
565 570 575

Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly
580 585 590

Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro Glu
595 600 605

Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly Ile
610 615 620

Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro
625 630 635 640

Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile
645 650 655

Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro
660 665 670

Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala Asp
675 680 685

Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His His
690 695 700

Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly
705 710 715 720

Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly
725 730 735

Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu
740 745 750

Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser Arg
755 760 765

Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu
770 775 780

Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile Ala
785 790 795 800

Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr
805 810 815

Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly
820 825 830

Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln
835 840 845

Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val Phe
850 855 860

Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly Ser
865 870 875 880

Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser Ser
885 890 895

Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro
900 905 910

Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu
915 920 925

Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp
930 935 940

Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro
945 950 955 960

Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys
965 970 975

Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
980

<210> 118
<211> 1034
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hARSA, IgG4 HC-GS20-ARSA

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr
545 550 555 560

Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu
565 570 575

Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro
580 585 590

Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu
595 600 605

Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg
610 615 620

Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala
625 630 635 640

Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly
645 650 655

Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu
660 665 670

Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys
675 680 685

Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val
690 695 700

Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp
705 710 715 720

Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met
725 730 735

Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser
740 745 750

His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg
755 760 765

Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala
770 775 780

Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu
785 790 795 800

Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met
805 810 815

Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr
820 825 830

Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His
835 840 845

Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu
850 855 860

Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu
865 870 875 880

Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro
885 890 895

Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly
900 905 910

Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln
915 920 925

Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser
930 935 940

Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys

945 950 955 960

Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr
965 970 975

Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln
980 985 990

Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu
995 1000 1005

Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg
1010 1015 1020

Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
1025 1030

<210> 119
<211> 730
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS3-ARSA

<400> 119

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr
                245                 250                 255

Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu
            260                 265                 270

Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro
        275                 280                 285

Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu
    290                 295                 300

Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg
305                 310                 315                 320

Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala
                325                 330                 335
```

```
Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly
            340                 345                 350

Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu
        355                 360                 365

Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys
    370                 375                 380

Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val
385                 390                 395                 400

Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp
                405                 410                 415

Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met
            420                 425                 430

Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser
        435                 440                 445

His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg
    450                 455                 460

Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala
465                 470                 475                 480

Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu
                485                 490                 495

Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met
            500                 505                 510

Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr
        515                 520                 525

Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His
    530                 535                 540

Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu
545                 550                 555                 560

Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu
                565                 570                 575
```

Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro
580 585 590

Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly
595 600 605

Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln
610 615 620

Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser
625 630 635 640

Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys
645 650 655

Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr
660 665 670

Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln
675 680 685

Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu
690 695 700

Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro
705 710 715 720

Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
725 730

<210> 120
<211> 740
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS5-ARSA

<400> 120

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile
245 250 255

Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr
260 265 270

Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly
275 280 285

Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro
290 295 300

Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met
305 310 315 320

Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu
325 330 335

Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly
340 345 350

Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu
355 360 365

Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His
370 375 380

Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro
385 390 395 400

Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala
405 410 415

Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala
420 425 430

Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln
435 440 445

Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro
450 455 460

Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe
465 470 475 480

Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr
485 490 495

Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr
500 505 510

Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser
515 520 525

Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg
530 535 540

Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr
545 550 555 560

His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu
565 570 575

Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser
580 585 590

Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe
595 600 605

Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr
610 615 620

Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp
625 630 635 640

Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His
645 650 655

Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr
660 665 670

Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala
675 680 685

Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr
690 695 700

Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile
705 710 715 720

Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro
725 730 735

Asp Pro His Ala
740

<210> 121
<211> 765
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS10-ARSA

<400> 121

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp
275 280 285

Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr
290 295 300

Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe
305 310 315 320

Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr
325 330 335

Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro
340 345 350

Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val
355 360 365

Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu
370 375 380

Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His
385 390 395 400

Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn
405 410 415

Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln
420 425 430

Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln
435 440 445

Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His
450 455 460

Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr
465 470 475 480

Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe
485 490 495

Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu
500 505 510

Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu
515 520 525

Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr
530 535 540

Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys
545 550 555 560

Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp
565 570 575

Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu
580 585 590

Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn
595 600 605

Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly
610 615 620

Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu
625 630 635 640

Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe
645 650 655

Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys
660 665 670

His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp
675 680 685

Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala
690 695 700

Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu
705 710 715 720

Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala
725 730 735

Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr
740 745 750

Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
755 760 765

<210> 122
<211> 815
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-GS20-ARSA

<400> 122

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala
325 330 335

Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser
340 345 350

Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr
355 360 365

Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu
370 375 380

Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu
385 390 395 400

Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala
405 410 415

Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp
420 425 430

His Leu Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly
435 440 445

Phe His Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys
450 455 460

Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys
465 470 475 480

Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu
485 490 495

Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe
500 505 510

Ala His Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe
515 520 525

Leu Tyr Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln
530 535 540

Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met
545 550 555 560

Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu
565 570 575

Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro
580 585 590

Glu Thr Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys
595 600 605

Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala
610 615 620

Phe Trp Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser
625 630 635 640

Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu
645 650 655

Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly
660 665 670

Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro
675 680 685

Asp Glu Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala
690 695 700

His Phe Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro
705 710 715 720

Ala Cys His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu
725 730 735

Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly
740 745 750

Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln
755 760 765

Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln
770 775 780

Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly
785 790 795 800

Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
805 810 815

<210> 123
<211> 1001
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hARSA, Fab HC-ARSA nối tiếp

<400> 123

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
260 265 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
275 280 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
290 295 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305 310 315 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

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

370 375 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
405 410 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
420 425 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
435 440 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
450 455 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465 470 475 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly
515 520 525

Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp
530 535 540

Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val
545 550 555 560

Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro
565 570 575

Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly
580 585 590

Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg
595 600 605

Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro
610 615 620

Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly
625 630 635 640

Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe
645 650 655

Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro
660 665 670

Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu
675 680 685

Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala
690 695 700

Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His
705 710 715 720

His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser
725 730 735

Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val
740 745 750

Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr
755 760 765

Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser
770 775 780

Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr
785 790 795 800

Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile
805 810 815

Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro
820 825 830

Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp
835 840 845

Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg
850 855 860

Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val
865 870 875 880

Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly
885 890 895

Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser
900 905 910

Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp
915 920 925

Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro
930 935 940

Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu
945 950 955 960

Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp
965 970 975

Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala
980 985 990

Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
995 1000

<210> 124
<211> 929
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hSGSH IgG4, IgG4 HC-SGSH

<400> 124

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Arg
435 440 445

Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser
450 455 460

Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala Leu
465 470 475 480

Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser
485 490 495

Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln
500 505 510

Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe
515 520 525

Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg
530 535 540

Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro
545 550 555 560

Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly
565 570 575

Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr
580 585 590

Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His
595 600 605

Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe
610 615 620

Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln
625 630 635 640

Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr
645 650 655

Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg
660 665 670

Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly
675 680 685

Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro
690 695 700

Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro
705 710 715 720

Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser
725 730 735

```
Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp
            740                 745                 750

Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile
        755                 760                 765

His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu
    770                 775                 780

Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser
785                 790                 795                 800

Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn
                805                 810                 815

Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser
            820                 825                 830

Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr
        835                 840                 845

Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu
    850                 855                 860

Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr
865                 870                 875                 880

Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala
                885                 890                 895

Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly
            900                 905                 910

Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu
        915                 920                 925

Leu
```

<210> 125
<211> 952
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hSGSH IgG4, IgG4 HC-GS5-SGSH

<400> 125

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala
465 470 475 480

Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala
485 490 495

Thr Pro His Leu Asp Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn
500 505 510

Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu
515 520 525

Thr Gly Leu Pro Gln His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp
530 535 540

Val His His Phe Asn Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu
545 550 555 560

Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val
565 570 575

Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn
580 585 590

Gly Ser Val Leu Gln Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu
595 600 605

Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr
610 615 620

Val Ala Phe His Asp Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr
625 630 635 640

Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg
645 650 655

Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val
660 665 670

Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala
675 680 685

```
Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu
    690                 695                 700

Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe
705                 710                 715                 720

Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr
                725                 730                 735

Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro
            740                 745                 750

Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu
        755                 760                 765

Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala
    770                 775                 780

Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro
785                 790                 795                 800

Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser
                805                 810                 815

His His Glu Val Thr Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg
            820                 825                 830

His Phe Arg Leu Val His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile
        835                 840                 845

Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg
    850                 855                 860

Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr
865                 870                 875                 880

Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His
                885                 890                 895

Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu
            900                 905                 910

Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro
        915                 920                 925
```

Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln
930 935 940

Cys Gln Pro Leu His Asn Glu Leu
945 950

<210> 126
<211> 977
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hSGSH, IgG4 HC-GS10-SGSH

<400> 126

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
485 490 495

Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser
500 505 510

Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala Leu
515 520 525

Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser
530 535 540

Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln
545 550 555 560

Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe
565 570 575

Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg
580 585 590

Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro
595 600 605

Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly
610 615 620

Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr
625 630 635 640

Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His
645 650 655

Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe
660 665 670

Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln
675 680 685

Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr
690 695 700

Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg
705 710 715 720

Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly
725 730 735

Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro
740 745 750

Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro
755 760 765

Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser
770 775 780

Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp
785 790 795 800

Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile
805 810 815

His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu
820 825 830

Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser
835 840 845

Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn
850 855 860

Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser
865 870 875 880

Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr
885 890 895

Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu
900 905 910

Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr
915 920 925

Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala
930 935 940

Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly
945 950 955 960

Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu
965 970 975

Leu

<210> 127
<211> 1027
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hSGSH, IgG4 HC-GS20-SGSH

<400> 127

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe

```
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe
545 550 555 560

Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp
565 570 575

Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val
580 585 590

Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln
595 600 605

His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn
610 615 620

Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly
625 630 635 640

Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val
645 650 655

Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln
660 665 670

Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu
675 680 685

Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp
690 695 700

Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu
705 710 715 720

Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr
725 730 735

Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro
740 745 750

Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val
755 760 765

Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp
770 775 780

Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly
785 790 795 800

Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala
805 810 815

Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln
820 825 830

Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu
835 840 845

Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys
850 855 860

Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu
865 870 875 880

Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr
885 890 895

Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val
900 905 910

His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr
915 920 925

Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln
930 935 940

Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg
945 950 955 960

Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu
965 970 975

Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln
980 985 990

Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro

995 1000 1005

Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu
1010 1015 1020

His Asn Glu Leu
1025

<210> 128
<211> 723
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, Fab HC-GS3-SGSH

<400> 128

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe
245 250 255

Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp
260 265 270

Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val
275 280 285

Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln
290 295 300

His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn
305 310 315 320

Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly
325 330 335

Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val
340 345 350

Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln
355 360 365

Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu
370 375 380

Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp
385 390 395 400

Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu
405 410 415

Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr
420 425 430

Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro
435 440 445

Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val
450 455 460

Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp
465 470 475 480

Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly
485 490 495

Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala
500 505 510

Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln
515 520 525

Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu
530 535 540

Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys
545 550 555 560

Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu
565 570 575

Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr
580 585 590

Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val
595 600 605

His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr
610 615 620

Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln
625 630 635 640

Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg
645 650 655

Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu
660 665 670

Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln
675 680 685

Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro
690 695 700

Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His
705 710 715 720

Asn Glu Leu

<210> 129
<211> 994
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hSGSH, Fab HC-SGSH nối tiếp

<400> 129

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
260 265 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
275 280 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
290 295 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305 310 315 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
370 375 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
405 410 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
420 425 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
435 440 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
450 455 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465 470 475 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu
515 520 525

Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala
530 535 540

Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser
545 550 555 560

Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His
565 570 575

Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser
580 585 590

Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val
595 600 605

Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr
610 615 620

Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val
625 630 635 640

Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln
645 650 655

Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro
660 665 670

His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys
675 680 685

Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro
690 695 700

Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn
705 710 715 720

Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly
725 730 735

Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala
740 745 750

Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile
755 760 765

Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu
770 775 780

Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val
785 790 795 800

Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp
805 810 815

Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr
820 825 830

Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro
835 840 845

Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met
850 855 860

Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His
865 870 875 880

Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val
885 890 895

Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro
900 905 910

Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp
915 920 925

Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala
930 935 940

Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu
945 950 955 960

Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp
965 970 975

Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn
980 985 990

Glu Leu

<210> 130

<211> 944
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGBA, IgG4 HC-GBA

<400> 130

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Ala
        435                 440                 445

Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys Val
    450                 455                 460

Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala
465                 470                 475                 480

Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met
                485                 490                 495

Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly Leu
            500                 505                 510

Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe
        515                 520                 525

Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser
    530                 535                 540

Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly
545                 550                 555                 560

Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser
                565                 570                 575

Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu His
            580                 585                 590

Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile
        595                 600                 605

His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser
    610                 615                 620

Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly
625                 630                 635                 640

Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp
                645                 650                 655

Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu
            660                 665                 670
```

Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu
675 680 685

Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg
690 695 700

Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr His
705 710 715 720

His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro
725 730 735

His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val
740 745 750

His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys
755 760 765

Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe
770 775 780

Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg
785 790 795 800

Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr
805 810 815

Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala Leu
820 825 830

Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro
835 840 845

Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe
850 855 860

Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg
865 870 875 880

Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu
885 890 895

Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser Ser

900 905 910

Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu
915 920 925

Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln
930 935 940

<210> 131
<211> 967
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGBA, IgG4 HC-GS5-GBA

<400> 131

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly
465 470 475 480

Tyr Ser Ser Val Val Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe
485 490 495

Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser
500 505 510

Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala
515 520 525

Asn His Thr Gly Thr Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys
530 535 540

Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala
545 550 555 560

Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys
565 570 575

Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro
580 585 590

Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr
595 600 605

Pro Asp Asp Phe Gln Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr
610 615 620

Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg
625 630 635 640

Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys
645 650 655

Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly
660 665 670

Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp
675 680 685

Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn
690 695 700

Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly
705 710 715 720

Phe Thr Pro Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro
725 730 735

Thr Leu Ala Asn Ser Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp
740 745 750

Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp
755 760 765

Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu
770 775 780

Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu
785 790 795 800

Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys
805 810 815

Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln
820 825 830

Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp
835 840 845

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

850 855 860

Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr
865 870 875 880

Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe
885 890 895

Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn
900 905 910

Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val
915 920 925

Val Val Leu Asn Arg Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp
930 935 940

Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His
945 950 955 960

Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln
965

<210> 132
<211> 992
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGBA, IgG4 HC-GS10-GBA

<400> 132

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
485 490 495

Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys Val
500 505 510

Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala
515 520 525

Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met
530 535 540

Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly Leu
545 550 555 560

Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe
565 570 575

Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser
580 585 590

Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly
595 600 605

Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser
610 615 620

Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu His
625 630 635 640

Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile
645 650 655

His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser
660 665 670

Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly
675 680 685

Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp
690 695 700

Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu
705 710 715 720

Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu
725 730 735

Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg
740 745 750

Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr His
755 760 765

His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro

770 775 780

His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val
785 790 795 800

His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys
805 810 815

Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe
820 825 830

Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg
835 840 845

Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr
850 855 860

Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala Leu
865 870 875 880

Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro
885 890 895

Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe
900 905 910

Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg
915 920 925

Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu
930 935 940

Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser Ser
945 950 955 960

Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu
965 970 975

Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln
980 985 990

<210> 133
<211> 1042
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGBA, IgG4 HC-GS20-GBA

<400> 133

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val
545 550 555 560

Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe
565 570 575

Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg
580 585 590

Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr
595 600 605

Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys
610 615 620

Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala
625 630 635 640

Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu
645 650 655

Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp
660 665 670

Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln

675 680 685

Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro
690 695 700

Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu
705 710 715 720

Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val
725 730 735

Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln
740 745 750

Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His
755 760 765

Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly
770 775 780

Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His
785 790 795 800

Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser
805 810 815

Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu
820 825 830

Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys
835 840 845

Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro
850 855 860

Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met
865 870 875 880

Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser
885 890 895

Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile
900 905 910

Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu
915 920 925

Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp
930 935 940

Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro
945 950 955 960

Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser
965 970 975

Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val
980 985 990

Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg
995 1000 1005

Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly
1010 1015 1020

Phe Leu Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu
1025 1030 1035

Trp Arg Arg Gln
1040

<210> 134
<211> 738
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, Fab HC-GS3-GBA

<400> 134

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val
245 250 255

Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe
260 265 270

Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg
275 280 285

Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr
290 295 300

Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys
305 310 315 320

Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala
325 330 335

Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu
340 345 350

Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp
355 360 365

Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln
370 375 380

Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro
385 390 395 400

Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu
405 410 415

Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val
420 425 430

Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln
435 440 445

Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His
450 455 460

Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly
465 470 475 480

Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His
485 490 495

Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser
500 505 510

Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu

515 520 525

Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys
530 535 540

Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro
545 550 555 560

Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met
565 570 575

Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser
580 585 590

Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile
595 600 605

Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu
610 615 620

Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp
625 630 635 640

Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro
645 650 655

Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser
660 665 670

Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val
675 680 685

Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg
690 695 700

Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe
705 710 715 720

Leu Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg
725 730 735

Arg Gln

<210> 135
<211> 1009
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGBA, Fab HC-GBA nối tiếp

<400> 135

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
260 265 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
275 280 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
290 295 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305 310 315 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
370 375 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
405 410 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
420 425 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
435 440 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
450 455 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465 470 475 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys
515 520 525

Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro
530 535 540

Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg
545 550 555 560

Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly
565 570 575

Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly
580 585 590

Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu
595 600 605

Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu
610 615 620

Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe
625 630 635 640

Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu
645 650 655

His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu

660 665 670

Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala
675 680 685

Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn
690 695 700

Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr
705 710 715 720

Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys
725 730 735

Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu
740 745 750

Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln
755 760 765

Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr
770 775 780

His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu
785 790 795 800

Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr
805 810 815

Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala
820 825 830

Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu
835 840 845

Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val
850 855 860

Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile
865 870 875 880

Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala
885 890 895

Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser
900 905 910

Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met
915 920 925

Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln
930 935 940

Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala
945 950 955 960

Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser
965 970 975

Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu
980 985 990

Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg
995 1000 1005

Gln

<210> 136
<211> 991
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hTPP-1, IgG4 HC-TPP1

<400> 136

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Ser
435 440 445

Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp Val
450 455 460

Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe Ala
465 470 475 480

Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala Val
485 490 495

Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu Asn
500 505 510

Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val Gln
515 520 525

Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile Thr

530 535 540

Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu Leu
545 550 555 560

Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu Thr
565 570 575

His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu Ala
580 585 590

Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr Ser
595 600 605

Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly Leu
610 615 620

His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu Thr
625 630 635 640

Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys Ala
645 650 655

Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe Met
660 665 670

Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg Val
675 680 685

Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu Asp
690 695 700

Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val Tyr
705 710 715 720

Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp Leu
725 730 735

Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val Ser
740 745 750

Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg Val
755 760 765

```
Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu Phe
    770                 775                 780

Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg His
785                 790                 795                 800

Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr Val
                805                 810                 815

Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile Val
            820                 825                 830

Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro Ser
        835                 840                 845

Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His Leu
    850                 855                 860

Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val
865                 870                 875                 880

Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro Ile
                885                 890                 895

Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly Ile
            900                 905                 910

Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro Leu
        915                 920                 925

Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu Phe
    930                 935                 940

Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val Glu
945                 950                 955                 960

Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly Trp
                965                 970                 975

Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn Pro
            980                 985                 990
```

<210> 137
<211> 1014
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hTPP-1, IgG4 GS5-TPP1

<400> 137

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
```

435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Gly Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu
485 490 495

Glu Leu Ser Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu
500 505 510

Ser Glu Leu Val Gln Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly
515 520 525

Lys Tyr Leu Thr Leu Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro
530 535 540

Leu Thr Leu His Thr Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln
545 550 555 560

Lys Cys His Ser Val Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser
565 570 575

Ile Arg Gln Ala Glu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr
580 585 590

Val Gly Gly Pro Thr Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr
595 600 605

Gln Leu Pro Gln Ala Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu
610 615 620

His His Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln
625 630 635 640

Val Thr Gly Thr Val Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile
645 650 655

Arg Lys Arg Tyr Asn Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser
660 665 670

Asn Asn Ser Gln Ala Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp
675 680 685

Ser Asp Leu Ala Gln Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His
690 695 700

Gln Ala Ser Val Ala Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala
705 710 715 720

Gly Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala
725 730 735

Asn Ile Ser Thr Trp Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln
740 745 750

Glu Pro Phe Leu Gln Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu
755 760 765

Pro His Val His Thr Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser
770 775 780

Ser Ala Tyr Ile Gln Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala
785 790 795 800

Arg Gly Leu Thr Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys
805 810 815

Trp Ser Val Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser
820 825 830

Ser Pro Tyr Val Thr Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe
835 840 845

Leu Ile Thr Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser
850 855 860

Asn Val Phe Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe
865 870 875 880

Leu Ser Ser Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser
885 890 895

Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val
900 905 910

Val Ser Asn Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser
915 920 925

Thr Pro Val Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile
930 935 940

Leu Ser Gly Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln
945 950 955 960

Gln His Gly Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser
965 970 975

Cys Leu Asp Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly
980 985 990

Trp Asp Pro Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu
995 1000 1005

Lys Thr Leu Leu Asn Pro
1010

<210> 138
<211> 1039
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hTPP-1, IgG4 GS10-TPP1

<400> 138

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
```

305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
485 490 495

Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp Val
500 505 510

Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe Ala
515 520 525

Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala Val
530 535 540

Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu Asn
545 550 555 560

Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val Gln
565 570 575

Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile Thr
580 585 590

Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu Leu
595 600 605

Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu Thr
610 615 620

His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu Ala
625 630 635 640

Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr Ser
645 650 655

Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly Leu
660 665 670

His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu Thr
675 680 685

Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys Ala
690 695 700

Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe Met
705 710 715 720

Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg Val
725 730 735

Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu Asp
740 745 750

Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val Tyr
755 760 765

Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp Leu
770 775 780

Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val Ser
785 790 795 800

Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg Val
805 810 815

Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu Phe
820 825 830

Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg His
835 840 845

Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr Val
850 855 860

Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile Val
865 870 875 880

Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro Ser
885 890 895

Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His Leu
900 905 910

Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val
915 920 925

Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro Ile
930 935 940

Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly Ile
945 950 955 960

Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro Leu
965 970 975

Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu Phe
980 985 990

Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val Glu
995 1000 1005

Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly
1010 1015 1020

Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
1025 1030 1035

Pro

<210> 139
<211> 1089
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hTPP-1, IgG4 GS20-TPP1

<400> 139

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

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

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
545                 550                 555                 560

Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr
                565                 570                 575

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
            580                 585                 590

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
        595                 600                 605

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
    610                 615                 620
```

```
Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
625                 630                 635                 640

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
                645                 650                 655

Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr
            660                 665                 670

Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala
        675                 680                 685

Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro
    690                 695                 700

Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val
705                 710                 715                 720

Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn
                725                 730                 735

Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala
            740                 745                 750

Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln
        755                 760                 765

Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala
    770                 775                 780

Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser
785                 790                 795                 800

Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp
                805                 810                 815

Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln
            820                 825                 830

Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr
        835                 840                 845

Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln
    850                 855                 860
```

```
Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu
865                 870                 875                 880

Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly
                885                 890                 895

Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr
            900                 905                 910

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
        915                 920                 925

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
    930                 935                 940

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
945                 950                 955                 960

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
                965                 970                 975

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
            980                 985                 990

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr  Ser Ala Ser Thr Pro  Val Phe Gly
        995                 1000                1005

Gly Ile  Leu Ser Leu Ile Asn  Glu His Arg Ile Leu  Ser Gly Arg
    1010                1015                1020

Pro Pro  Leu Gly Phe Leu Asn  Pro Arg Leu Tyr Gln  Gln His Gly
    1025                1030                1035

Ala Gly  Leu Phe Asp Val Thr  Arg Gly Cys His Glu  Ser Cys Leu
    1040                1045                1050

Asp Glu  Glu Val Glu Gly Gln  Gly Phe Cys Ser Gly  Pro Gly Trp
    1055                1060                1065

Asp Pro  Val Thr Gly Trp Gly  Thr Pro Asn Phe Pro  Ala Leu Leu
    1070                1075                1080

Lys Thr  Leu Leu Asn Pro
```

