



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



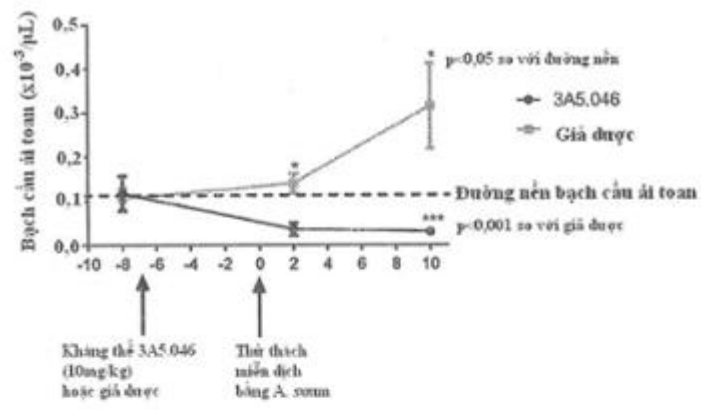
1-0036374

(51)⁷ C07K 16/24; C07K 14/54; A61K 39/00; (13) B
A61P 37/08

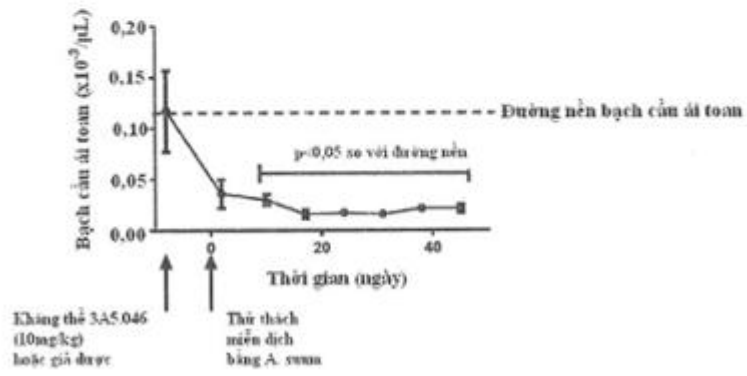
-
- (21) 1-2019-03638 (22) 20/12/2017
(86) PCT/US2017/067475 20/12/2017 (87) WO2018/119016 28/06/2018
(30) 62/438,502 23/12/2016 US
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/12/2019 381A
(73) CEPHALON, INC. (US)
41 Moores Road, P.O. Box 4011, Frazer, Pennsylvania 19355, United States of America
(72) LIDDAMENT, Mark Terence (AU); DOYLE, Anthony (AU); CLARKE, Adam (AU); LAINE, David Jose Simon (AU); COOKSEY, Bridget Ann (AU).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) KHÁNG THỂ CỦA NGƯỜI GẮN KẾT ĐẶC HIỆU MIỄN DỊCH VỚI
INTERLEUKIN-5 CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ
AXIT NUCLEIC MÃ HÓA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người. Kháng thể này có thể gắn kết với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa kháng thể này, axit nucleic mã hóa kháng thể này, vector chứa axit nucleic này, và tế bào chuyển gen biểu hiện kháng thể này.



A



B

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 và được phẩm chứa kháng thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Interleukin-5 (IL-5) là xytokin tế bào T hỗ trợ 2 gây tăng sinh và biệt hóa cả tế bào B và bạch cầu ái toan. Trong tế bào B, interleukin-5 cũng làm tăng bài tiết globulin miễn dịch. IL-5 là chất điều hòa quan trọng của bạch cầu ái toan, ở đó IL-5 cũng điều hòa quá trình trưởng thành, di chuyển đến mô, khả năng sống sót, và ngăn ngừa quá trình chết tế bào theo chương trình.

Thông qua hai cấu trúc riêng biệt, interleukin-5 gắn kết với thụ thể đặc hiệu của nó (IL5-R α) và thụ thể truyền tín hiệu, chuỗi β thông thường (β c) được phân chia giữa interleukin-3 (IL-3) và yếu tố kích thích tăng sinh đại thực bào-bạch cầu hạt (GM-CSF). IL-5 có ái lực thấp với IL5-R α và nằm trong khoảng từ 0,2nM đến 100nM; trong sự có mặt của β c ái lực này chỉ còn khoảng 100pM. IL5-R α gắn kết đặc hiệu với IL-5, sau đó gắn kết β c với IL-5R.

Phương pháp điều trị hướng đích interleukin-5 (IL-5) đã được kiểm chứng rõ ràng trong tài liệu chuyên ngành và dữ liệu lâm sàng pha III đối với cả reslizumab và mepolizumab.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ

ID NO.5, SEQ ID NO.21, SEQ ID NO.24, SEQ ID NO.27, SEQ ID NO.30, SEQ ID NO.33, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.39, hoặc SEQ ID NO.66, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, SEQ ID NO.42, hoặc SEQ ID NO.45, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15, SEQ ID NO.48, SEQ ID NO.51, SEQ ID NO.54, SEQ ID NO.57, SEQ ID NO.60, hoặc SEQ ID NO.63.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 64, or 67, trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18 hoặc SEQ ID NO.20 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19, SEQ ID NO.23, SEQ ID NO.26, SEQ ID NO.29, SEQ ID NO.32, SEQ ID NO.35, SEQ ID NO.38, SEQ ID NO.41, SEQ ID NO.44, SEQ ID NO.47, SEQ ID NO.50, SEQ ID NO.53, SEQ ID NO.56, SEQ ID NO.59, SEQ ID NO.62, SEQ ID NO.65, hoặc SEQ ID NO.68, trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR.

Sáng chế cũng đề cập đến axit nucleic mã hóa kháng thể theo sáng chế, vector chứa axit nucleic này, và tế bào chuyển gen biểu hiện kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa kháng thể này, để điều trị bệnh hen phế

quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa kháng thể này, trong điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng, hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kháng thể theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa kháng thể này, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong phần mô tả dưới đây cùng hình vẽ kèm theo. Kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế được mô tả chi tiết thông qua các phương án cụ thể được thể hiện trong các hình vẽ kèm theo. Tuy nhiên, kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể này.

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm trên tế bào TF-1.6G4 cho thấy biến thể kháng thể 3A5.001 (có cấu trúc IgG4) vẫn có hoạt lực tương đương với kháng thể 3A5 ban đầu (có cấu trúc IgG1).

Fig.2 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm trên tế bào TF-1.6G4 cho thấy biến thể kháng thể 3A5.040 vẫn có hoạt lực tương đương với kháng thể 3A5.001 gốc.

Fig.3 là sơ đồ ma trận thể hiện vị trí và độ tương đồng của các gốc thay thế axit amin đơn khác nhau được tạo ra trên các 3A5.040 VH CDR, sắp thẳng hàng với trình tự 3A5.040 VH ban đầu (trình tự bên trên). Các hộp chứa các gốc là các gốc CDR được xác định theo phương pháp đánh số thứ tự AbM. Ngoài các gốc CDR, các biến thể được tạo ra đối với các gốc Kabat số 93 và 94 (liền kề với HC CDR3) như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế “Thử nghiệm hoạt tính và xác định cấu trúc của kháng thể”. Các trình tự khác nhau được thể hiện trong Fig.3 được nêu trong SEQ ID NO.73.

Fig.4 là sơ đồ ma trận thể hiện vị trí và độ tương đồng của các gốc thay thế axit amin đơn khác nhau được tạo ra trên các 3A5.040 VL CDR, sắp thẳng hàng với trình tự 3A5.040 VL ban đầu (trình tự bên trên). Các hộp chứa các gốc là các gốc CDR được xác định theo phương pháp đánh số thứ tự AbM. Các trình tự khác nhau được thể hiện trong Fig.4 được nêu trong SEQ ID NO.74.

Fig.5 là hình vẽ thể hiện các trình tự đồng nhất CDR chuỗi nhẹ sắp thẳng hàng với trình tự 3A5.040 VL (trình tự bên trên). Các biến thể thay thế axit amin đơn 3A5.040 VL CDR có hoạt lực được cải thiện theo tiêu chuẩn được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế (tỷ lệ của hằng số ái lực cân bằng (K_D) của biến thể và hằng số ái lực cân bằng (K_D) của kháng thể 3A5.040 $\geq 1,5$) và (tỷ lệ của mức độ biểu hiện biến thể và mức độ biểu hiện kháng thể 3A4,040 $\geq 0,5$) được chứa trong các trình tự đồng nhất. CDR được xác định và đánh số thứ tự tương ứng theo phương pháp đánh số thứ tự AbM và Kabat. Các hộp xác định vị trí của các gốc CDR. Các trình tự khác nhau được thể hiện trong Fig.5 được nêu trong SEQ ID NO.75.

Fig.6 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích động học Biacore đa nồng độ của kháng thể 3A5.046 gắn kết với interleukin-5 tái tổ hợp của người ở nồng độ bằng 2,5 μ g/mL, 1,25 μ g/mL, 0,625 μ g/mL, 0,313 μ g/mL và 0,156 μ g/mL. Các đồ thị thể hiện nồng độ giảm của IL-5 theo thứ tự từ 2,5 μ g/mL IL-5 trong vết bên trên đến 0,156 μ g/mL IL-5 trong vết bên dưới.

Fig.7A và Fig.7B là đồ thị thể hiện mức độ tăng sinh của tế bào TF-1.6G4 đáp ứng với IL-5, và hoạt tính ức chế quá trình tăng sinh được điều khiển bởi IL-5 của kháng thể 3A5.046. Kháng thể 3A5.046 có hoạt tính ức chế interleukin-5 của người (Fig.7A) và IL-5 của khỉ đuôi dài (Fig.7B) mạnh hơn mepolizumab.