1085

<210> 140
<211> 785
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, Fab HC-GS3-TPP1

<400> 140

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
245 250 255

Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr
260 265 270

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
275 280 285

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
290 295 300

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
305 310 315 320

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
325 330 335

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
340 345 350

Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr
355 360 365

Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala
370 375 380

Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro
385 390 395 400

Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val
405 410 415

```
Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn
            420                 425                 430

Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala
        435                 440                 445

Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln
    450                 455                 460

Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala
465                 470                 475                 480

Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser
                485                 490                 495

Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp
            500                 505                 510

Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln
        515                 520                 525

Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr
    530                 535                 540

Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln
545                 550                 555                 560

Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu
                565                 570                 575

Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly
            580                 585                 590

Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr
        595                 600                 605

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
    610                 615                 620

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
625                 630                 635                 640

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
                645                 650                 655
```

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
660 665 670

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
675 680 685

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly
690 695 700

Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro
705 710 715 720

Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly
725 730 735

Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
740 745 750

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr
755 760 765

Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
770 775 780

Pro
785

<210> 141
<211> 1056
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hTPP-1, Fab HC-TPP1 nối tiếp

<400> 141

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

```
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270
```

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510
```

```
Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp
        515                 520                 525

Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe
    530                 535                 540

Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala
545                 550                 555                 560

Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu
                565                 570                 575

Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val
            580                 585                 590

Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile
        595                 600                 605

Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu
    610                 615                 620

Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu
625                 630                 635                 640

Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu
                645                 650                 655

Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr
            660                 665                 670

Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly
        675                 680                 685

Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu
    690                 695                 700

Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys
705                 710                 715                 720

Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe
                725                 730                 735

Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg
            740                 745                 750
```

Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu
755 760 765

Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val
770 775 780

Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp
785 790 795 800

Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val
805 810 815

Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg
820 825 830

Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu
835 840 845

Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg
850 855 860

His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr
865 870 875 880

Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile
885 890 895

Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro
900 905 910

Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His
915 920 925

Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp
930 935 940

Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro
945 950 955 960

Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly
965 970 975

Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro

980 985 990

Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu
995 1000 1005

Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
1010 1015 1020

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val
1025 1030 1035

Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu
1040 1045 1050

Leu Asn Pro
1055

<210> 142
<211> 1167
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hNAGLU, IgG4 HC-NAGLU

<400> 142

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
```

```
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Asp
        435                 440                 445

Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu
    450                 455                 460

Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu
465                 470                 475                 480

Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala
                485                 490                 495

Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly
            500                 505                 510

Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser
        515                 520                 525

Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu
    530                 535                 540

Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys
545                 550                 555                 560

Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg
                565                 570                 575
```

```
Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp
            580                 585                 590

Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu
        595                 600                 605

Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala
    610                 615                 620

Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro
625                 630                 635                 640

Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln
                645                 650                 655

Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His
            660                 665                 670

Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys
        675                 680                 685

Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu
    690                 695                 700

Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu
705                 710                 715                 720

Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp
                725                 730                 735

Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala
            740                 745                 750

Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu
        755                 760                 765

Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe
    770                 775                 780

Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly
785                 790                 795                 800

Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr
```

805 810 815

Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His
820 825 830

Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn
835 840 845

Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly
850 855 860

Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser
865 870 875 880

Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala
885 890 895

Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro
900 905 910

Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys
915 920 925

Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg
930 935 940

Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val
945 950 955 960

Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr
965 970 975

Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val
980 985 990

Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu
995 1000 1005

Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala
1010 1015 1020

Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser
1025 1030 1035

Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala
1040 1045 1050

Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr
1055 1060 1065

Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala
1070 1075 1080

Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg
1085 1090 1095

Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly
1100 1105 1110

Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
1115 1120 1125

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro
1130 1135 1140

Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr
1145 1150 1155

Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
1160 1165

<210> 143
<211> 1190
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hNAGLU, IgG4 HC-GS5-NAGLU

<400> 143

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg
465 470 475 480

Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser
485 490 495

Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr
500 505 510

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr

515 520 525

Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys
530 535 540

Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro
545 550 555 560

Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr
565 570 575

Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp
580 585 590

Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly
595 600 605

Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg
610 615 620

Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe
625 630 635 640

Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr
645 650 655

Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu
660 665 670

Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val
675 680 685

Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe
690 695 700

Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys
705 710 715 720

Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro
725 730 735

Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr
740 745 750

```
Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser
        755                 760                 765

Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala
    770                 775                 780

Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu
785                 790                 795                 800

Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val
                805                 810                 815

Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala
            820                 825                 830

Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro
        835                 840                 845

Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe
    850                 855                 860

Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe
865                 870                 875                 880

Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser
                885                 890                 895

Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys
            900                 905                 910

Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg
        915                 920                 925

Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu
    930                 935                 940

Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn
945                 950                 955                 960

Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile
                965                 970                 975

Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr
            980                 985                 990
```

```
Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser  Pro Ala Phe Arg Tyr  Asp Leu Leu
        995                 1000                1005

Asp Leu  Thr Arg Gln Ala Val  Gln Glu Leu Val Ser  Leu Tyr Tyr
    1010                1015                1020

Glu Glu  Ala Arg Ser Ala Tyr  Leu Ser Lys Glu Leu  Ala Ser Leu
    1025                1030                1035

Leu Arg  Ala Gly Gly Val Leu  Ala Tyr Glu Leu Leu  Pro Ala Leu
    1040                1045                1050

Asp Glu  Val Leu Ala Ser Asp  Ser Arg Phe Leu Leu  Gly Ser Trp
    1055                1060                1065

Leu Glu  Gln Ala Arg Ala Ala  Ala Val Ser Glu Ala  Glu Ala Asp
    1070                1075                1080

Phe Tyr  Glu Gln Asn Ser Arg  Tyr Gln Leu Thr Leu  Trp Gly Pro
    1085                1090                1095

Glu Gly  Asn Ile Leu Asp Tyr  Ala Asn Lys Gln Leu  Ala Gly Leu
    1100                1105                1110

Val Ala  Asn Tyr Tyr Thr Pro  Arg Trp Arg Leu Phe  Leu Glu Ala
    1115                1120                1125

Leu Val  Asp Ser Val Ala Gln  Gly Ile Pro Phe Gln  Gln His Gln
    1130                1135                1140

Phe Asp  Lys Asn Val Phe Gln  Leu Glu Gln Ala Phe  Val Leu Ser
    1145                1150                1155

Lys Gln  Arg Tyr Pro Ser Gln  Pro Arg Gly Asp Thr  Val Asp Leu
    1160                1165                1170

Ala Lys  Lys Ile Phe Leu Lys  Tyr Tyr Pro Arg Trp  Val Ala Gly
    1175                1180                1185

Ser Trp
    1190
```

<210> 144
<211> 1215

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hNAGLU, IgG4 HC-GS10-NAGLU

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
485 490 495

Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu
500 505 510

Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu
515 520 525

Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala
530 535 540

Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly
545 550 555 560

Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser
565 570 575

Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu
580 585 590

Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys
595 600 605

Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg
610 615 620

Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp
625 630 635 640

Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu
645 650 655

Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala
660 665 670

```
Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro
        675                 680                 685

Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln
    690                 695                 700

Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His
705                 710                 715                 720

Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys
                725                 730                 735

Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu
            740                 745                 750

Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu
        755                 760                 765

Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp
    770                 775                 780

Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala
785                 790                 795                 800

Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu
                805                 810                 815

Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe
            820                 825                 830

Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly
        835                 840                 845

Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr
    850                 855                 860

Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His
865                 870                 875                 880

Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn
                885                 890                 895

Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly
            900                 905                 910
```

Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser
915 920 925

Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala
930 935 940

Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro
945 950 955 960

Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys
965 970 975

Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg
980 985 990

Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val
995 1000 1005

Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala
1010 1015 1020

Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln
1025 1030 1035

Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser
1040 1045 1050

Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly
1055 1060 1065

Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala
1070 1075 1080

Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg
1085 1090 1095

Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn
1100 1105 1110

Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
1115 1120 1125

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr

1130 1135 1140

Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val
1145 1150 1155

Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val
1160 1165 1170

Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro
1175 1180 1185

Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe
1190 1195 1200

Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
1205 1210 1215

<210> 145
<211> 1265
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hNAGLU, IgG4 HC-GS20-NAGLU

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
```

```
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg
545                 550                 555                 560

Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg
                565                 570                 575
```

Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly
580 585 590

Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala
595 600 605

Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala
610 615 620

Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro
625 630 635 640

Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn
645 650 655

Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp
660 665 670

Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu
675 680 685

Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu
690 695 700

Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe
705 710 715 720

Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu
725 730 735

Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu
740 745 750

Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala
755 760 765

Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val
770 775 780

Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser
785 790 795 800

Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu

805 810 815

Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly
820 825 830

Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr
835 840 845

Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp
850 855 860

Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro
865 870 875 880

Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro
885 890 895

Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val
900 905 910

Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met
915 920 925

Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala
930 935 940

Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met
945 950 955 960

Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val
965 970 975

Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp
980 985 990

Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser
995 1000 1005

His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val
1010 1015 1020

Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro
1025 1030 1035

Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr
1040 1045 1050

Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser
1055 1060 1065

Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu
1070 1075 1080

Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
1085 1090 1095

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu
1100 1105 1110

Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu
1115 1120 1125

Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp
1130 1135 1140

Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp
1145 1150 1155

Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro
1160 1165 1170

Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu
1175 1180 1185

Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala
1190 1195 1200

Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln
1205 1210 1215

Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser
1220 1225 1230

Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu
1235 1240 1245

Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly
1250 1255 1260

Ser Trp
1265

<210> 146
<211> 961
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS3-NAGLU

<400> 146

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg
245 250 255

Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg
260 265 270

Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala
290 295 300

Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala
305 310 315 320

Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro
325 330 335

Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn
340 345 350

Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp
355 360 365

Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu
370 375 380

Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu
385 390 395 400

Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe

405 410 415

Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu
420 425 430

Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu
435 440 445

Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala
450 455 460

Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val
465 470 475 480

Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser
485 490 495

Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu
500 505 510

Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly
515 520 525

Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr
530 535 540

Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp
545 550 555 560

Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro
565 570 575

Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro
580 585 590

Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val
595 600 605

Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met
610 615 620

Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala
625 630 635 640

Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met
645 650 655

Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val
660 665 670

Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp
675 680 685

Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser
690 695 700

His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr
705 710 715 720

Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val
725 730 735

Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser
740 745 750

Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu
755 760 765

Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln
770 775 780

Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala
785 790 795 800

Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu
805 810 815

Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser
820 825 830

Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val
835 840 845

Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu
850 855 860

Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln
865 870 875 880

Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe
885 890 895

Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln
900 905 910

His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu
915 920 925

Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu
930 935 940

Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser
945 950 955 960

Trp

<210> 147
<211> 971
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS5-NAGLU

<400> 147

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu
                245                 250                 255

Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro
            260                 265                 270

Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro
        275                 280                 285

Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg
    290                 295                 300

Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr
305                 310                 315                 320

Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu
```

325 330 335

Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala
340 345 350

Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr
355 360 365

Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp
370 375 380

Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu
385 390 395 400

Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu
405 410 415

Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met
420 425 430

Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile
435 440 445

Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe
450 455 460

Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala
465 470 475 480

Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp
485 490 495

Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu
500 505 510

Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile
515 520 525

Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu
530 535 540

Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr
545 550 555 560

Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu
565 570 575

Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala
580 585 590

Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val
595 600 605

Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser
610 615 620

Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly
625 630 635 640

Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu
645 650 655

Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala
660 665 670

Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu
675 680 685

Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr
690 695 700

Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala
705 710 715 720

Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala
725 730 735

Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln
740 745 750

Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp
755 760 765

Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe
770 775 780

Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val
785 790 795 800

Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu
805 810 815

Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro
820 825 830

Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser
835 840 845

Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp
850 855 860

Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu
865 870 875 880

Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala
885 890 895

Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp
900 905 910

Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn
915 920 925

Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro
930 935 940

Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu
945 950 955 960

Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
965 970

<210> 148
<211> 996
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS10-NAGLU