Fig.8A và Fig.8B là đồ thị thể hiện kết quả phân tích ELISA được phát triển bằng cách sử dụng thể 3A5 kháng thể và kháng thể phong bế đối chứng (Hệ thống nghiên cứu và phát triển). Phân tích ELISA này có thể phát hiện IL-5 tái tổ hợp (Fig.8A) và IL-5 được sản sinh từ tế bào T sơ cấp của người được hoạt hóa bởi CD3/CD28/IL-33 từ 3 đối tượng cho (Fig.8B). Fig.8B đồ thị bên trên: Đối tượng cho 1, Fig.8B đồ thị ở giữa: Đối tượng cho 3; Fig.8B đồ thị bên dưới: Đối tượng cho 4.

Fig.9 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm trong đó tế bào máu cuống rốn biểu hiện CD34 được biệt hóa thành bạch cầu ái toan trưởng thành có kiểu hình đầy đủ bằng

cách sử dụng IL-5 và các xytokin khác như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Kháng thể 3A5.046 có hoạt tính ức chế IL-5 gây biệt hóa bạch cầu ái toan mạnh hơn mepolizumab.

Fig.10A, Fig.10B, Fig.10C, Fig.10D, và Fig.10E là đồ thị thể hiện kết quả phân tích khả năng phản ứng chéo Biacore của kháng thể 3A5.046 gắn kết với interleukin-5 của người (Fig.10A), interleukin-5 của khí đuôi dài (Fig.10B), interleukin-5 của chuột nhắt (Fig.10C), interleukin-5 của chuột cống (Fig.10D), và interleukin-5 của chuột lang (Fig.10E). Các đồ thị được tham chiếu kép được thể hiện cho gắn kết với các xytokin ở nồng độ bằng 1 μ g/mL hoặc 10 μ g/mL.

Fig.11A, Fig.11B, Fig.11C, và Fig.11D là đồ thị thể hiện kết quả phân tích độ đặc hiệu Biacore kháng thể 3A5.046. Các đồ thị được tham chiếu kép được thể hiện cho gắn kết với các xytokin ở nồng độ bằng 10 μ g/mL (Fig.11A và Fig.11B) hoặc 1 μ g/mL (Fig.11C và Fig.11D).

Fig.12 là đồ thị thể hiện kết quả thử thách miễn dịch bằng *Ascaris suum* trên mô hình khí đuôi dài bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan đường thở. Ở ngày 2 có mức độ khác biệt đáng kể về số lượng bạch cầu ái toan ở phổi (BALF) khi so sánh các khí đuôi dài được điều trị bằng kháng thể 3A5.046 và các khí đuôi dài được điều trị bằng chất dẫn thuốc (giả dược) ($p < 0,01$; phép kiểm định Mann-Whitney).

Fig.13A và Fig.13B là đồ thị thể hiện đáp ứng bạch cầu ái toan máu trong 10 ngày sau khi thử thách miễn dịch bằng *Ascaris suum* ở các khí đuôi dài được điều trị trước bằng kháng thể 3A5.046 hoặc kháng thể đối chứng được làm thích ứng isotyp ("giả dược") một tuần trước khi thử thách miễn dịch bằng *Ascaris suum* (Fig.13A). Fig.13B là đồ thị thể hiện số lượng bạch cầu ái toan máu đối với các khí đuôi dài được điều trị bằng kháng thể 3A5.046, lên đến 45 ngày sau khi thử thách miễn dịch (52 ngày sau khi điều trị). Số lượng bạch cầu ái toan vẫn thấp hơn đường nền trong ít nhất 45 ngày sau khi thử thách miễn dịch và điều trị bằng liều đơn của kháng thể 3A5.046 một tuần trước khi thử thách miễn dịch.

Fig.14 là đồ thị thể hiện số lượng bạch cầu ái toan BALF trên mô hình chuột nhắt được thay thế bằng interleukin-5 của người đáp ứng với thử thách miễn dịch bằng *Alternaria alternata*. Mô hình này có thể được sử dụng để đánh giá hoạt lực của kháng

thể kháng interleukin-5 để điều hòa số lượng bạch cầu ái toan BALF sau khi thử thách miễn dịch bằng *Alternaria alternata*.

Mô tả chi tiết sáng chế

Kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn trong phần mô tả dưới đây cùng hình vẽ kèm theo. Cần hiểu rằng kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế không chỉ giới hạn ở kháng thể, phương pháp, và sử dụng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, và thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa các phương án cụ thể chứ không giới hạn phạm vi của kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, cơ chế hoặc cách thức tác dụng bất kỳ hoặc lý do để cải thiện được mô tả chỉ mang nhằm mục đích minh họa, và kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn chế bởi độ chính xác hoặc không chính xác của cơ chế hoặc cách thức tác dụng bất kỳ được đề xuất như vậy hoặc lý do để cải thiện.

Trong toàn bộ bản mô tả này, sáng chế đề cập đến kháng thể và phương pháp sử dụng kháng thể này. Khi phần mô tả mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ dấu hiệu hoặc phương án liên quan đến kháng thể, thì dấu hiệu hoặc phương án này đều có thể áp dụng được cho phương pháp sử dụng kháng thể này. Tương tự, khi phần mô tả mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ dấu hiệu hoặc phương án liên quan đến phương pháp sử dụng kháng thể này, thì dấu hiệu hoặc phương án này đều có thể áp dụng được cho kháng thể.

Khi khoảng trị số được thể hiện trong bản mô tả, thì khoảng trị số này bao gồm các điểm đầu mút của chúng và tất cả các số nguyên và phân số riêng lẻ nằm trong khoảng trị số này, và cũng bao gồm mỗi khoảng trị số hẹp hơn được tạo ra bởi tất cả các tổ hợp có thể khác nhau của các điểm đầu mút và các số nguyên và phân số nằm trong khoảng trị số này để tạo thành các nhóm con của nhóm trị số lớn hơn nằm trong khoảng trị số đã nêu đến cùng mức độ như khi mỗi khoảng trị số hẹp hơn được trích dẫn rõ ràng. Khi khoảng trị số cụ thể lớn hơn trị số đã nêu, thì khoảng trị số này là hữu hạn và bị ràng buộc bởi trị số giới hạn trên của nó bởi trị số nằm trong phạm vi của sáng chế. Khi khoảng trị số cụ thể nhỏ hơn trị số đã nêu, thì khoảng trị số này bị ràng buộc bởi trị số giới hạn dưới của nó bởi trị số không bằng 0. Phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các trị số cụ thể được thể hiện khi xác định khoảng trị số. Toàn bộ các khoảng trị số có thể được bao gồm và kết hợp.

Trị số tham chiếu cụ thể bao gồm ít nhất trị số cụ thể đó, trừ khi có quy định khác.

Khi các trị số được biểu thị dưới dạng xấp xỉ, bằng sử dụng thuật ngữ “khoảng,” sẽ được hiểu rằng trị số cụ thể tạo thành một phương án khác. Thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng liên quan đến khoảng trị số, giới hạn, hoặc các trị số cụ thể được sử dụng để chỉ rằng các trị số được trích dẫn có thể thay đổi lên đến tối đa 10% so với trị số cụ thể. Do đó, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ độ sai lệch $\pm 10\%$ hoặc nhỏ hơn, độ sai lệch $\pm 5\%$ hoặc nhỏ hơn, độ sai lệch $\pm 1\%$ hoặc nhỏ hơn, độ sai lệch $\pm 0,5\%$ hoặc nhỏ hơn, hoặc độ sai lệch $\pm 0,1\%$ hoặc nhỏ hơn so với trị số cụ thể.

Cần hiểu rằng một số dấu hiệu của kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế được mô tả trong các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của kháng thể, phương pháp, và sử dụng theo sáng chế được mô tả trong một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất riêng biệt hoặc theo tổ hợp phụ bất kỳ.

Các dạng số ít được sử dụng trong bản mô tả cũng bao gồm dạng số nhiều.

Các thuật ngữ khác nhau liên quan đến các khía cạnh của sáng chế được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ. Các thuật ngữ này có nghĩa thông thường đã biết trong lĩnh vực này trừ khi có quy định khác. Các thuật ngữ được xác định cụ thể khác sẽ được hiểu theo cách phù hợp với các định nghĩa được thể hiện trong sáng chế.

Thuật ngữ “chứa” được dự định để bao gồm, nhưng không nhất thiết giới hạn, các ví dụ được bao gồm bởi thuật ngữ “cấu thành chủ yếu từ” và “cấu thành từ”; tương tự, thuật ngữ “cấu thành chủ yếu từ” được dự định để bao gồm, nhưng không nhất thiết giới hạn, các ví dụ được bao gồm bởi thuật ngữ “cấu thành từ”.

Thuật ngữ “kháng thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phân tử globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ và mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Các globulin miễn dịch có thể được phân loại thành năm nhóm chính, bao gồm IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, phụ thuộc vào trình tự axit amin của miền hằng định chuỗi nặng. IgA và IgG cũng được phân loại tiếp thành các isotyp IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4. Các chuỗi nhẹ kháng thể của các loài động vật có xương sống bất kỳ có

thể được phân loại thành hai loại khác biệt hoàn toàn, bao gồm kapa (κ) và lamda (λ), dựa trên các trình tự axit amin của các miền hằng định của chúng.

Thuật ngữ “mảnh gắn kết kháng nguyên” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đoạn phân tử globulin miễn dịch vẫn có đặc tính gắn kết kháng nguyên của kháng thể gốc có chiều dài đầy đủ (tức là “mảnh gắn kết kháng nguyên của nó”). Các mảnh gắn kết kháng nguyên có thể chứa: các vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, 2, và/hoặc 3; các vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, 2, và/hoặc 3; vùng biến đổi chuỗi nặng (VH); vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL); và tổ hợp của chúng. Các mảnh gắn kết kháng nguyên bao gồm: mảnh Fab, mảnh hóa trị một cấu thành từ VL, VH, miền hằng định chuỗi nhẹ (CL), và miền hằng định chuỗi nặng (CH1); mảnh $F(ab)_2$, mảnh hóa trị hai chứa hai mảnh Fab được liên kết bằng cầu disulfua ở miền bản lề; mảnh Fd cấu thành từ miền VH và miền CH1; mảnh Fv cấu thành từ miền VL và miền VH của sợi đơn của kháng thể; và mảnh kháng thể miền (dAb) (Ward *et al.*, Nature 341:544- 546, 1989), cấu thành từ miền VH hoặc miền VL. Miền VH và miền VL có thể được thiết kế và liên kết với nhau thông qua gốc liên kết tổng hợp để tạo thành các cấu trúc kháng thể chuỗi đơn khác nhau ở đó các miền VH/VL bắt cặp nội phân tử, hoặc liên phân tử trong các trường hợp khi miền VH và miền VL được thể hiện bằng các cấu trúc kháng thể chuỗi đơn riêng biệt, để tạo thành vị trí gắn kết kháng nguyên hóa trị một, như Fv chuỗi đơn (scFv) hoặc kháng thể chứa hai mảnh gắn kết kháng nguyên, được mô tả trong WO1998/44001, WO1988/01649, WO1994/13804, và WO1992/01047. Các mảnh kháng thể này được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, và các mảnh này được sàng lọc về độ hữu dụng theo cách thực tương tự như các kháng thể có chiều dài đầy đủ.

Thuật ngữ “gắn kết đặc hiệu miễn dịch” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khả năng của kháng thể theo sáng chế để gắn kết mạnh với đích của nó (IL-5 trong trường hợp của kháng thể kháng IL-5) mà không gắn kết mạnh với các phân tử khác trong mẫu chứa quần thể hỗn hợp của các phân tử. Kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với IL-5 gần như không chứa các kháng thể khác có các độ đặc hiệu kháng nguyên khác nhau (ví dụ, kháng thể kháng interleukin-5 gần như không chứa các kháng thể gắn kết đặc hiệu với các kháng nguyên không phải là IL-5). Tuy nhiên, kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với IL-5 có thể phản ứng chéo với các kháng nguyên khác, như các đồng đẳng thích hợp của interleukin-5 của người, bao gồm interleukin-5 của khỉ đuôi dài (*Macaca*

fascicularis). Kháng thể theo sáng chế có thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với cả interleukin-5 của người được sản sinh tự nhiên và interleukin-5 được sản sinh tái tổ hợp trong tế bào động vật có vú hoặc tế bào nhân sơ.

Vùng biến đổi kháng thể cấu thành từ bốn “vùng khung” được phân cách bởi ba “vị trí gắn kết kháng nguyên”. Các vị trí gắn kết kháng nguyên được xác định bằng cách sử dụng các thuật ngữ khác nhau: (i) các vùng xác định bổ sung (CDR), ba vùng trong VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3), và ba vùng trong VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3) dựa trên độ biến đổi trình tự (Wu and Kabat J Exp Med 132:211-50, 1970; Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991); và (ii) “các vùng siêu biến đổi” (“HVR” hoặc “HV”), ba vùng trong VH (H1, H2, H3) và ba vùng trong VL (L1, L2, L3) là các vùng của các miền biến đổi kháng thể có cấu trúc siêu biến đổi như được xác định bởi Chothia and Lesk (Chothia and Lesk Mol Biol 196:901-17, 1987). Phương pháp đánh số thứ tự các vùng xác định bổ sung AbM cũng được sử dụng; phương pháp này hiệu chỉnh giữa phương pháp đánh số thứ tự Kabat và phương pháp đánh số thứ tự Chothia và được sử dụng bởi phần mềm thiết kế mô hình kháng thể AbM của Oxford Molecular (Rees, A.R., Searle, S.M.J., Henry, A.H. and Pedersen, J.T. (1996) In Sternberg M.J.E. (ed.), Protein Structure Prediction. Oxford University Press, Oxford, 141-172). Các thuật ngữ khác bao gồm “IMGT-CDRs” (Lefranc *et al.*, Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003) và “gốc hữu dụng để xác định độ đặc hiệu” (SDRU) (Almagro Mol Recognit 17:132-43, 2004). Cơ sở dữ liệu International ImMunoGeneTics (IMGT) (<http://www.imgt.org>) cung cấp các phương pháp được chuẩn hóa để đánh số thứ tự và xác định các vị trí gắn kết kháng nguyên. Môi tương quan giữa phương pháp xác định CDR, HV và IMGT được mô tả trong Lefranc *et al.*, Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003.

Thuật ngữ “vùng khung” hoặc “trình tự vùng khung” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các trình tự còn lại của vùng biến đổi khác với các trình tự được xác định là các vị trí gắn kết kháng nguyên. Do các vị trí gắn kết kháng nguyên có thể được bằng các thuật ngữ khác nhau nêu trên, nên trình tự axit amin chính xác của vùng khung phụ thuộc vào phương pháp xác định vị trí gắn kết kháng nguyên. Thuật ngữ “kháng thể của người,” “kháng thể của người có chiều dài đầy đủ” và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong bản mô tả để chỉ kháng thể có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi

chuỗi nhẹ trong đó cả vùng khung và các vị trí gắn kết kháng nguyên có nguồn gốc từ các trình tự có nguồn gốc từ người. Khi kháng thể chứa vùng hằng định, vùng hằng định này cũng có nguồn gốc từ các trình tự có nguồn gốc từ người. Kháng thể của người chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ các trình tự có nguồn gốc từ người khi các vùng biến đổi của kháng thể thu được từ hệ sử dụng globulin miễn dịch dòng phôi của người hoặc các gen mã hóa globulin miễn dịch được sắp xếp lại. Các hệ này bao gồm các thư viện gen mã hóa globulin miễn dịch của người được biểu hiện trong thực khuẩn thể, và các động vật chuyển gen không phải là người, như chuột nhắt mang cụm gen mã hóa globulin miễn dịch như được mô tả trong sáng chế. “Kháng thể của người” có thể chứa các khác biệt axit amin khi so sánh với các trình tự globulin miễn dịch dòng phôi hoặc được sắp xếp lại của người do các đột biến soma có trong tự nhiên hoặc các gốc thay thế được đưa có chủ ý vào miền biến đổi (vùng khung và các vị trí gắn kết kháng nguyên), hoặc miền hằng định. Thông thường, “kháng thể của người” có độ tương đồng trình tự axit amin ít nhất khoảng 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin mã hóa bởi gen mã hóa globulin miễn dịch dòng phôi hoặc được sắp xếp lại của người. Trong một số trường hợp, “kháng thể của người” có thể chứa trình tự vùng khung đồng nhất có nguồn gốc từ các phân tích trình tự vùng khung trình tự của người như được mô tả trong Knappik *et al.*, J Mol Biol 296:57-86, 2000, hoặc HCDR3 tổng hợp được tích hợp vào các thư viện gen mã hóa globulin miễn dịch của người được biểu hiện trong thực khuẩn thể, như được mô tả trong Shi *et al.*, J Mol Biol 397:385-96, 2010 và WO2009/085462. Các kháng thể trong đó các vị trí gắn kết kháng nguyên có nguồn gốc từ các loài không phải là người không được bao gồm trong định nghĩa của “kháng thể của người”.

Mặc dù có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch của người, nhưng các kháng thể của người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các hệ, như thực khuẩn thể biểu hiện tích hợp các vùng xác định bổ sung tổng hợp và/hoặc các vùng khung tổng hợp, hoặc có thể được đột biến gen *in vitro* để cải thiện đặc tính kháng thể trong các vùng biến đổi hoặc vùng hằng định hoặc cả hai, tạo ra các kháng thể không có trong tự nhiên nằm trong thư mục kháng thể dòng phôi của người *in vivo*.

Thuật ngữ “kháng thể tái tổ hợp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các kháng thể được điều chế, biểu hiện, tạo ra, hoặc phân lập bằng phương pháp tái tổ hợp, như: các kháng thể được phân lập từ động vật chuyển gen (ví dụ, chuột nhắt) hoặc chuyển gen nhiễm sắc thể đối với các gen globulin miễn dịch của người hoặc tế bào lai được tạo ra từ đó (mô tả chi tiết dưới đây); các kháng thể được phân lập từ tế bào vật chủ được chuyển gen để biểu hiện kháng thể; các kháng thể được phân lập từ thư viện kháng thể tổ hợp, tái tổ hợp; và các kháng thể được điều chế, biểu hiện, tạo ra, hoặc phân lập bằng phương pháp bất kỳ khác bao gồm bước ghép nối các trình tự gen globulin miễn dịch của người với các trình tự ADN khác, hoặc các kháng thể được tạo ra *in vitro* bằng cách sử dụng phương pháp trao đổi sợi Fab.

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quần thể kháng thể có một thành phần phân tử duy nhất. Thành phần kháng thể đơn dòng thể hiện độ đặc hiệu gắn kết duy nhất và ái lực với epitop cụ thể, hoặc trong trường hợp của kháng thể đơn dòng đặc hiệu kép, độ đặc hiệu gắn kết kép với hai epitop riêng biệt. Do đó, thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quần thể quần thể kháng thể có một thành phần axit amin duy nhất trong mỗi chuỗi nặng và mỗi chuỗi nhẹ, ngoại trừ có thể có các gốc biến đổi đã biết như loại bỏ lysin ở đầu tận cùng C ra khỏi kháng thể chuỗi nặng. Các kháng thể đơn dòng có thể có gốc glycosyl hóa không tương đồng trong quần thể kháng thể. Kháng thể đơn dòng có thể là kháng thể đặc hiệu đơn hoặc đa đặc hiệu, hoặc hóa trị một, hóa trị hai, hoặc đa hóa trị. Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ kháng thể đặc hiệu kép.