<400> 148

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu
275 280 285

Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser
290 295 300

Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val
325 330 335

Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys
340 345 350

His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro
355 360 365

Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr
370 375 380

Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp
385 390 395 400

Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn
405 410 415

Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr
420 425 430

Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly
435 440 445

Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp
450 455 460

Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His
465 470 475 480

```
Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro
                485                 490                 495

Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln
            500                 505                 510

Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr
        515                 520                 525

Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile
    530                 535                 540

Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His
545                 550                 555                 560

Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu
                565                 570                 575

Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr
            580                 585                 590

Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln
        595                 600                 605

His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly
    610                 615                 620

Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser
625                 630                 635                 640

Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile
                645                 650                 655

Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala
            660                 665                 670

Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn
        675                 680                 685

Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn
    690                 695                 700

Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro
705                 710                 715                 720
```

```
Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr
                725                 730                 735

Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg
            740                 745                 750

Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser
        755                 760                 765

Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr
    770                 775                 780

Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala
785                 790                 795                 800

Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu
                805                 810                 815

Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala
            820                 825                 830

Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly
        835                 840                 845

Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala
    850                 855                 860

Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala
865                 870                 875                 880

Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg
                885                 890                 895

Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala
            900                 905                 910

Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp
        915                 920                 925

Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro
    930                 935                 940

Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala
945                 950                 955                 960
```

Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr
965 970 975

Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val
980 985 990

Ala Gly Ser Trp
995

<210> 149
<211> 1046
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hNAGLU, Fab HC-GS20-NAGLU

<400> 149

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg
325 330 335

Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser
340 345 350

Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr
355 360 365

```
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr
    370                 375                 380

Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys
385                 390                 395                 400

Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro
                405                 410                 415

Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr
            420                 425                 430

Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp
        435                 440                 445

Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly
    450                 455                 460

Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg
465                 470                 475                 480

Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe
                485                 490                 495

Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr
            500                 505                 510

Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu
        515                 520                 525

Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val
    530                 535                 540

Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe
545                 550                 555                 560

Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys
                565                 570                 575

Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro
            580                 585                 590

Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr
        595                 600                 605
```

```
Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser
    610                 615                 620

Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala
625                 630                 635                 640

Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu
                645                 650                 655

Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val
            660                 665                 670

Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala
        675                 680                 685

Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro
    690                 695                 700

Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe
705                 710                 715                 720

Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe
                725                 730                 735

Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser
            740                 745                 750

Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys
        755                 760                 765

Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg
    770                 775                 780

Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu
785                 790                 795                 800

Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn
                805                 810                 815

Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile
            820                 825                 830

Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr
        835                 840                 845
```

```
Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu
    850                 855                 860

Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu
865                 870                 875                 880

Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg
                885                 890                 895

Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val
            900                 905                 910

Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala
        915                 920                 925

Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn
    930                 935                 940

Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp
945                 950                 955                 960

Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro
                965                 970                 975

Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly
            980                 985                 990

Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe  Asp Lys Asn Val Phe  Gln Leu Glu
        995                 1000                1005

Gln Ala  Phe Val Leu Ser Lys  Gln Arg Tyr Pro Ser  Gln Pro Arg
    1010                1015                1020

Gly Asp  Thr Val Asp Leu Ala  Lys Lys Ile Phe Leu  Lys Tyr Tyr
    1025                1030                1035

Pro Arg  Trp Val Ala Gly Ser  Trp
    1040                1045
```

<210> 150
<211> 1076
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGUSB, IgG4 HC-GUSB

<400> 150

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Leu
435 440 445

```
Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys
    450                 455                 460

Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg
465                 470                 475                 480

Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser
                485                 490                 495

Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser
            500                 505                 510

Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg
        515                 520                 525

Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val
    530                 535                 540

Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn
545                 550                 555                 560

Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala
                565                 570                 575

Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg
            580                 585                 590

Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro
        595                 600                 605

Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr
    610                 615                 620

Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln
625                 630                 635                 640

Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile
                645                 650                 655

Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln
            660                 665                 670

Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu
        675                 680                 685
```

Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln
690 695 700

Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His Glu
705 710 715 720

Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr
725 730 735

Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg
740 745 750

Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe
755 760 765

Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys
770 775 780

Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp
785 790 795 800

Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu
805 810 815

Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu Cys
820 825 830

Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu
835 840 845

His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys Asn
850 855 860

His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser His
865 870 875 880

Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr Lys
885 890 895

Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr
900 905 910

Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser

915 920 925

Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln Leu
930 935 940

Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro
945 950 955 960

Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His Gln
965 970 975

Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu
980 985 990

Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly
995 1000 1005

Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro
1010 1015 1020

Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg
1025 1030 1035

Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys
1040 1045 1050

Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln
1055 1060 1065

Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
1070 1075

<210> 151
<211> 1099
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGUSB, IgG4 HC-GS5-GUSB

<400> 151

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu
465 470 475 480

Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg
485 490 495

```
Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr
            500                 505                 510

Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro
        515                 520                 525

Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val
    530                 535                 540

Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr
545                 550                 555                 560

Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser
                565                 570                 575

Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly
            580                 585                 590

Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly
        595                 600                 605

Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu
    610                 615                 620

Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr
625                 630                 635                 640

Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe
                645                 650                 655

Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro
            660                 665                 670

Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp
        675                 680                 685

Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe
    690                 695                 700

Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn
705                 710                 715                 720

Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp
```

725 730 735

Trp Pro Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu
740 745 750

Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr
755 760 765

Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe
770 775 780

Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu
785 790 795 800

Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys
805 810 815

Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser
820 825 830

His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly
835 840 845

Ile Val Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln
850 855 860

Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu
865 870 875 880

Val Val Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val
885 890 895

Ala Asn Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys
900 905 910

Met Val Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr
915 920 925

Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val
930 935 940

Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly
945 950 955 960

His Leu Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp
965 970 975

Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu
980 985 990

Thr Ile Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu
995 1000 1005

Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln
1010 1015 1020

Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala
1025 1030 1035

Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys
1040 1045 1050

Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe
1055 1060 1065

Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr
1070 1075 1080

Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe
1085 1090 1095

Thr

<210> 152
<211> 1124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGUSB, IgG4 HC-GS10-GUSB

<400> 152

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

```
Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
```

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
                485                 490                 495

Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys
```

500 505 510

Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg
515 520 525

Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser
530 535 540

Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser
545 550 555 560

Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg
565 570 575

Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val
580 585 590

Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn
595 600 605

Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala
610 615 620

Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg
625 630 635 640

Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro
645 650 655

Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr
660 665 670

Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln
675 680 685

Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile
690 695 700

Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln
705 710 715 720

Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu
725 730 735

```
Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln
            740                 745                 750

Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His Glu
        755                 760                 765

Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr
    770                 775                 780

Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg
785                 790                 795                 800

Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe
                805                 810                 815

Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys
            820                 825                 830

Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp
        835                 840                 845

Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu
    850                 855                 860

Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu Cys
865                 870                 875                 880

Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu
                885                 890                 895

His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys Asn
            900                 905                 910

His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser His
        915                 920                 925

Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr Lys
    930                 935                 940

Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr
945                 950                 955                 960

Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser
                965                 970                 975
```

Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln Leu
980 985 990

Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro
995 1000 1005

Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His
1010 1015 1020

Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu
1025 1030 1035

Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr
1040 1045 1050

Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu
1055 1060 1065

Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr
1070 1075 1080

Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg
1085 1090 1095

Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala
1100 1105 1110

Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
1115 1120

<210> 153
<211> 1174
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGUSB, IgG4 HC-GS20-GUSB

<400> 153

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

```
Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
```

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu
545 550 555 560

Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp
565 570 575

Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp
580 585 590

Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp
595 600 605

Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr
610 615 620

Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr
625 630 635 640

Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp
645 650 655

Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe
660 665 670

Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg
675 680 685

Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu
690 695 700

Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys
705 710 715 720

Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly
725 730 735

```
Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp
            740                 745                 750

Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn
        755                 760                 765

Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg
    770                 775                 780

Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln
785                 790                 795                 800

Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met
                805                 810                 815

His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala
            820                 825                 830

Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly
        835                 840                 845

Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys
    850                 855                 860

Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg
865                 870                 875                 880

Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu
                885                 890                 895

Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala
            900                 905                 910

Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp
        915                 920                 925

Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val
    930                 935                 940

Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp
945                 950                 955                 960

Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala
                965                 970                 975
```

Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His
980 985 990

Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser
995 1000 1005

Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys
1010 1015 1020

Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu
1025 1030 1035

Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys
1040 1045 1050

Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr
1055 1060 1065

Ile Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu
1070 1075 1080

Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln
1085 1090 1095

Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala
1100 1105 1110

Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys
1115 1120 1125

Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe
1130 1135 1140

Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr
1145 1150 1155

Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe
1160 1165 1170

Thr

<210> 154

<211> 870
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS3-GUSB

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu
245 250 255

Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp
260 265 270

Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp
275 280 285

Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp
290 295 300

Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr
305 310 315 320

Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr
325 330 335

Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp
340 345 350

Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe
355 360 365

Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg
370 375 380

Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu
385 390 395 400

Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys
405 410 415

Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly
420 425 430

Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp
435 440 445

Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn
450 455 460

Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg
465 470 475 480

Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln
485 490 495

Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met
500 505 510

His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala
515 520 525

Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly
530 535 540

Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys
545 550 555 560

Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg
565 570 575

Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu
580 585 590

Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala
595 600 605

Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp
610 615 620

Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val
625 630 635 640

Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp
645 650 655

Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala
660 665 670

Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His
675 680 685

Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser
690 695 700

Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu
705 710 715 720

Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile
725 730 735

Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln
740 745 750

Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe
755 760 765

His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu
770 775 780

Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val
785 790 795 800

Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser
805 810 815

Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg
820 825 830

Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile
835 840 845

Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu
850 855 860

Glu Asn Ser Leu Phe Thr
865 870

<210> 155
<211> 880
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS5-GUSB

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met
                245                 250                 255

Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly
            260                 265                 270

Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe
        275                 280                 285

Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val
    290                 295                 300

Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg
305                 310                 315                 320

Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu
                325                 330                 335

Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile
            340                 345                 350

Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr
        355                 360                 365

Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn
    370                 375                 380

Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala
385                 390                 395                 400

Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln
                405                 410                 415

Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn
            420                 425                 430

Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu
        435                 440                 445
```

Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr
450 455 460

Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys
465 470 475 480

Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn
485 490 495

Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro
500 505 510

Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr
515 520 525

Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro
530 535 540

Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val
545 550 555 560

Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly
565 570 575

Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp
580 585 590

Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn
595 600 605

Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met
610 615 620

Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly
625 630 635 640

Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu His His His Met
645 650 655

Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val
660 665 670

Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala
675 680 685

Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro
690 695 700

Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys
705 710 715 720

Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp
725 730 735

Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr
740 745 750

Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser
755 760 765

Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu
770 775 780

Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu
785 790 795 800

Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp
805 810 815

Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly
820 825 830

Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala
835 840 845

Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr
850 855 860

Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
865 870 875 880

<210> 156
<211> 905
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS10-GUSB

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro
        275                 280                 285

Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp
    290                 295                 300

Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg
305                 310                 315                 320

Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp
            340                 345                 350

Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp
        355                 360                 365

Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala
    370                 375                 380

Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro
            420                 425                 430

Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys
        435                 440                 445

Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn
    450                 455                 460
```

Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
465 470 475 480

Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly
485 490 495

Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu
500 505 510

Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr
515 520 525

Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro
530 535 540

Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln
545 550 555 560

Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu
565 570 575

Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile
580 585 590

Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala
595 600 605

Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe
610 615 620

Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr
625 630 635 640

Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val
645 650 655

Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe
660 665 670

Asn Asn Val Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val
675 680 685

Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn
690 695 700