Thuật ngữ “epitop” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đoạn kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với kháng thể. Các epitop thường cấu thành từ các gốc hoạt động bề mặt (như gốc phân cực, không phân cực, hoặc kỵ nước) như các axit amin hoặc các chuỗi bên polysacarit và có thể có đặc tính cấu trúc không gian ba chiều đặc trưng, cũng như các đặc tính mang điện đặc trưng. Epitop có thể cấu thành từ các axit amin tiếp giáp và/hoặc không tiếp giáp tạo thành đơn vị cấu trúc không gian. Đối với epitop không tiếp giáp, các axit amin từ các đoạn khác nhau của trình tự mạch thẳng của kháng nguyên tiếp cận gần nhau trong không gian 3 chiều thông qua quá trình gấp nếp của phân tử protein.

Thuật ngữ “biến thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ polypeptit hoặc polynucleotit khác biệt với polypeptit hoặc polynucleotit tham chiếu bởi một hoặc nhiều

gốc cải biến ví dụ, gốc thay thế, gốc chèn thêm, hoặc gốc loại bỏ. Thuật ngữ “đột biến” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc nhiều gốc thay thế có chủ ý được tạo ra cho polypeptit hoặc polynucleotit.

Thuật ngữ “độ tương đồng bằng 90% so với” bao gồm độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự đối chiếu (ví dụ, trình tự sinh học). Thuật ngữ “% độ tương đồng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một số trình tự. Thuật ngữ “% độ tương đồng” có nghĩa là khi so sánh hai trình tự trên vùng cụ thể hai trình tự có số lượng cụ thể của các gốc giống hệt nhau trong cùng đoạn. Độ tương đồng có thể được xác định bằng cách sử dụng CLUSTAL W với các thông số mặc định.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cả biện pháp điều trị và phòng ngừa, và bao gồm làm giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc tần suất của các triệu chứng, loại bỏ các triệu chứng và/hoặc nguyên nhân gây ra các triệu chứng, làm giảm tần suất hoặc nguy cơ mắc của các triệu chứng và/hoặc nguyên nhân gây ra các triệu chứng này, cải thiện hoặc khắc phục tổn thương trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra bởi bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan. Biện pháp điều trị cũng bao gồm biện pháp kéo dài khả năng sống sót khi so sánh với khả năng sống sót được mong muốn của đối tượng không được điều trị. Các đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng có tình trạng bệnh hoặc rối loạn cũng như các đối tượng dễ bị mắc trạng bệnh hoặc rối loạn hoặc các đối tượng có tình trạng bệnh hoặc rối loạn cần được phòng ngừa.

Thuật ngữ “sử dụng cho đối tượng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quy trình tiêm kháng thể theo sáng chế hoặc được phẩm chứa kháng thể này cho đối tượng bị bệnh sao cho các tế bào, mô, hoặc phần cơ thể đích của đối tượng được tiếp xúc với kháng thể theo sáng chế.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng của kháng thể theo sáng chế hữu hiệu để đạt được kết quả sinh học hoặc điều trị cụ thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các kết quả sinh học hoặc điều trị được mô tả trong sáng chế. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng của bệnh, độ tuổi, giới tính, và trọng lượng của đối tượng, và khả năng tạo ra đáp ứng mong muốn của được

phẩm ở đối tượng. Các chỉ số cụ thể của lượng hữu hiệu bao gồm, ví dụ, cải thiện sức khỏe của đối tượng bị bệnh, giảm triệu chứng của bệnh, làm giảm hoặc làm chậm tiến triển của các triệu chứng của bệnh, và/hoặc loại bỏ các triệu chứng của bệnh.

Các thuật ngữ viết tắt sau được sử dụng trong sáng chế: *Alternaria alternata* (*Alternaria*), *Ascaris suum* (*A. suum*); vùng xác định bổ sung (CDR); chuỗi nặng (HC); chuỗi nhẹ (LC); vùng biến đổi chuỗi nặng (VH); vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL); phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR).

Kháng thể

Sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người. Kháng thể này có thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Thuật ngữ “ít nhất khoảng 40pM” có nghĩa là kháng thể theo sáng chế gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 40pM. Ví dụ, kháng thể theo sáng chế gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) khoảng 40pM, khoảng 30pM, khoảng 20pM, khoảng 10pM, hoặc nhỏ hơn khoảng 10pM.

Kháng thể của người theo sáng chế có thể chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, chuỗi nhẹ đồng nhất CDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, chuỗi nhẹ đồng nhất CDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, và chuỗi nhẹ đồng nhất CDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3.

Chuỗi nhẹ đồng nhất CDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong $GX_1X_2X_3X_4X_5X_6KX_7X_8Y$ (SEQ ID NO.1), trong đó: X_1 là G hoặc K; X_2 là N hoặc D; X_3 là N hoặc H; X_4 là I hoặc A; X_5 là G hoặc D; X_6 là S hoặc K; X_7 là N hoặc H; và X_8 là V hoặc A.

Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNNIGSKNVY (SEQ ID NO.5). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GKNNIGSKNVY (SEQ ID NO.21). Theo một số phương án, trình

tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGDNIGSKNVY (SEQ ID NO.24). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNHIGSKNVY (SEQ ID NO.27). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNNAGSKNVY (SEQ ID NO.30). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNNIDSKNVY (SEQ ID NO.66). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNNIGKKNVY (SEQ ID NO.33). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNNIGSKHVVY (SEQ ID NO.36). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR1 chuỗi nhẹ có thể chứa GGNNIGSKNAY (SEQ ID NO.39).

Trình tự axit amin CDR2 chuỗi nhẹ chứa DDX_8X_9RPS (SEQ ID NO.2), trong đó: X_8 là S hoặc L; và X_9 là D hoặc S.

Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR2 chuỗi nhẹ có thể chứa DDSRPS (SEQ ID NO.7). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR2 chuỗi nhẹ có thể chứa DDLDRPS (SEQ ID NO.42). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR2 chuỗi nhẹ có thể chứa DDSSRPS (SEQ ID NO.45).

Trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ chứa $QVWX_{10}SSSDX_{11}VX_{12}$ (SEQ ID NO.3), trong đó: X_{10} là D hoặc L; X_{11} là H, S, Y, hoặc D; và X_{12} là V, A, hoặc W.

Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO.15). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWLSSSDHVV (SEQ ID NO.48). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWDSSSDSVV (SEQ ID NO.51). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO.54). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWDSSSDDVV (SEQ ID NO.57). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWDSSSDHVA (SEQ ID NO.60). Theo một số phương án, trình tự axit amin CDR3 chuỗi nhẹ có thể chứa QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO.63).

Kháng thể của người theo sáng chế có thể chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ

ID NO.5, SEQ ID NO.21, SEQ ID NO.24, SEQ ID NO.27, SEQ ID NO.30, SEQ ID NO.33, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.39, hoặc SEQ ID NO.66, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, SEQ ID NO.42, hoặc SEQ ID NO.45, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15, SEQ ID NO.48, SEQ ID NO.51, SEQ ID NO.54, SEQ ID NO.57, SEQ ID NO.60, hoặc SEQ ID NO.63. Kháng thể theo sáng chế chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, và

a) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

b) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.21, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

c) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.24, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

d) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

e) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

f) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.33, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

g) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.36, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

h) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.39, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

i) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.66, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

j) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.42, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

k) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.45, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

l) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.48;

m) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.51;

n) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.54;

o) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.57;

p) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.60; hoặc

q) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.63;

trong đó vị trí của các gốc axit amin của CDR được xác định theo phương pháp đánh số thứ tự AbM.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 64, or 67, trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR. Kháng thể theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1 và Bảng 15.

Bảng 1

Chuỗi kháng thể/thành phần miễn

Kháng thể	Protein VH/ (SEQ ID NO.)	Protein VL/ (SEQ ID NO.)	Protein HC/ (SEQ ID NO.)	Protein LC/ (SEQ ID NO.)
3A5	3A5 VH (SEQ ID NO.10)	3A5 VL (SEQ ID NO.11)	3A5 HC (SEQ ID NO.12)	3A5 LC (SEQ ID NO.13)
3A5.001	3A5 VH (SEQ ID NO.10)	3A5 VL (SEQ ID NO.11)	3A5.001 HC (SEQ ID NO.14)	3A5 LC (SEQ ID NO.13)
3A5.040	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL (SEQ ID NO.17)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC (SEQ ID NO.19)
3A5.046	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL (SEQ ID NO.17)	3A5.046 HC (SEQ ID NO.20)	3A5.040 LC (SEQ ID NO.19)
3A5.063	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + G25K (SEQ ID NO.22)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + G25K (SEQ ID NO.23)
3A5.070	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + N26D (SEQ ID NO.25)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + N26D (SEQ ID NO.26)
3A5.082	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + N27H (SEQ ID NO.28)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + N27H (SEQ ID NO.29)
3A5.084	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + I28A (SEQ ID NO.31)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + I28A (SEQ ID NO.32)
3A5.097	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + G29D (SEQ ID NO.67)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + G29D (SEQ ID NO.68)
3A5.107	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + S30K (SEQ ID NO.34)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + S30K (SEQ ID NO.35)
3A5.125	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + N32H (SEQ ID NO.37)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + N32H (SEQ ID NO.38)
3A5.127	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + V33A (SEQ ID NO.40)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + V33A (SEQ ID NO.41)
3A5.161	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + S52L	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + S52L