```
Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val
705                 710                 715                 720

Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val
                725                 730                 735

Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val
            740                 745                 750

Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu
        755                 760                 765

Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys
    770                 775                 780

Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile
785                 790                 795                 800

Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln
                805                 810                 815

Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg
            820                 825                 830

Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr
        835                 840                 845

Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr
    850                 855                 860

Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr
865                 870                 875                 880

Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser
                885                 890                 895

Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
            900                 905
```

<210> 157
<211> 955
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGUSB, Fab HC-GS20-GUSB

<400> 157

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu
                325                 330                 335

Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg
            340                 345                 350

Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr
        355                 360                 365

Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro
    370                 375                 380

Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val
385                 390                 395                 400

Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr
                405                 410                 415

Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser
            420                 425                 430

Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly
        435                 440                 445
```

```
Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly
    450                 455                 460

Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu
465                 470                 475                 480

Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr
                485                 490                 495

Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe
            500                 505                 510

Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro
        515                 520                 525

Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp
    530                 535                 540

Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe
545                 550                 555                 560

Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn
                565                 570                 575

Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp
            580                 585                 590

Trp Pro Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu
        595                 600                 605

Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr
    610                 615                 620

Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe
625                 630                 635                 640

Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu
                645                 650                 655

Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys
            660                 665                 670

Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser
        675                 680                 685
```

His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly
690 695 700

Ile Val Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln
705 710 715 720

Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu
725 730 735

Val Val Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val
740 745 750

Ala Asn Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys
755 760 765

Met Val Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr
770 775 780

Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val
785 790 795 800

Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly
805 810 815

His Leu Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp
820 825 830

Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu
835 840 845

Thr Ile Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu
850 855 860

Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys
865 870 875 880

Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe
885 890 895

Met Thr Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile
900 905 910

Phe Thr Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu

915 920 925

Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala
930 935 940

Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
945 950 955

<210> 158
<211> 1090
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGALC, IgG4 HC-GALC

<400> 158

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380
```

```
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Tyr
        435                 440                 445

Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly
    450                 455                 460

Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro
465                 470                 475                 480

Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe
                485                 490                 495

Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln
            500                 505                 510

Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp Glu
        515                 520                 525

Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys
    530                 535                 540

Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly
545                 550                 555                 560

Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr
                565                 570                 575

Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp
            580                 585                 590

Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala
        595                 600                 605

Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln
    610                 615                 620
```

Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala
625 630 635 640

Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile Gly
645 650 655

Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly
660 665 670

Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met
675 680 685

Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly
690 695 700

Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu
705 710 715 720

Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp
725 730 735

Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His Thr
740 745 750

Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly His
755 760 765

Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn
770 775 780

Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys Ile
785 790 795 800

Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe
805 810 815

Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr
820 825 830

Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp
835 840 845

Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu His

850 855 860

Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly
865 870 875 880

Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys
885 890 895

Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe
900 905 910

Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro
915 920 925

Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile
930 935 940

Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr
945 950 955 960

Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro
965 970 975

Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile
980 985 990

Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala Asn Gly
995 1000 1005

Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala
1010 1015 1020

Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr
1025 1030 1035

Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys
1040 1045 1050

Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp
1055 1060 1065

Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn
1070 1075 1080

Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
1085 1090

<210> 159
<211> 1113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGALC, IgG4 HC-GS5-GALC

<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415
```

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly
465 470 475 480

Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser
485 490 495

Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp
500 505 510

Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val
515 520 525

Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His
530 535 540

Met His Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp
545 550 555 560

Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly
565 570 575

Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro
580 585 590

Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val
595 600 605

Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp
610 615 620

Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met
625 630 635 640

Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn

645 650 655

Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe
660 665 670

Lys Val Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala
675 680 685

Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe
690 695 700

Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu
705 710 715 720

Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn
725 730 735

Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu
740 745 750

Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro
755 760 765

Val Trp Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr
770 775 780

Tyr Leu Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala
785 790 795 800

Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser
805 810 815

His Lys His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val
820 825 830

Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile
835 840 845

Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg
850 855 860

Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly
865 870 875 880

Ser Phe Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr
885 890 895

Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln
900 905 910

Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe
915 920 925

Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr
930 935 940

Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln
945 950 955 960

Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr
965 970 975

Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys
980 985 990

Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly
995 1000 1005

Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile
1010 1015 1020

Phe Phe Trp Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp
1025 1030 1035

Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr
1040 1045 1050

Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe
1055 1060 1065

Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro
1070 1075 1080

Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser
1085 1090 1095

Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
1100 1105 1110

<210> 160
<211> 1138
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGALC, IgG4 HC-GS10-GALC

<400> 160

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr
485 490 495

Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly
500 505 510

Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro
515 520 525

Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe
530 535 540

Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln
545 550 555 560

Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp Glu
565 570 575

Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys
580 585 590

Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly
595 600 605

Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr
610 615 620

Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp
625 630 635 640

Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala
645 650 655

Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln
660 665 670

Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala
675 680 685

Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile Gly
690 695 700

Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly
705 710 715 720

Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met
725 730 735

Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly
740 745 750

Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu
755 760 765

Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp
770 775 780

Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His Thr
785 790 795 800

Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly His
805 810 815

Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn
820 825 830

Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys Ile
835 840 845

Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe
850 855 860

Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr
865 870 875 880

Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp
885 890 895

Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu His
900 905 910

Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly
915 920 925

Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys
930 935 940

Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe
945 950 955 960

Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro
965 970 975

Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile
980 985 990

Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr
995 1000 1005

Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr
1010 1015 1020

Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly
1025 1030 1035

Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe
1040 1045 1050

Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile
1055 1060 1065

Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr
1070 1075 1080

Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu
1085 1090 1095

Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys
1100 1105 1110

Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln
1115 1120 1125

Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
1130 1135

<210> 161
<211> 1188
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hGALC, IgG4 HC-GS20-GALC

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly
545 550 555 560

Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn
565 570 575

Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro
580 585 590

Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp
595 600 605

Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu
610 615 620

Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala
625 630 635 640

Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe
645 650 655

Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln
660 665 670

Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr
675 680 685

His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr
690 695 700

Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly
705 710 715 720

Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile
725 730 735

Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val
740 745 750

Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu
755 760 765

Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser
770 775 780

Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile
785 790 795 800

Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr
805 810 815

Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu
820 825 830

Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala
835 840 845

His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val
850 855 860

Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu
865 870 875 880

```
Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys
                885                 890                 895

Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala
            900                 905                 910

Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val
        915                 920                 925

Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln
    930                 935                 940

Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser
945                 950                 955                 960

Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg
                965                 970                 975

Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr
            980                 985                 990

Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp  Tyr Pro Phe Phe Ser  Glu Ala Pro
        995                 1000                1005

Asn Phe  Ala Asp Gln Thr Gly  Val Phe Glu Tyr Phe  Thr Asn Ile
    1010                1015                1020

Glu Asp  Pro Gly Glu His His  Phe Thr Leu Arg Gln  Val Leu Asn
    1025                1030                1035

Gln Arg  Pro Ile Thr Trp Ala  Ala Asp Ala Ser Asn  Thr Ile Ser
    1040                1045                1050

Ile Ile  Gly Asp Tyr Asn Trp  Thr Asn Leu Thr Ile  Lys Cys Asp
    1055                1060                1065

Val Tyr  Ile Glu Thr Pro Asp  Thr Gly Gly Val Phe  Ile Ala Gly
    1070                1075                1080

Arg Val  Asn Lys Gly Gly Ile  Leu Ile Arg Ser Ala  Arg Gly Ile
    1085                1090                1095

Phe Phe  Trp Ile Phe Ala Asn  Gly Ser Tyr Arg Val  Thr Gly Asp
```

1100 1105 1110

Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr
1115 1120 1125

Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe
1130 1135 1140

Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro
1145 1150 1155

Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser
1160 1165 1170

Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
1175 1180 1185

<210> 162
<211> 884
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS3-GALC

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly
                245                 250                 255

Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn
            260                 265                 270

Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro
        275                 280                 285

Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp
    290                 295                 300

Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu
305                 310                 315                 320

Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala
                325                 330                 335
```

Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe
340 345 350

Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln
355 360 365

Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr
370 375 380

His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr
385 390 395 400

Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly
405 410 415

Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile
420 425 430

Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val
435 440 445

Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu
450 455 460

Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser
465 470 475 480

Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile
485 490 495

Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr
500 505 510

Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu
515 520 525

Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala
530 535 540

His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val
545 550 555 560

Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu
565 570 575

Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys
580 585 590

Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala
595 600 605

Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val
610 615 620

Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln
625 630 635 640

Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser
645 650 655

Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg
660 665 670

Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr
675 680 685

Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro
690 695 700

Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu
705 710 715 720

Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg
725 730 735

Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly
740 745 750

Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu
755 760 765

Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly
770 775 780

Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala
785 790 795 800

Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr

805 810 815

Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr
820 825 830

Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser
835 840 845

Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala
850 855 860

Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val
865 870 875 880

Glu Ala Thr Arg

<210> 163
<211> 894
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS5-GALC

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp
                245                 250                 255

Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg
        275                 280                 285

Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu
    290                 295                 300

His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly
305                 310                 315                 320

Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg
                325                 330                 335
```

Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn
340 345 350

Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys
355 360 365

Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val
370 375 380

Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp
385 390 395 400

Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys
405 410 415

Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile
420 425 430

Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu
435 440 445

Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro
450 455 460

Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp
465 470 475 480

Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys
485 490 495

Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser
500 505 510

Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr
515 520 525

Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr
530 535 540

Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr
545 550 555 560

Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly
565 570 575

Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile
580 585 590

Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu
595 600 605

Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly
610 615 620

Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly
625 630 635 640

Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu
660 665 670

Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu
675 680 685

Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn
690 695 700

Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr
705 710 715 720

Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His
725 730 735

Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala
740 745 750

Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn
755 760 765

Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly
770 775 780

Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser
785 790 795 800

Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val

805 810 815

Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu
820 825 830

Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His
835 840 845

Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro
850 855 860

Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe
865 870 875 880

Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
885 890

<210> 164
<211> 919
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS10-GALC

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu
        275                 280                 285

Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu
    290                 295                 300

Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu
305                 310                 315                 320

Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile
                325                 330                 335
```

Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His
340 345 350

Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met
355 360 365

Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro
370 375 380

Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val
385 390 395 400

Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala
405 410 415

Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu
420 425 430

Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn
435 440 445

Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp
450 455 460

Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val
465 470 475 480

Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp
485 490 495

Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr
500 505 510

Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln
515 520 525

Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val
530 535 540

Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr
545 550 555 560

Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp
565 570 575

Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu
580 585 590

Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr
595 600 605

Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys
610 615 620

His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln
625 630 635 640

Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu
645 650 655

Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu
660 665 670

Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
675 680 685

Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr
690 695 700

Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe
705 710 715 720

Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser
725 730 735

Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr
740 745 750

Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu
755 760 765

Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser
770 775 780

Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val
785 790 795 800

Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val

805 810 815

Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp
820 825 830

Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp
835 840 845

Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr
850 855 860

Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn
865 870 875 880

Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly
885 890 895

Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn
900 905 910

Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
915

<210> 165
<211> 969
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hGALC, Fab HC-GS20-GALC

<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