Kháng thể	Protein VH/ (SEQ ID NO.)	Protein VL/ (SEQ ID NO.)	Protein HC/ (SEQ ID NO.)	Protein LC/ (SEQ ID NO.)
		(SEQ ID NO.43)		(SEQ ID NO.44)
3A5.169	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + D53S (SEQ ID NO.46)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + D53S (SEQ ID NO.47)
3A5.232	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + D92L (SEQ ID NO.49)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + D92L (SEQ ID NO.50)
3A5.276*	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + H95bS (SEQ ID NO.52)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + H95bS (SEQ ID NO.53)
3A5.278*	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + H95bY (SEQ ID NO.55)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + H95bY (SEQ ID NO.56)
3A5.279*	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + H95bD (SEQ ID NO.58)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + H95bD (SEQ ID NO.59)
3A5.294	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + V97A (SEQ ID NO.61)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + V97A (SEQ ID NO.62)
3A5.302	3A5.040 VH (SEQ ID NO.16)	3A5.040 VL + V97W (SEQ ID NO.64)	3A5.040 HC (SEQ ID NO.18)	3A5.040 LC + V97W (SEQ ID NO.65)
*Ký hiệu in thường “b” trong mỗi trình tự thể hiện phương pháp đánh số thứ tự Kabat vị trí CDR. Phương pháp đánh số thứ tự cho phép đánh số thứ tự các CDR có kích cỡ thay đổi, bằng cách sử dụng phương pháp đánh số thứ tự bằng chữ số để thể hiện các gốc axit amin chèn vào ở các vị trí nhất định. Trong các trình tự CDR này, các axit amin bổ sung là có mặt, được đánh số thứ tự là các vị trí số 95a và 95b (tương ứng tương đương với các vị trí Kabat số 95A và 95B). Do đó, đối với kháng thể 3A5.276, ví dụ, H95bS thể hiện đột biến histidin (“H”) thành serin (“S”) ở vị trí 95B theo phương pháp đánh số thứ tự Kabat so với chuỗi 3A5.040 VL. Do đó, ký hiệu in thường “b” được sử dụng để phân biệt số thứ tự Kabat, tách biệt so với đột biến ở vị trí Kabat được thể hiện.				

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16; và

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17;

b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.22;

c) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25;

d) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28;

e) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31;

f) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.34;

g) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.37;

h) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.40;

i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.43;

j) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.46;

k) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.49;

l) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.52;

m) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.55;

n) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.58;

o) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.61;

p) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.64; hoặc

q) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.67,

trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều đột biến, đột biến loại bỏ, hoặc đột biến chèn thêm, trong vùng khung và/hoặc vùng hằng định. Theo một số phương án, kháng thể IgG4 có thể chứa đột biến S228P. Đột biến S228 được bố trí trong miền bản lề của kháng thể IgG4. Đột biến của serin (“S”) thành prolin (“P”) có tác dụng làm ổn định miền bản lề của kháng thể IgG4 và ngăn trao đổi sợi Fab *in vitro* và *in vivo*. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa một hoặc nhiều gốc cải biến làm tăng thời gian bán thải *in vivo* của kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E (được gọi chung là “đột biến YTE”). Đột biến M252, đột biến S254, và đột biến T256 được bố trí trong miền CH2 của chuỗi nặng. Đột biến của các gốc này tương ứng thành tyrosin (“Y”), threonin (“T”), và glutamat (“E”), bảo vệ kháng thể khỏi quá trình phân giải bởi lysosom, nhờ đó làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể. Dựa trên các kháng thể khác, đột biến YTE được tạo ra trong kháng thể kháng interleukin-5 được cho là có thể kéo dài tối ưu thời gian bán thải trong huyết thanh để cho phép sử dụng trong các chế độ liều có các khoảng thời gian phân liều bằng 3 tháng hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng. Đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C của chuỗi nặng làm giảm độ không đồng nhất của kháng thể khi được sản sinh bằng tế bào động vật có vú. Theo một số phương án, kháng thể có thể theo

sáng chế chứa tổ hợp của ột biến, đột biến loại bỏ, hoặc đột biến chèn thêm. Ví dụ, theo một số khía cạnh, kháng thể theo sáng chế có thể chứa đột biến S228P và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng. Ví dụ, kháng thể theo sáng chế chứa trình tự chuỗi nặng như nêu trong SEQ ID NO.18 chứa đột biến S228P và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng. Theo một số khía cạnh, kháng thể theo sáng chế có thể chứa đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, đột biến T256E, và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng. Ví dụ, kháng thể 3A5.046 chứa chuỗi nặng như nêu trong SEQ ID NO.20, chứa đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, đột biến T256E, và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 hoặc IgG4 và vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda. Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng hằng định chuỗi nặng IgG1 và vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda (kháng thể 3A5. ví dụ). Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng hằng định chuỗi nặng IgG4 và vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18 hoặc SEQ ID NO.20 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19, SEQ ID NO.23, SEQ ID NO.26, SEQ ID NO.29, SEQ ID NO.32, SEQ ID NO.35, SEQ ID NO.38, SEQ ID NO.41, SEQ ID NO.44, SEQ ID NO.47, SEQ ID NO.50, SEQ ID NO.53, SEQ ID NO.56, SEQ ID NO.59, SEQ ID NO.62, SEQ ID NO.65, hoặc SEQ ID NO.68, trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR. Kháng thể theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1 và Bảng 15. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18; và

a) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19;

b) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.23;

c) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26;

d) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29;

e) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.32;

f) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.35;

g) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.38;

h) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.41;

i) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.44;

j) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.47;

k) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.50;

l) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.53;

m) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.56;

n) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.59;

o) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.62;

p) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.65; hoặc

q) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.68,

trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR.

Kháng thể theo sáng chế có thể chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19, trong đó độ biến đổi (tức là độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%) xuất hiện bên ngoài các trình tự CDR.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là kháng thể có chiều dài đầy đủ (có chứa hoặc không chứa đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng). Theo các phương án khác, kháng thể theo sáng chế là các mảnh gắn kết kháng nguyên. Các mảnh gắn kết kháng nguyên thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảnh Fab, mảnh Fab₂, hoặc kháng thể chuỗi đơn.

Kháng thể có thể có một hoặc nhiều đặc tính sau: gắn kết với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt; làm giảm gắn kết của interleukin-5 với thụ thể interleukin-5; có thời hạn bán thải trong huyết thanh ít nhất khoảng 20 ngày; hoặc gắn kết với interleukin-5 của người và interleukin-5 của khỉ đuôi dài nhưng không gắn kết với interleukin-5 của chuột nhắt, chuột cống, hoặc chuột lang.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến axit nucleic mã hóa kháng thể theo sáng chế và vector chứa axit nucleic này.

Sáng chế cũng đề cập đến tế bào chuyển gen biểu hiện kháng thể theo sáng chế.

Phương pháp và sử dụng

Kháng thể theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa kháng thể này, có thể được sử dụng để điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng và bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan. Đặc tính bất kỳ của kháng thể theo sáng chế có thể được áp dụng tương đương cho kháng thể được sử dụng trong phương pháp và sử dụng theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa kháng thể này, để điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa kháng thể này, trong điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kháng thể theo sáng chế, hoặc được phẩm chứa kháng thể này, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Thiết kế kháng thể kháng interleukin-5 của người

Kháng thể kháng interleukin-5 của người thu được từ các chuột cống chuyển gen (OMT) bằng các gen V của người được tách dòng vào các bộ gen của chúng và sản sinh các kháng thể chứa các miền V của người và miền Fc của chuột cống. Cụ thể, các chuột cống chuyển gen được gây miễn dịch bằng ADN mã hóa IL-5 4 lần trong 21 ngày (vào ngày 0, 7, 14, 21) và tăng cường miễn dịch bằng interleukin-5 tái tổ hợp của người vào ngày 28 của quy trình gây miễn dịch bằng. Nồng độ kháng thể trong huyết thanh được xác định ở ngày 0 và 38 của quy trình gây miễn dịch bằng bằng thử nghiệm ELISA bằng cách sử dụng interleukin-5 tái tổ hợp của người. Cụ thể, huyết thanh từ mỗi chuột cống được pha loãng trong PBS chứa 1% BSA được định lượng bằng cách sử dụng các đĩa ELISA được phủ bằng interleukin-5 (1µg/mL) của người, hoặc mẫu đối chứng là BSA. Thẻ tiếp hợp R-phycoerythrin của dê kháng IgG của chuột cống (SouthernBiotech, #3030-09) được sử dụng ở nồng độ bằng 10µg/mL làm kháng thể thứ cấp. Các chuột cống đặc hiệu được chọn để dung hợp tế bào lai trên cơ sở các nồng độ trong huyết thanh này.

Để tạo ra các tế bào lai sản sinh các kháng thể đơn dòng gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người, các tế bào đơn nhân lách và/hoặc các tế bào hạch bạch huyết từ các chuột cống được gây miễn dịch được phân lập và dung hợp với các tế bào u tủy của chuột nhắt không bài tiết P3X63Ag8.653 (ATCC, CRL-1580). Các tế bào được cấy trải ở mật độ khoảng 1×10^5 tế bào/mL trong các đĩa vi chuẩn độ đáy phẳng, sau đó ủ hai tuần trong môi trường chọn lọc chứa 10% huyết thanh dòng thai và 1 x HAT (Sigma). Các tế bào lai được tăng sinh bằng cách cấy chuyển liên tiếp với bốn lần thay đổi môi

trường nuôi cấy trong các đĩa 96 giếng (đĩa 96 giếng các giai đoạn từ 1 đến 4), sau đó cấy chuyển vào các bình T25, và cuối cùng cấy chuyển vào các bình T75.

Các dịch nổi từ các dòng tế bào lai được định lượng trong bước tăng sinh tế bào lai, initially ban đầu trong phân tích ELISA toàn tế bào bằng cách sử dụng các tế bào được chuyển nạp interleukin-5 của người được liên kết GPI, sau đó bằng ELISA bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA interleukin-5 tái tổ hợp của người ELISA (như mô tả nêu trên). Các tế bào lai sống sót trong bước tăng sinh đến giai đoạn T75 và đạt được các tín hiệu cao hơn giới hạn nhất định để gắn kết trong cả hai thử nghiệm này đều được lạnh đông dưới dạng các hạt tế bào, để tách dòng và giải trình tự các miền V của Ig. Các tế bào lai (khoảng 20 tế bào) sản sinh các IgG thể khảm được chọn lọc để tách dòng sau các bước sàng lọc này.

Các miền V của người từ các IgG thể khảm chọn lọc được phân lập bằng cách thiết kế ADN bổ sung từ các hạt tế bào lai, khuếch đại PCR các miền V, tách dòng cấp hai, và giải trình tự ADN. Tổng cộng khoảng 35 tổ hợp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ thu được từ bước giải trình tự các tế bào lai này. Toàn bộ các kháng thể được tách dòng vào vector biểu hiện của động vật có vú và chuyển nạp tạm thời vào các tế bào HEK-293. Các kháng thể được tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tinh chế bằng protein A tiêu chuẩn.

Thử nghiệm hoạt tính và xác định cấu trúc của kháng thể

Các kháng thể được chọn lọc có cấu trúc IgG1 của người trước tiên được đánh giá về độ đặc hiệu trong thử nghiệm ELISA interleukin-5 của người. Cụ thể, các kháng thể được pha loãng trong PBS chứa 0,1% BSA được định lượng bằng cách sử dụng các đĩa ELISA được phủ bằng interleukin-5 (1 μ g/mL) của người, hoặc protein đối chứng không liên quan. Kháng thể kháng IgG được tiếp hợp với peroxidaza của cây cải ngựa được sử dụng làm kháng thể thứ cấp.

Các kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người được đánh giá hoạt lực trong thử nghiệm tăng sinh tế bào phụ thuộc interleukin-5 của người bằng cách sử dụng tế bào TF-1.6G4 của người (phát sinh từ dòng tế bào hội chứng tăng hồng cầu-bạch cầu TF-1 của người). Dòng tế bào TF-1.6G4 được tách dòng cấp hai và chọn lọc về mức độ biểu hiện bề mặt được tăng cường của IL-5R α và đáp ứng tăng sinh phù hợp với interleukin-5 của người. Dòng tế bào TF-1.6G4 được duy trì trong môi trường theo các điều kiện chuẩn sau được sử dụng cho dòng tế bào hội chứng tăng hồng cầu-

bạch cầu TF-1 của người (ATCC: CRL-2003). Cụ thể, các dung dịch pha loãng chứa mỗi kháng thể được ủ trong sự có mặt của interleukin-5 của người (45pM) và tế bào TF-1.6G4 ở mật độ bằng 5×10^4 /giếng, ủ trong 48 giờ, và mức độ tăng sinh tế bào được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm đánh giá khả năng sống sót của tế bào phát quang CellTiter-Glo® (Promega, WI). Toàn bộ các đồ thị tăng sinh và ức chế được dựng bằng cách sử dụng mô hình đáp ứng liều 3 hoặc 4 thông số trong phần mềm GraphPad Prism 6 (phiên bản 6.04). Các kết quả này được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Kháng thể thử nghiệm ban đầu có cấu trúc IgG1 được sàng lọc và xác định cấu trúc.

Kháng thể thử nghiệm	IC ₅₀ (pM) trong TF1.6G4	Hàng số ái lực cân bằng (K _D)	Hoạt tính ức chế gắn kết IL-5R α	Độ đặc hiệu được kiểm chứng bằng ELISA
3A5	35,07	36pM	Có	Có
1A3	55,5	18pM	Có	Có
2B4	56,75	42pM	Có	Có
6G10	72,34	61pM	Có	Có
1E8	72,45	28pM	Có	Có
3G4	80,92	41pM	Có	Có
6C9	81,89	41pM	Có	Có
5H1	86,42	36pM	Có	Có
1H10	93,26	18pM	Có	Có
5H11	109,3	36pM	Không	Có
5G9	184,4	52pM	Có	Có
1B2	214,4	45pM	Có	Có

Trong Bảng 2, các kết quả thử nghiệm được đánh giá theo thứ tự về hoạt lực bằng thử nghiệm TF1.6G4. Kháng thể thử nghiệm ban đầu được chọn lọc dựa trên hoạt lực, ái lực, hoạt tính ức chế interleukin-5R α và các thư viện trình tự (đặc tính sinh miễn dịch và đặc tính phát triển).

Các thử nghiệm Biacore được sử dụng để xác định ái lực của các kháng thể thử nghiệm với interleukin-5 tái tổ hợp của người và hoạt lực của chúng để ức chế IL-5R α gắn kết với interleukin-5 của người. Các kết quả này được thể hiện trong Bảng 2. Ái lực gắn kết của các kháng thể thử nghiệm với interleukin-5 của người (K_D; Fig.6) được xác định bằng hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare) bằng cách phủ chip cảm biến Biacore Series S Protein A (GE Healthcare) với kháng thể IgG tinh chế chọn lọc đến mức độ phong bế bằng 75 RU, sau đó interleukin-5 tái tổ hợp của người được tiêm ở tốc độ dòng

bằng 60 μ L/phút trong 7 bước pha loãng liên tiếp hai lần, bắt đầu ở nồng độ bằng 1 μ g/mL. Toàn bộ các thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch đệm HBS-EP+ (GE Healthcare). Các đồ thị thu được được tham chiếu kép (các trị số trên cốc đo thử nghiệm được trừ đi từ các trị số trên cốc đo đối chứng (bề mặt protein A không được phủ kháng thể) và cả mẫu trắng chứa dung dịch đệm). Các hằng số gắn kết được xác định bằng cách gán mô hình gắn kết Langmuir 1:1 cho các đồ thị được tham chiếu kép.

Để xác định xem mỗi kháng thể thử nghiệm có ức chế gắn kết của IL-5 với IL-5R α hay không, hệ thống Biacore T200 hoặc hệ thống Biacore 3000 (GE Healthcare) được sử dụng. Chip cảm biến Biacore CM5 was first derivatized with a Fab capture kit (GE Healthcare) theo hướng dẫn của nhà sản xuất trên hai cốc đo liên kế (thử nghiệm và đối chứng). Bề mặt này được sử dụng để gắn kết mỗi kháng thể thử nghiệm IgG tinh chế trên cốc đo thử nghiệm đơn. Sau đó, interleukin-5 tái tổ hợp của người ở nồng độ bằng 5 μ g/mL hoặc mẫu trắng chứa dung dịch đệm được tiêm lần thứ nhất qua cả cốc đo thử nghiệm và cốc đo đối chứng, để tương ứng làm bão hòa bề mặt cốc đo thử nghiệm và kiểm soát liên kết không đặc hiệu của IL-5. Kháng thể thử nghiệm IgG tinh chế ở nồng độ bằng 10 μ g/mL hoặc mẫu trắng chứa dung dịch đệm được tiêm lần thứ hai trên cốc đo thử nghiệm để tương ứng phong bế các vị trí gắn kết IL-5 tự do và kiểm soát phân ly kháng thể thử nghiệm IgG ra khỏi kháng thể gắn kết Fab.

Sau đó phức hợp IL-5R α -Fc (Hệ thống nghiên cứu và phát triển) được tiêm ở nồng độ bằng 5 hoặc 20 μ g/mL hoặc mẫu trắng chứa dung dịch đệm qua cả hai cốc đo được sử dụng để xác định xem kháng thể thử nghiệm IgG có phong bế tương tác giữa IL-5 và IL-5R α hoặc kiểm soát phân ly kháng thể IgG kháng thể ra khỏi kháng thể gắn kết Fab trong bước này hay không. Các kháng thể ức chế gắn kết của IL-5 với IL-5R α có tín hiệu giảm đáng kể khi tiêm IL-5R α (Bảng 2). Phương pháp trừ ba tham chiếu được sử dụng để phân tích dữ liệu theo cách thức nêu trên. Toàn bộ dữ liệu được trích xuất từ phần mềm đánh giá Biacore và được trừ đi trong phần mềm Excel (Microsoft). Toàn bộ các thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng Dung dịch đệm HBS-EP+ (GE Healthcare).

Các ô nhỏ hơn của các kháng thể thử nghiệm (3A5, 5H11 và 2B4 trong Bảng 2) được chọn dựa trên các kết quả này. Các kháng thể được tạo lại cấu trúc dưới dạng IgG4 của người và đánh giá trong các thử nghiệm tương tự. Biến thể IgG4 của kháng thể 3A5 (có cấu trúc ban đầu là IgG1) được ký hiệu là 3A5.001. Kháng thể có chiều dài đầy đủ

này của người được kiểm chứng là có hoạt lực tương đương với kháng thể thử nghiệm 3A5 gốc có cấu trúc IgG1 (Fig.1).

Biến thể của kháng thể 3A5.001 (được ký hiệu là 3A5.040) được điều chế bằng các gốc thay thế axit amin đặc hiệu (VH: S[68]T, N[82A]S; VL: S[2]Y, I[3]V, Y[92]D, trong đó các gốc trong các ngoặc vuông thể hiện các vị trí Kabat) được chèn vào các vùng V để loại bỏ các epitop tế bào T được dự đoán. Kháng thể 3A5.040 được kiểm chứng là có hoạt lực tương đương với kháng thể 3A5.001 gốc của nó (Fig.2) trong thử nghiệm trên tế bào TF-1.6G4.