```
Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300
```

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly
325 330 335

Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser
340 345 350

Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp
355 360 365

Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val
370 375 380

Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His
385 390 395 400

Met His Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp
405 410 415

Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly
420 425 430

Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro
435 440 445

Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val
450 455 460

Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp
465 470 475 480

Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met
485 490 495

Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn
500 505 510

Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe
515 520 525

Lys Val Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala
530 535 540

Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe
545 550 555 560

Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu
565 570 575

Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn
580 585 590

Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu
595 600 605

Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro
610 615 620

Val Trp Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr
625 630 635 640

Tyr Leu Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala
645 650 655

Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser
660 665 670

His Lys His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val
675 680 685

Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile
690 695 700

Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg
705 710 715 720

Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly
725 730 735

Ser Phe Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr
740 745 750

Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln
755 760 765

Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe

770 775 780

Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr
785 790 795 800

Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln
805 810 815

Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr
820 825 830

Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys
835 840 845

Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly
850 855 860

Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe
865 870 875 880

Phe Trp Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala
885 890 895

Gly Trp Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys
900 905 910

Trp Tyr Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met
915 920 925

Leu Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys
930 935 940

Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe
945 950 955 960

Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
965

<210> 166
<211> 821
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hAC, IgG4 HC-AC

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gln
435 440 445

His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro
450 455 460

Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu
465 470 475 480

Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala
485 490 495

Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr
500 505 510

Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu Pro
515 520 525

Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly
530 535 540

Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn
545 550 555 560

Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp
565 570 575

Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val Phe
580 585 590

Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu
595 600 605

Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val
610 615 620

Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly Phe
625 630 635 640

Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn
645 650 655

Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val
660 665 670

Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser
675 680 685

Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro
690 695 700

Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile
705 710 715 720

Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys
725 730 735

Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His
740 745 750

Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn
755 760 765

Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu
770 775 780

Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile
785 790 795 800

Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp
805 810 815

Pro Cys Ile Gly Trp
820

<210> 167
<211> 844
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hAC, IgG4 HC-GS5-AC

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys
465 470 475 480

Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val
485 490 495

Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His
500 505 510

Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser

515 520 525

Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln
530 535 540

Val Val Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro
545 550 555 560

Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu
565 570 575

Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys
580 585 590

Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg
595 600 605

Asn Met Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr
610 615 620

Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe
625 630 635 640

Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr
645 650 655

Val Gly Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu
660 665 670

Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp
675 680 685

Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr
690 695 700

Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr
705 710 715 720

Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln
725 730 735

Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp
740 745 750

Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr
755 760 765

Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr
770 775 780

Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe
785 790 795 800

Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu
805 810 815

Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr
820 825 830

Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
835 840

<210> 168
<211> 869
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hAC, IgG4 HC-GS10-AC

<400> 168

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
```

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
485 490 495

His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro
500 505 510

Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu
515 520 525

Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala
530 535 540

Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr
545 550 555 560

Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu Pro

565 570 575

Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly
580 585 590

Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn
595 600 605

Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp
610 615 620

Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val Phe
625 630 635 640

Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu
645 650 655

Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val
660 665 670

Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly Phe
675 680 685

Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn
690 695 700

Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val
705 710 715 720

Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser
725 730 735

Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro
740 745 750

Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile
755 760 765

Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys
770 775 780

Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His
785 790 795 800

Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn
805 810 815

Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu
820 825 830

Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile
835 840 845

Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp
850 855 860

Pro Cys Ile Gly Trp
865

<210> 169
<211> 919
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hAC, IgG4 HC-GS20-AC

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350
```

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr
545 550 555 560

Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile
565 570 575

Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp

580 585 590

Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile
595 600 605

Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys
610 615 620

Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met
625 630 635 640

Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser
645 650 655

Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala
660 665 670

Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly
675 680 685

Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu
690 695 700

Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys
705 710 715 720

Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr
725 730 735

Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser
740 745 750

Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys
755 760 765

Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser
770 775 780

Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu
785 790 795 800

Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys
805 810 815

Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp
820 825 830

Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp
835 840 845

Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys
850 855 860

Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp
865 870 875 880

Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr
885 890 895

Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys
900 905 910

Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
915

<210> 170
<211> 615
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS3-AC

<400> 170

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr
245 250 255

Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile
260 265 270

Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp
275 280 285

Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile
290 295 300

Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys
305 310 315 320

```
Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met
                325                 330                 335

Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser
            340                 345                 350

Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala
        355                 360                 365

Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly
    370                 375                 380

Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu
385                 390                 395                 400

Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys
                405                 410                 415

Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr
            420                 425                 430

Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser
        435                 440                 445

Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys
    450                 455                 460

Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser
465                 470                 475                 480

Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu
                485                 490                 495

Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys
            500                 505                 510

Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp
        515                 520                 525

Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp
    530                 535                 540

Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys
545                 550                 555                 560
```

Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp
565 570 575

Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr
580 585 590

Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys
595 600 605

Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
610 615

<210> 171
<211> 625
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS5-AC

<400> 171

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro
245 250 255

Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr
260 265 270

Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro
275 280 285

Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys
290 295 300

Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser
305 310 315 320

Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly
325 330 335

Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val
340 345 350

Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu

355 360 365

Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His
370 375 380

Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn
385 390 395 400

Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr
405 410 415

Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser
420 425 430

Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu
435 440 445

Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu
450 455 460

Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly
465 470 475 480

Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala
485 490 495

Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile
500 505 510

Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg
515 520 525

Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp
530 535 540

Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu
545 550 555 560

Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln
565 570 575

Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro
580 585 590

Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys
595 600 605

Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly
610 615 620

Trp
625

<210> 172
<211> 650
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS10-AC

<400> 172

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys
275 280 285

Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp
290 295 300

Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu
305 310 315 320

Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys
325 330 335

Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val
340 345 350

Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu
355 360 365

Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu
370 375 380

Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser
385 390 395 400

Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met
405 410 415

Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val
420 425 430

Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg
435 440 445

Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly
450 455 460

Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu
465 470 475 480

Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu
485 490 495

Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu
500 505 510

Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr
515 520 525

Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly
530 535 540

Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr
545 550 555 560

Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr
565 570 575

Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala
580 585 590

Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr
595 600 605

Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val
610 615 620

Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu
625 630 635 640

Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
645 650

<210> 173
<211> 700
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự axit amin của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hAC, Fab HC-GS20-AC

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys
325 330 335

Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val
340 345 350

Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His
355 360 365

Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser
370 375 380

Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln

385 390 395 400

Val Val Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro
405 410 415

Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu
420 425 430

Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys
435 440 445

Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg
450 455 460

Asn Met Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr
465 470 475 480

Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe
485 490 495

Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr
500 505 510

Val Gly Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu
515 520 525

Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp
530 535 540

Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr
545 550 555 560

Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr
565 570 575

Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln
580 585 590

Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp
595 600 605

Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr
610 615 620

Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr
625 630 635 640

Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe
645 650 655

Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu
660 665 670

Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr
675 680 685

Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
690 695 700

<210> 174
<211> 882
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hFUCA1, IgG4 HC-FUCA1

<400> 174

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gln
435 440 445

Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro
450 455 460

Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His Trp
465 470 475 480

Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp His
485 490 495

Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn
500 505 510

Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala
515 520 525

Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly
530 535 540

Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn
545 550 555 560

Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro
565 570 575

His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn

580 585 590

Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu
595 600 605

Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser
610 615 620

Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro
625 630 635 640

Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp
645 650 655

Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys
660 665 670

Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His
675 680 685

His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu
690 695 700

Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp
705 710 715 720

Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu
725 730 735

Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu
740 745 750

Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln
755 760 765

Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala
770 775 780

Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr
785 790 795 800

Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu
805 810 815

His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr
820 825 830

Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp
835 840 845

Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro
850 855 860

Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly
865 870 875 880

Val Lys

<210> 175
<211> 905
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hFUCA1, IgG4 HC-GS5-FUCA1

<400> 175

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp
465 470 475 480

Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys
485 490 495

Phe Gly Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly
500 505 510

Ser Glu Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr
515 520 525

Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp
530 535 540

Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala
545 550 555 560

Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys
565 570 575

His His Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp

580 585 590

Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly
595 600 605

Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu
610 615 620

Leu Glu Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe
625 630 635 640

Lys Thr Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp
645 650 655

Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp
660 665 670

Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu
675 680 685

Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp
690 695 700

Gly Gln Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp
705 710 715 720

Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr
725 730 735

Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser
740 745 750

Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val
755 760 765

Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly
770 775 780

Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp
785 790 795 800

Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val
805 810 815

Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser
820 825 830

Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn
835 840 845

Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly
850 855 860

Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe
865 870 875 880

Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala
885 890 895

Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
900 905

<210> 176
<211> 930
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hFUCA1, IgG4 HC-GS10-FUCA1

<400> 176

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
485 490 495

Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro
500 505 510

Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His Trp
515 520 525

Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp His
530 535 540

Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn
545 550 555 560

Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala

565 570 575

Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly
580 585 590

Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn
595 600 605

Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro
610 615 620

His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn
625 630 635 640

Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu
645 650 655

Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser
660 665 670

Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro
675 680 685

Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp
690 695 700

Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys
705 710 715 720

Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His
725 730 735

His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu
740 745 750

Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp
755 760 765

Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu
770 775 780

Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu
785 790 795 800

Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln
805 810 815

Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala
820 825 830

Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr
835 840 845

Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu
850 855 860

His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr
865 870 875 880

Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp
885 890 895

Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro
900 905 910

Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly
915 920 925

Val Lys
930

<210> 177
<211> 980
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hFUCA1, IgG4 HC-GS20-FUCA1

<400> 177

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser
545 550 555 560

Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile
565 570 575

His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp
580 585 590

Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg
595 600 605

Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe
610 615 620

Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala
625 630 635 640

Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe
645 650 655

Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val
660 665 670

Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys
675 680 685

Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His
690 695 700

Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe
705 710 715 720

Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr
725 730 735

Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr
740 745 750

Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro
755 760 765

Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser
770 775 780

Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln
785 790 795 800

Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe
805 810 815

Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu
820 825 830

Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn
835 840 845

Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile
850 855 860

Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly
865 870 875 880

Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn
885 890 895

Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile
900 905 910

Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile
915 920 925

Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu
930 935 940

Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln
945 950 955 960

Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu
965 970 975

Thr Gly Val Lys
980

<210> 178
<211> 676
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS3-FUCA1

<400> 178

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser
245 250 255

Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile
260 265 270

His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp
275 280 285

Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg
290 295 300

Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe
305 310 315 320

Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala
325 330 335

Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe
340 345 350

Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val
355 360 365

Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys
370 375 380

Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His
385 390 395 400

Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe
405 410 415

Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr

420 425 430

Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr
435 440 445

Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro
450 455 460

Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser
465 470 475 480

Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln
485 490 495

Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe
500 505 510

Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu
515 520 525

Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn
530 535 540

Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile
545 550 555 560

Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly
565 570 575

Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn
580 585 590

Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile
595 600 605

Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile
610 615 620

Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu
625 630 635 640

Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln
645 650 655

Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu
660 665 670

Thr Gly Val Lys
675

<210> 179
<211> 686
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS5-FUCA1

<400> 179

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg
245 250 255

Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp
260 265 270

Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser
275 280 285

Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu
290 295 300

Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly
305 310 315 320

Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His
325 330 335

Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val
340 345 350

Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro
355 360 365

Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu
370 375 380

Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly
385 390 395 400

Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp
405 410 415

Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met
420 425 430

Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp
435 440 445

Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn
450 455 460

Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val
465 470 475 480

Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr
485 490 495

Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys
500 505 510

Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg
515 520 525

Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu
530 535 540

Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly
545 550 555 560

Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu
565 570 575

Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser
580 585 590

Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr
595 600 605

Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu
610 615 620

Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys

625 630 635 640

Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro
645 650 655

Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val
660 665 670

Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
675 680 685

<210> 180
<211> 711
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS10-FUCA1

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser
275 280 285

Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly
290 295 300

Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu
305 310 315 320

Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg
325 330 335

Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly
340 345 350

Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu
355 360 365

Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His
370 375 380

Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser
385 390 395 400

Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala
405 410 415

Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu
420 425 430

Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr
435 440 445

Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val
450 455 460

Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys
465 470 475 480

Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn
485 490 495

Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln
500 505 510

Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe
515 520 525

Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile
530 535 540

Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val
545 550 555 560

Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu
565 570 575

Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile
580 585 590

Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser
595 600 605

Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp
610 615 620

Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val
625 630 635 640

Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu
645 650 655

Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln
660 665 670

Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser
675 680 685

Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr
690 695 700

Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
705 710

<210> 181
<211> 761
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino FUCA1id của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hFUCA1, Fab HC-GS20-FUCA1

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp
325 330 335

Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys
340 345 350

Phe Gly Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly
355 360 365

Ser Glu Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr
370 375 380

Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala
405 410 415

Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys
420 425 430

His His Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp
435 440 445

Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly
450 455 460

Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu
465 470 475 480

Leu Glu Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe
485 490 495

Lys Thr Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp
500 505 510

Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp
515 520 525

Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu
530 535 540

Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp
545 550 555 560

Gly Gln Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp
565 570 575

Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr
580 585 590

Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser
595 600 605

Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val
610 615 620

Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly
625 630 635 640

Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp
645 650 655

Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val
660 665 670

Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser
675 680 685

Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn
690 695 700

Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly
705 710 715 720

Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe
725 730 735

Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala
740 745 750

Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
755 760

<210> 182
<211> 1409

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hLAMAN, IgG4 HC-LAMAN

<400> 182

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val His
450 455 460

Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp
465 470 475 480

Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val Gln
485 490 495

Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg
500 505 510

Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His Gln
515 520 525

Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly
530 535 540

Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala Ala
545 550 555 560

Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe
565 570 575

Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp His
580 585 590

Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln
595 600 605

Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys
610 615 620

Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser
625 630 635 640

Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro
645 650 655

Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys Val
660 665 670

Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys
675 680 685

Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr
690 695 700

Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr
705 710 715 720

Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu
725 730 735

Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr Ser
740 745 750

Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp
755 760 765

Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln
770 775 780

Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu
785 790 795 800

Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu
805 810 815

Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala
820 825 830

Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val Ser
835 840 845

Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala
850 855 860

Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg
865 870 875 880

Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile
885 890 895

Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile Val
900 905 910

Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro Val
915 920 925

Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro
930 935 940

Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro Pro
945 950 955 960

Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr
965 970 975

Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln
980 985 990

Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu
995 1000 1005

His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu
1010 1015 1020

Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr
1025 1030 1035

Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln
1040 1045 1050

Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu
1055 1060 1065

Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu
1070 1075 1080

Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val
1085 1090 1095

Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser
1100 1105 1110

Val Gly Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile
1115 1120 1125

Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr

1130 1135 1140

Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg
1145 1150 1155

Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr
1160 1165 1170

Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile Thr Asp Gly Asn Met Gln
1175 1180 1185

Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser Gln Gly Gly Ser Ser Leu Arg
1190 1195 1200

Asp Gly Ser Leu Glu Leu Met Val His Arg Arg Leu Leu Lys Asp
1205 1210 1215

Asp Gly Arg Gly Val Ser Glu Pro Leu Met Glu Asn Gly Ser Gly
1220 1225 1230

Ala Trp Val Arg Gly Arg His Leu Val Leu Leu Asp Thr Ala Gln
1235 1240 1245

Ala Ala Ala Ala Gly His Arg Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu
1250 1255 1260

Ala Pro Gln Val Val Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn
1265 1270 1275

Leu Gly Ala Pro Pro Arg Thr Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp
1280 1285 1290

Leu Pro Pro Ser Val His Leu Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro
1295 1300 1305

Glu Met Val Leu Leu Arg Leu Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu
1310 1315 1320

Asp Ser Gly Arg Asn Leu Ser Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg
1325 1330 1335

Asp Leu Phe Ser Thr Phe Thr Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr
1340 1345 1350

Leu Val Ala Asn Gln Leu Arg Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp
1355 1360 1365

Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu
1370 1375 1380

Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe
1385 1390 1395

Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val Asp Gly
1400 1405

<210> 183
<211> 1432
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hLAMAN, IgG4 HC-GS5-LAMAN

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln
465 470 475 480

Pro Asn Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val
485 490 495

Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp
500 505 510

Ile Gln His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala
515 520 525

Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe
530 535 540

Phe Ser Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val
545 550 555 560

Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp
565 570 575

Val Met Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln
580 585 590

Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly

595 600 605

Arg Pro Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu
610 615 620

Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly
625 630 635 640

Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met
645 650 655

Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp
660 665 670

Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu
675 680 685

Cys Trp Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg
690 695 700

Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val
705 710 715 720

Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr
725 730 735

Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn
740 745 750

Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser
755 760 765

Ser Val His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu
770 775 780

Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro
785 790 795 800

Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg
805 810 815

Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val
820 825 830

Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro
835 840 845

Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu
850 855 860

Gln His His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn
865 870 875 880

Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu
885 890 895

Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr
900 905 910

Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala
915 920 925

Ala Arg Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn
930 935 940

Trp Met Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp
945 950 955 960

Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser
965 970 975

Asp Ser Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro
980 985 990

Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys
995 1000 1005

Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser
1010 1015 1020

Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp
1025 1030 1035

Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln
1040 1045 1050

Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser
1055 1060 1065

Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe
1070 1075 1080

Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln
1085 1090 1095

Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn
1100 1105 1110

Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln
1115 1120 1125

Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val Gly
1130 1135 1140

Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu
1145 1150 1155

Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile
1160 1165 1170

Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln
1175 1180 1185

Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile
1190 1195 1200

Tyr Ile Thr Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg
1205 1210 1215

Ser Gln Gly Gly Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser Leu Glu Leu Met
1220 1225 1230

Val His Arg Arg Leu Leu Lys Asp Asp Gly Arg Gly Val Ser Glu
1235 1240 1245

Pro Leu Met Glu Asn Gly Ser Gly Ala Trp Val Arg Gly Arg His
1250 1255 1260

Leu Val Leu Leu Asp Thr Ala Gln Ala Ala Ala Ala Gly His Arg
1265 1270 1275

Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu Ala Pro Gln Val Val Leu Ala
1280 1285 1290

Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn Leu Gly Ala Pro Pro Arg Thr
1295 1300 1305

Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp Leu Pro Pro Ser Val His Leu
1310 1315 1320

Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro Glu Met Val Leu Leu Arg Leu
1325 1330 1335

Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu Asp Ser Gly Arg Asn Leu Ser
1340 1345 1350

Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg Asp Leu Phe Ser Thr Phe Thr
1355 1360 1365

Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr Leu Val Ala Asn Gln Leu Arg
1370 1375 1380

Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr
1385 1390 1395

Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu
1400 1405 1410

Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys
1415 1420 1425

Glu Val Asp Gly
1430

<210> 184
<211> 1457
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hLAMAN, IgG4 HC-GS10-LAMAN

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr

20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val His
500 505 510

Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp
515 520 525

Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val Gln
530 535 540

Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg
545 550 555 560

Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His Gln
565 570 575

Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly
580 585 590

Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala Ala
595 600 605

Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe
610 615 620

Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp His
625 630 635 640

Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln
645 650 655

Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys
660 665 670

Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser
675 680 685

Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro
690 695 700

Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys Val
705 710 715 720

Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys
725 730 735

Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr
740 745 750

Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr
755 760 765

Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu
770 775 780

Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr Ser
785 790 795 800

Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp
805 810 815

Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln
820 825 830

Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu
835 840 845

Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu
850 855 860

Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala
865 870 875 880

Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val Ser
885 890 895

Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala
900 905 910

Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg
915 920 925

Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile
930 935 940

Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile Val
945 950 955 960

Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro Val

965 970 975

Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro
980 985 990

Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro Pro
995 1000 1005

Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr
1010 1015 1020

Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala
1025 1030 1035

Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile
1040 1045 1050

Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu
1055 1060 1065

Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val
1070 1075 1080

Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu
1085 1090 1095

Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln
1100 1105 1110

Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys
1115 1120 1125

Thr Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys
1130 1135 1140

Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu
1145 1150 1155

Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys
1160 1165 1170

Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg
1175 1180 1185