Sàng lọc CDR của kháng thể 3A5.040

Thiết kế các biến thể kháng thể 3A5.040 - Các biến thể đột biến đơn của kháng thể 3A5.040 được tạo ra bằng cách thay thế một trong số 9 axit amin đặc hiệu - A, S, L, Y, D, Q, K, H, W - ở mỗi vị trí axit amin trong CDR1 chuỗi nhẹ (CDR-L1), vùng CDR2 chuỗi nhẹ (CDR-L2), vùng CDR1 chuỗi nặng (CDR-H1) và CDR2 chuỗi nặng (CDR-H2) (như được xác định bằng phương pháp đánh số thứ tự AbM). Các biến thể kháng thể cũng được tạo ra bằng cách thay thế một trong số 10 axit amin đặc hiệu - A, S, L, Y, D, Q, K, H, W, P - ở mỗi vị trí axit amin CDR trong CDR3 chuỗi nhẹ (CDR-L3), vùng CDR3 chuỗi nặng (CDR-H3), và ở vị trí Kabat số 93 và 94 trong chuỗi nặng thay đổi. Toàn bộ các biến thể đột biến kháng thể đơn được tạo ra tương ứng được thể hiện trên Fig.3 (chuỗi nặng thay đổi) và Fig.4 (chuỗi nhẹ thay đổi).

Thiết kế vectơ biểu hiện kháng thể - Các biến thể vùng biến đổi được tạo ra bằng cách dịch mã ngược các trình tự axit amin thành các trình tự ADN được tiếp tục tổng hợp de novo bằng cách lắp ráp các oligonucleotit tổng hợp. Các biến thể vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) được tách dòng cấp hai vào vectơ biểu hiện của động vật có vú chứa vùng hằng định của người để tạo ra các chuỗi nặng kháng thể có chiều dài đầy đủ (Miền CH1, miền bản lề, CH2, và CH3 chuỗi nặng IgG4 của người). Tương tự, Các biến thể vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) được tách dòng cấp hai vào vectơ biểu hiện của động vật có vú chứa vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda của người để tạo ra các chuỗi lamda kháng thể có chiều dài đầy đủ.

Biểu hiện biến thể kháng thể - Các kháng thể được tạo ra bằng cách chuyển nạp đồng thời các vectơ biểu hiện riêng biệt mã hóa chuỗi nặng kháng thể và chuỗi nhẹ kháng thể vào tế bào EXPI293® (Life Technologies, Carlsbad, CA). Mỗi chuỗi đột biến đơn

được bắt cặp với chuỗi gốc để biểu hiện protein trong hệ EXPI293®. Đối với mỗi thể tích chuyển nạp bằng 20mL, các tế bào ở mật độ bằng $3,6 \times 10^7$ được yêu cầu trong 20mL môi trường biểu hiện EXPI293®. Vào ngày trước khi chuyển nạp, các tế bào được tạo mầm ở mật độ bằng $0,9 \times 10^6$ tế bào sống/mL và ủ qua đêm ở nhiệt độ 37° C trong không khí ẩm chứa 8% CO₂ trên máy lắc theo quỹ đạo ở tốc độ bằng 200 vòng/phút. Vào ngày chuyển nạp, số lượng tế bào và khả năng sống sót được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đếm tế bào tự động. Chỉ các dịch nuôi cấy có >98% tế bào sống được sử dụng. Đối với mỗi thể tích chuyển nạp bằng 20mL, các phức hợp lipit-ADN được điều chế bằng cách pha loãng 10µg ADN chuỗi nặng và 10µg ADN chuỗi nhẹ trong môi trường huyết thanh được khử OPTI-MEM® I (Life Technologies, Carlsbad, CA) (Mã sản phẩm số 31985-062) đến tổng thể tích bằng 1,0 mL. Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 (54µL, Life Technologies, Carlsbad, CA) được pha loãng trong môi trường OPTI-MEM® I đến tổng thể tích bằng 1,0 mL. Cả hai lọ được trộn kỹ và ủ trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, ADN pha loãng được trộn với chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 pha loãng và hỗn hợp ADN-chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 và ủ thêm trong 20 phút ở nhiệt độ phòng để cho phép hình thành các phức hợp DNA-chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293. Sau khi ủ, 2mL phức hợp ADN-chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 được bổ sung vào mỗi ống phản ứng sinh học dung tích 50mL (TPP Techno Plastic Products AG). Môi trường OPTI-MEM® I (2mL, Life Technologies, Carlsbad, CA) được bổ sung vào ống đối chứng âm thay vì phức hợp ADN-chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293. Các tế bào được ủ trong thiết bị ủ ở nhiệt độ 37°C và không khí ẩm chứa 8% CO₂ trên máy lắc theo quỹ đạo ở tốc độ bằng 200 vòng/phút. Sau khoảng 16 đến 18 giờ chuyển nạp, 100µL chất tăng cường chuyển nạp EXPIFECTAMINE® 293 1 và 1,0mL chất tăng cường chuyển nạp EXPIFECTAMINE® 293 2 được bổ sung vào mỗi ống phản ứng sinh học. Các dịch nổi được thu nhận sau khoảng 48 giờ chuyển nạp.

Tinh chế biến thể kháng thể - Mỗi biến thể kháng thể được biểu hiện trong tế bào EXPI293® trong môi trường nuôi cấy tế bào (20mL) hoặc môi trường nuôi cấy tế bào (100mL). Các môi trường nuôi cấy được ly tâm trong các ống falcon dung tích 50mL ở tốc độ bằng 3000 x g for 20 phút, và các dịch nổi được lọc bằng cách sử dụng màng lọc có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm. Các dịch nổi được tinh chế bằng cách sử dụng robot Gilson ASPEC GX274. Cụ thể, các cột SPE (Agilent, 12131014) được nạp 1.2mL nhựa protein

A MABSELECT SURE® (GE Healthcare) được làm cân bằng trước với 3 thể tích cột của 1X PBS. Dịch nổi được chạy trên các cột, sau đó rửa bằng 4 mL PBS 1X. Mỗi cột được rửa bằng 9mL axit xitric 1M, độ pH = 2,9. Các kháng thể được pha loãng bằng 2 mL axit xitric 0,1M, độ pH = 2,9. Các kháng thể được khử muối vào Sørensen's PBS (5mM KH_2PO_4 , 3mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 145,4mM NaCl (độ pH ~5,8)) bằng cách sử dụng các cột PD-10 (GE Healthcare).

Xác định nồng độ biến thể kháng thể 3A5.040 trong dịch nổi bằng phương pháp Biacore - Các dịch nổi chứa kháng thể được biểu hiện trong tế bào EXPI293® được phân tích bằng cách sử dụng chip protein A series S trên hệ thống Biacore T200 để xác định nồng độ của chúng và so sánh chúng với kháng thể 3A5.040 gốc. Mỗi mẫu dịch nổi được pha loãng bằng dung dịch đệm chạy mẫu (1 x HBS-EP+, 350 mM NaCl) và phong bế bằng cách tiêm ở tốc độ dòng bằng 60 μL /phút vào cốc đo (FC) 2. Mức độ phong bế theo đơn vị đáp ứng (RU) được đo trên cốc đo FC 2-1 bằng cách trừ đi thời điểm ghi lại 5 giây sau khi chu trình bắt đầu từ một thời điểm 5 giây sau khi tiêm. Bề mặt được tái tạo bằng cách tiêm NaOH 50mM trong 12 giây ở tốc độ dòng bằng 60 μL /phút vào cốc đo FC 1 và 2 trong mỗi 4 chu trình. Sau mỗi lần tái tạo, bề mặt và đồ thị đáp ứng được làm ổn định trong 120 giây bằng cách tiêm dung dịch đệm chạy mẫu. Nhiều mẻ được thực hiện do số lượng lớn các kháng thể được sàng lọc theo cách thực này.

Mức độ phong bế (theo đơn vị đáp ứng Biacore “RU”) thu được đối với mỗi mẫu dịch nổi được điều chỉnh bằng cách nhân các trị số thu được trong mỗi lần tiêm 30 giây với hệ số pha loãng dịch nổi, cho phép so sánh mức độ phong bế giữa các dịch nổi được pha loãng đến các mức độ khác nhau trên các lượt chạy thử nghiệm khác nhau. Mức độ biểu hiện kháng thể tương đối (nồng độ) của mỗi đột biến được so sánh với dịch nổi 3A5.040 đặc hiệu theo mẻ, (Bảng 3) bằng cách sử dụng công thức sau:

$$\begin{aligned} & (\text{RU của kháng thể 3A5.040 tham chiếu được điều chỉnh trong mỗi lần tiêm 30} \\ & \text{giây/ RU của biến thể kháng thể được điều chỉnh trong mỗi lần tiêm 30 giây}) \times 100 = \\ & \text{nồng độ phần trăm của kháng thể gốc (nồng độ 3A5.040 (\%))} \end{aligned}$$

Công thức 1

Các biến thể kháng thể có nồng độ cao hơn kháng thể 3A5.040 gốc có trị số “nồng độ 3A5.040 (%)” >100% và các kháng thể có nồng độ thấp hơn, trị số <100%. Điều này cho phép xác định các biến thể kháng thể có thể có mức độ biểu hiện được cải thiện hơn

kháng thể 3A5.040 gốc. Nồng độ của một số biến thể không được xác định bằng phương pháp phân tích Biacore các mẫu dịch nổi, nhưng được biểu hiện và tinh chế như nêu trên và hiệu suất tinh chế của chúng được xác định bằng phương pháp phân tích quang phổ (A_{280}), sau đó so sánh với kháng thể 3A5.040 gốc (Bảng 5).