```
Phe Tyr  Thr Asp Ser Asn Gly  Arg Glu Ile Leu Glu  Arg Arg Arg
    1190                 1195                 1200

Asp Tyr  Arg Pro Thr Trp Lys  Leu Asn Gln Thr Glu  Pro Val Ala
    1205                 1210                 1215

Gly Asn  Tyr Tyr Pro Val Asn  Thr Arg Ile Tyr Ile  Thr Asp Gly
    1220                 1225                 1230

Asn Met  Gln Leu Thr Val Leu  Thr Asp Arg Ser Gln  Gly Gly Ser
    1235                 1240                 1245

Ser Leu  Arg Asp Gly Ser Leu  Glu Leu Met Val His  Arg Arg Leu
    1250                 1255                 1260

Leu Lys  Asp Asp Gly Arg Gly  Val Ser Glu Pro Leu  Met Glu Asn
    1265                 1270                 1275

Gly Ser  Gly Ala Trp Val Arg  Gly Arg His Leu Val  Leu Leu Asp
    1280                 1285                 1290

Thr Ala  Gln Ala Ala Ala Ala  Gly His Arg Leu Leu  Ala Glu Gln
    1295                 1300                 1305

Glu Val  Leu Ala Pro Gln Val  Val Leu Ala Pro Gly  Gly Gly Ala
    1310                 1315                 1320

Ala Tyr  Asn Leu Gly Ala Pro  Pro Arg Thr Gln Phe  Ser Gly Leu
    1325                 1330                 1335

Arg Arg  Asp Leu Pro Pro Ser  Val His Leu Leu Thr  Leu Ala Ser
    1340                 1345                 1350

Trp Gly  Pro Glu Met Val Leu  Leu Arg Leu Glu His  Gln Phe Ala
    1355                 1360                 1365

Val Gly  Glu Asp Ser Gly Arg  Asn Leu Ser Ala Pro  Val Thr Leu
    1370                 1375                 1380

Asn Leu  Arg Asp Leu Phe Ser  Thr Phe Thr Ile Thr  Arg Leu Gln
    1385                 1390                 1395

Glu Thr  Thr Leu Val Ala Asn  Gln Leu Arg Glu Ala  Ala Ser Arg
    1400                 1405                 1410
```

Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr Pro His Gln Thr Pro
1415 1420 1425

Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu Pro Met Glu Ile
1430 1435 1440

Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val Asp Gly
1445 1450 1455

<210> 185
<211> 1507
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người (IgG4) và hLAMAN, IgG4 HC-GS20-LAMAN

<400> 185

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn
545 550 555 560

Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr
565 570 575

Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly
580 585 590

Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro
595 600 605

Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp
610 615 620

His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg
625 630 635 640

Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu
645 650 655

Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu
660 665 670

Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala
675 680 685

Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe
690 695 700

Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln
705 710 715 720

Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg
725 730 735

Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val
740 745 750

Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu
755 760 765

Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn
770 775 780

Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly
785 790 795 800

Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe
805 810 815

Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile
820 825 830

Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu
835 840 845

Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu
850 855 860

Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro
865 870 875 880

His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg
885 890 895

Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu
900 905 910

Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp
915 920 925

Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala
930 935 940

Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln
945 950 955 960

Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu
965 970 975

Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu
980 985 990

Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val
995 1000 1005

Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg
1010 1015 1020

Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly
1025 1030 1035

Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser
1040 1045 1050

Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala
1055 1060 1065

Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys
1070 1075 1080

Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser
1085 1090 1095

Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp
1100 1105 1110

Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln
1115 1120 1125

Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser
1130 1135 1140

Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe
1145 1150 1155

Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln
1160 1165 1170

Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn
1175 1180 1185

Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln
1190 1195 1200

Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val Gly
1205 1210 1215

Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu
1220 1225 1230

Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile
1235 1240 1245

Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln
1250 1255 1260

Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile
1265 1270 1275

Tyr Ile Thr Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg
1280 1285 1290

Ser Gln Gly Gly Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser Leu Glu Leu Met

1295 1300 1305

Val His Arg Arg Leu Leu Lys Asp Asp Gly Arg Gly Val Ser Glu
1310 1315 1320

Pro Leu Met Glu Asn Gly Ser Gly Ala Trp Val Arg Gly Arg His
1325 1330 1335

Leu Val Leu Leu Asp Thr Ala Gln Ala Ala Ala Ala Gly His Arg
1340 1345 1350

Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu Ala Pro Gln Val Val Leu Ala
1355 1360 1365

Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn Leu Gly Ala Pro Pro Arg Thr
1370 1375 1380

Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp Leu Pro Pro Ser Val His Leu
1385 1390 1395

Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro Glu Met Val Leu Leu Arg Leu
1400 1405 1410

Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu Asp Ser Gly Arg Asn Leu Ser
1415 1420 1425

Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg Asp Leu Phe Ser Thr Phe Thr
1430 1435 1440

Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr Leu Val Ala Asn Gln Leu Arg
1445 1450 1455

Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr
1460 1465 1470

Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu
1475 1480 1485

Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys
1490 1495 1500

Glu Val Asp Gly
1505

<210> 186
<211> 1203
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS3-LAMAN

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn
245 250 255

Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr
260 265 270

Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly
275 280 285

Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro
290 295 300

Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp
305 310 315 320

His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg
325 330 335

Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu
340 345 350

Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu
355 360 365

Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala
370 375 380

Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe
385 390 395 400

Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln
405 410 415

Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg
420 425 430

Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val
435 440 445

Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu
450 455 460

Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn
465 470 475 480

Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly
485 490 495

Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe
500 505 510

Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile
515 520 525

Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu
530 535 540

Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu
545 550 555 560

Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro
565 570 575

His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg
580 585 590

Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu
595 600 605

Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp
610 615 620

Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala
625 630 635 640

Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln
645 650 655

Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu

660 665 670

Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu
675 680 685

Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val
690 695 700

Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu
705 710 715 720

Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr
725 730 735

Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His
740 745 750

Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser
755 760 765

Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala
770 775 780

Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu
785 790 795 800

Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met
805 810 815

Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr
820 825 830

Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala
835 840 845

Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val
850 855 860

Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu
865 870 875 880

Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr
885 890 895

Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro
900 905 910

Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro
915 920 925

Leu Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile
930 935 940

Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr
945 950 955 960

Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile
965 970 975

Thr Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser Gln Gly
980 985 990

Gly Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser Leu Glu Leu Met Val His Arg Arg
995 1000 1005

Leu Leu Lys Asp Asp Gly Arg Gly Val Ser Glu Pro Leu Met Glu
1010 1015 1020

Asn Gly Ser Gly Ala Trp Val Arg Gly Arg His Leu Val Leu Leu
1025 1030 1035

Asp Thr Ala Gln Ala Ala Ala Ala Gly His Arg Leu Leu Ala Glu
1040 1045 1050

Gln Glu Val Leu Ala Pro Gln Val Val Leu Ala Pro Gly Gly Gly
1055 1060 1065

Ala Ala Tyr Asn Leu Gly Ala Pro Pro Arg Thr Gln Phe Ser Gly
1070 1075 1080

Leu Arg Arg Asp Leu Pro Pro Ser Val His Leu Leu Thr Leu Ala
1085 1090 1095

Ser Trp Gly Pro Glu Met Val Leu Leu Arg Leu Glu His Gln Phe
1100 1105 1110

Ala Val Gly Glu Asp Ser Gly Arg Asn Leu Ser Ala Pro Val Thr
1115 1120 1125

Leu Asn Leu Arg Asp Leu Phe Ser Thr Phe Thr Ile Thr Arg Leu
1130 1135 1140

Gln Glu Thr Thr Leu Val Ala Asn Gln Leu Arg Glu Ala Ala Ser
1145 1150 1155

Arg Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr Pro His Gln Thr
1160 1165 1170

Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu Pro Met Glu
1175 1180 1185

Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val Asp Gly
1190 1195 1200

<210> 187
<211> 1213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS5-LAMAN

<400> 187

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr
245 250 255

Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His
260 265 270

Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr
275 280 285

Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp
290 295 300

Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr
305 310 315 320

Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala
325 330 335

Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe

340 345 350

Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly
355 360 365

Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr
370 375 380

Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe
385 390 395 400

Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp
405 410 415

Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met
420 425 430

Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys
435 440 445

Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn
450 455 460

Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu
465 470 475 480

Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp
485 490 495

Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn
500 505 510

His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn
515 520 525

Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln
530 535 540

Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys
545 550 555 560

Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His
565 570 575

Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly
580 585 590

Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr
595 600 605

Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala
610 615 620

Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu
625 630 635 640

Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg
645 650 655

Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly
660 665 670

Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe
675 680 685

Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro
690 695 700

Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu
705 710 715 720

Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val
725 730 735

Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val
740 745 750

Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe
755 760 765

Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln
770 775 780

Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg
785 790 795 800

Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala
805 810 815

```
Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn
            820                 825                 830

Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala
        835                 840                 845

Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe
    850                 855                 860

Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile
865                 870                 875                 880

His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser
                885                 890                 895

Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu
            900                 905                 910

Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly
        915                 920                 925

Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg
    930                 935                 940

Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Arg Asp
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn
                965                 970                 975

Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile Thr Asp Gly Asn Met Gln
            980                 985                 990

Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser  Gln Gly Gly Ser Ser  Leu Arg Asp
        995                 1000                1005

Gly Ser  Leu Glu Leu Met Val  His Arg Arg Leu Leu  Lys Asp Asp
    1010                1015                1020

Gly Arg  Gly Val Ser Glu Pro  Leu Met Glu Asn Gly  Ser Gly Ala
    1025                1030                1035

Trp Val  Arg Gly Arg His Leu  Val Leu Leu Asp Thr  Ala Gln Ala
    1040                1045                1050
```

Ala Ala Ala Gly His Arg Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu Ala
1055 1060 1065

Pro Gln Val Val Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn Leu
1070 1075 1080

Gly Ala Pro Pro Arg Thr Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp Leu
1085 1090 1095

Pro Pro Ser Val His Leu Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro Glu
1100 1105 1110

Met Val Leu Leu Arg Leu Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu Asp
1115 1120 1125

Ser Gly Arg Asn Leu Ser Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg Asp
1130 1135 1140

Leu Phe Ser Thr Phe Thr Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr Leu
1145 1150 1155

Val Ala Asn Gln Leu Arg Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp Thr
1160 1165 1170

Thr Asn Thr Gly Pro Thr Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp
1175 1180 1185

Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu
1190 1195 1200

Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val Asp Gly
1205 1210

<210> 188
<211> 1238
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS10-LAMAN

<400> 188

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn
275 280 285

Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp
290 295 300

Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln
305 310 315 320

His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu
325 330 335

Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser
340 345 350

Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp
355 360 365

Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met
370 375 380

Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr
385 390 395 400

Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro
405 410 415

Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala
420 425 430

Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu
435 440 445

Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln
450 455 460

Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe
465 470 475 480

Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp
485 490 495

Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro
500 505 510

Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr
515 520 525

Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly
530 535 540

Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp
545 550 555 560

Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val
565 570 575

His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys
580 585 590

Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala
595 600 605

Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala
610 615 620

Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn
625 630 635 640

Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly
645 650 655

Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His
660 665 670

His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr
675 680 685

Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser
690 695 700

Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys
705 710 715 720

Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg
725 730 735

Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met
740 745 750

Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn
755 760 765

Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser
770 775 780

Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu
785 790 795 800

Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln
805 810 815

Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu
820 825 830

Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly
835 840 845

Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val
850 855 860

Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser
865 870 875 880

Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro
885 890 895

Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu
900 905 910

Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val
915 920 925

Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly
930 935 940

Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe

945 950 955 960

Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly
965 970 975

Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu
980 985 990

Asn Gln Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg
995 1000 1005

Ile Tyr Ile Thr Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp
1010 1015 1020

Arg Ser Gln Gly Gly Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser Leu Glu Leu
1025 1030 1035

Met Val His Arg Arg Leu Leu Lys Asp Asp Gly Arg Gly Val Ser
1040 1045 1050

Glu Pro Leu Met Glu Asn Gly Ser Gly Ala Trp Val Arg Gly Arg
1055 1060 1065

His Leu Val Leu Leu Asp Thr Ala Gln Ala Ala Ala Ala Gly His
1070 1075 1080

Arg Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu Ala Pro Gln Val Val Leu
1085 1090 1095

Ala Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn Leu Gly Ala Pro Pro Arg
1100 1105 1110

Thr Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp Leu Pro Pro Ser Val His
1115 1120 1125

Leu Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro Glu Met Val Leu Leu Arg
1130 1135 1140

Leu Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu Asp Ser Gly Arg Asn Leu
1145 1150 1155

Ser Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg Asp Leu Phe Ser Thr Phe
1160 1165 1170

Thr Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr Leu Val Ala Asn Gln Leu
1175 1180 1185

Arg Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro
1190 1195 1200

Thr Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr
1205 1210 1215

Leu Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp
1220 1225 1230

Lys Glu Val Asp Gly
1235

<210> 189
<211> 1288
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự amino LAMANid của protein dung hợp của chuỗi nặng Fab của kháng thể kháng hTfR số 3N được làm giống như của người và hLAMAN, Fab HC-GS20-LAMAN

<400> 189

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln
325 330 335

Pro Asn Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val
340 345 350

Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp
355 360 365

Ile Gln His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala
370 375 380

Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe
385 390 395 400

Phe Ser Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val
405 410 415

Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp
420 425 430

Val Met Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln
435 440 445

Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly
450 455 460

Arg Pro Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu
465 470 475 480

Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly
485 490 495

Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met
500 505 510

Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp
515 520 525

Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu
530 535 540

Cys Trp Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg
545 550 555 560

Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val
565 570 575

Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr

580 585 590

Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn
595 600 605

Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser
610 615 620

Ser Val His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu
625 630 635 640

Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro
645 650 655

Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg
660 665 670

Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val
675 680 685

Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro
690 695 700

Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu
705 710 715 720

Gln His His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn
725 730 735

Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu
740 745 750

Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr
755 760 765

Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala
770 775 780

Ala Arg Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn
785 790 795 800

Trp Met Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp
805 810 815

Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser
820 825 830

Asp Ser Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro
835 840 845

Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys
850 855 860

Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro
865 870 875 880

Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp
885 890 895

Thr Gly Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu
900 905 910

Pro Val Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn
915 920 925

Glu Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln
930 935 940

Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr
945 950 955 960

Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln
965 970 975

Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser
980 985 990

Val Gly Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser
995 1000 1005

Arg Phe Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp
1010 1015 1020

Ser Asn Gly Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro
1025 1030 1035

Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr
1040 1045 1050

```
Pro Val  Asn Thr Arg Ile Tyr  Ile Thr Asp Gly Asn  Met Gln Leu
    1055                1060                1065

Thr Val  Leu Thr Asp Arg Ser  Gln Gly Gly Ser Ser  Leu Arg Asp
    1070                1075                1080

Gly Ser  Leu Glu Leu Met Val  His Arg Arg Leu Leu  Lys Asp Asp
    1085                1090                1095

Gly Arg  Gly Val Ser Glu Pro  Leu Met Glu Asn Gly  Ser Gly Ala
    1100                1105                1110

Trp Val  Arg Gly Arg His Leu  Val Leu Leu Asp Thr  Ala Gln Ala
    1115                1120                1125

Ala Ala  Ala Gly His Arg Leu  Leu Ala Glu Gln Glu  Val Leu Ala
    1130                1135                1140

Pro Gln  Val Val Leu Ala Pro  Gly Gly Gly Ala Ala  Tyr Asn Leu
    1145                1150                1155

Gly Ala  Pro Pro Arg Thr Gln  Phe Ser Gly Leu Arg  Arg Asp Leu
    1160                1165                1170

Pro Pro  Ser Val His Leu Leu  Thr Leu Ala Ser Trp  Gly Pro Glu
    1175                1180                1185

Met Val  Leu Leu Arg Leu Glu  His Gln Phe Ala Val  Gly Glu Asp
    1190                1195                1200

Ser Gly  Arg Asn Leu Ser Ala  Pro Val Thr Leu Asn  Leu Arg Asp
    1205                1210                1215

Leu Phe  Ser Thr Phe Thr Ile  Thr Arg Leu Gln Glu  Thr Thr Leu
    1220                1225                1230

Val Ala  Asn Gln Leu Arg Glu  Ala Ala Ser Arg Leu  Lys Trp Thr
    1235                1240                1245

Thr Asn  Thr Gly Pro Thr Pro  His Gln Thr Pro Tyr  Gln Leu Asp
    1250                1255                1260

Pro Ala  Asn Ile Thr Leu Glu  Pro Met Glu Ile Arg  Thr Phe Leu
    1265                1270                1275
```

```
Ala Ser  Val Gln Trp Lys Glu  Val Asp Gly
    1280                1285
```