Xác định động học gắn kết IL-5 của biến thể kháng thể 3A5.040 bằng phương pháp Biacore - Các dịch nổi chứa kháng thể được biểu hiện trong tế bào EXPI293® hoặc các kháng thể tinh chế được phân tích bằng cách sử dụng chip protein A series S trên hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare) để xác định ái lực gắn kết của chúng với interleukin-5 tái tổ hợp của người và so sánh chúng với kháng thể 3A5.040 gốc.

Mỗi kháng thể được pha loãng trong dung dịch đệm chạy mẫu (1 x HBS-EP+, 350 mM NaCl) và phong bế ở tốc độ dòng bằng 60 μ L/phút đến khoảng 50 RU trên cột đo FC 2. Sau đó, bề mặt và đồ thị đáp ứng được làm ổn định trong 120 giây bằng cách tiêm dung dịch đệm chạy mẫu. Interleukin-5 tái tổ hợp của người ở nồng độ bằng 5 μ g/mL hoặc dung dịch đệm chạy mẫu được tiêm vào cột đo FC 1 và 2 ở tốc độ dòng bằng 60 μ L/phút trong 70 giây. IL-5 được để phân ly trong dung dịch đệm chạy mẫu trong 300 giây. Bề mặt được tái tạo bằng cách tiêm NaOH 50mM trong 12 giây ở tốc độ dòng bằng 60 μ L/phút vào cột đo FC 1 và 2. Dung dịch đệm được tiêm để tiếp tục làm sạch dịch nổi trong 60 giây ở tốc độ dòng bằng 60 μ L/phút vào cột đo FC 1 và 2. Bề mặt được làm ổn định trong 300 giây bằng dung dịch đệm chạy mẫu trên cột đo FC 1 và 2. Dịch nổi chứa kháng thể 3A5.040 gốc và đã được chuyển nạp theo mỗi mẻ được chạy khoảng 25 chu trình trong mỗi lần chạy. Mẫu tinh chế của 3A5.040 và đối chứng isotyp IgG4 lamda được chạy với mỗi mẻ để đánh giá độ biến thiên giữa các lần phân tích. Nhiều mẻ được thực hiện do số lượng lớn các kháng thể được sàng lọc theo cách thực này.

Dữ liệu được tham chiếu kép (dữ liệu ở cột đo 2 được trừ đi từ dữ liệu ở cột đo 1 và mẫu trắng chứa dung dịch đệm) và đồ thị đáp ứng được gán vào mô hình gắn kết Langmuir 1:1 Langmuir bằng phần mềm đánh giá Biacore. Trị số k_d (hằng số tốc độ phân ly) được tính toán cho mỗi mẫu dịch nổi 3A5.040 trong suốt quá trình chạy và các trị số này được tính trung bình để thu được k_d tham chiếu, ngoại trừ lần chạy 2.1, chỉ có một mẫu dịch nổi 3A5.040 (Bảng 3 và Bảng 6-11). Trị số k_d được tính toán đối với mỗi dịch nổi của kháng thể được so sánh với trị số k_d tham chiếu trung bình của kháng thể 3A5.040 gốc bằng cách sử dụng công thức sau:

(kd của kháng thể 3A5.040 đối chiếu/kd của biến thể kháng thể) x 100 = kd phần trăm của kháng thể gốc (kd 3A5.040 (%))

Công thức 2

Các biến thể kháng thể có kd (tốc độ phân ly thấp hơn) thấp hơn kháng thể 3A5.040 gốc có trị số “kd 3A5.040 (%)” >100% và các kháng thể có trị số kd (tốc độ phân ly nhanh hơn) cao hơn <100%. Điều này cho phép xác định các biến thể kháng thể có thể có động học gắn kết với IL-5 được cải thiện, do đó có hoạt tính được cải thiện hơn kháng thể 3A5.040 gốc. Đối với các biến thể ở đó chỉ protein tinh chế được tạo ra (Bảng 6), phân tích động học Biacore được thực hiện lặp lại ba lần như nêu trên bằng cách sử dụng các kháng thể tinh chế này và các trị số trung bình từ mỗi phân tích lặp lại ba lần được sử dụng để tính toán kd phần trăm, như nêu trên (Bảng 4 và Bảng 8-11).

Bảng 3

Xác định nồng độ kháng thể biến thể 3A5.040 trong dịch nổi và động học gắn kết interleukin-5 bằng phương pháp Biacore

Lần chạy	Kháng thể	Số lượng tái bán	Gốc thay thế axit amin	Mức độ phong bế	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (M)	Rmax (RU)	kd 3A5.040 (%)	Nồng độ 3A5.040 (%)
1.1	3A5.040	1	Thế đại	51,6	7,20E+05	1,15E-04	1,60E-10	16,3		
1.1	3A5.040	2	Thế đại	51,6	7,27E+05	8,96E-05	1,23E-10	16,6		
1.1	3A5.040	3	Thế đại	51,8	7,18E+05	9,21E-05	1,28E-10	16,7		
1.1	3A5.040	4	Thế đại	52	6,96E+05	9,95E-05	1,43E-10	16,8		
1.1	3A5.040	Trung bình	Thế đại	51,75	7,15E+05	9,91E-05	1,39E-10	16,6	100	100
1.1	IgG4 isotýp			54,4	N/A	N/A	N/A	0,7	N/A	N/A
1.1	3A5.040 (tinh chế)		Thế đại	56,4	7,17E+05	1,06E-04	1,48E-10	17,8	93,0	
1.1	3A5.304		VH_G26A	54,6	7,41E+05	7,73E-05	1,04E-10	17,1	128	49
1.1	3A5.305		VH_G26S	53,1	7,36E+05	1,09E-04	1,48E-10	16,7	91	59
1.1	3A5.306		VH_G26L	49,1	7,49E+05	8,74E-05	1,17E-10	15,6	113	15
1.1	3A5.308		VH_G26D	52,5	6,75E+05	8,57E-05	1,27E-10	16,4	116	61
1.1	3A5.309		VH_G26Q	55,1	7,47E+05	9,23E-05	1,24E-10	17,4	107	86

1.1	3A5.310		VH_G26K	51,8	7,36E+0 5	1,01E- 04	1,37 E-10	16,4	98	100
1.1	3A5.311		VH_G26H	50,9	7,60E+0 5	1,11E- 04	1,46 E-10	16,3	89	85
1.1	3A5.312		VH_G26 W	56,1	8,54E+0 5	1,21E- 04	1,41 E-10	18	82	107
1.1	3A5.313		VH_G27A	54,5	6,97E+0 5	1,17E- 04	1,68 E-10	17,3	85	99
1.1	3A5.314		VH_G27S	50,9	7,16E+0 5	9,81E- 05	1,37 E-10	16,2	101	95
1.1	3A5.315		VH_G27L	54,3	7,01E+0 5	1,31E- 04	1,87 E-10	17,1	76	118
1.1	3A5.316		VH_G27Y	56	6,66E+0 5	8,56E- 04	1,29 E-09	16,9	12	80
1.1	3A5.317		VH_G27D	57,4	6,56E+0 5	1,16E- 04	1,76 E-10	17,8	85	73
1.1	3A5.318		VH_G27Q	55,2	7,31E+0 5	1,49E- 04	2,04 E-10	17,4	67	82
1.1	3A5.319		VH_G27K	54,8	7,70E+0 5	2,04E- 04	2,65 E-10	17,5	49	95
1.1	3A5.320		VH_G27H	54,4	7,12E+0 5	2,43E- 04	3,42 E-10	16,9	41	71
1.1	3A5.322		VH_S28A	58	7,49E+0 5	1,05E- 04	1,41 E-10	18	94	62
1.1	3A5.323		VH_S28L	53,8	7,18E+0 5	9,30E- 05	1,30 E-10	17	107	70
1.1	3A5.324		VH_S28Y	54,8	8,13E+0 5	8,60E- 05	1,06 E-10	17	115	51
1.1	3A5.325		VH_S28D	54,9	6,03E+0 5	9,16E- 05	1,52 E-10	17	108	68
1.1	3A5.326		VH_S28Q	56,9	6,78E+0 5	9,97E- 05	1,47 E-10	17,7	99	77
1.1	3A5.327		VH_S28K	53,7	7,22E+0 5	1,15E- 04	1,59 E-10	16,9	86	84
1.1	3A5.328		VH_S28H	54	7,82E+0 5	1,23E- 04	1,57 E-10	16,9	81	71
1.1	3A5.329		VH_S28W	55	8,33E+0 5	1,36E- 04	1,63 E-10	17	73	41
1.1	3A5.330		VH_I29A	56,3	6,54E+0 5	1,69E- 04	2,58 E-10	16,8	59	30
1.1	3A5.331		VH_I29S	53,3	5,87E+0 5	2,04E- 04	3,48 E-10	15,7	49	28
1.1	3A5.332		VH_I29L	55,3	8,26E+0 5	1,16E- 04	1,41 E-10	17,5	85	75
1.1	3A5.333		VH_I29Y	55,4	5,44E+0 5	9,31E- 04	1,71 E-09	15,7	11	24
1.1	3A5.334		VH_I29D	52,8	3,53E+0 6	5,37E- 03	1,52 E-09	11,9	2	21
1.1	3A5.336		VH_I29K	53,7	6,17E+0 5	6,75E- 04	1,10 E-09	14,8	15	29
1.1	3A5.338		VH_I29W	56,6	1,31E+0 6	2,34E- 03	1,78 E-09	14,9	4	38
1.1	3A5.340		VH_S30L	48,7	6,51E+0 5	1,47E- 04	2,25 E-10	15,6	67	153
1.1	3A5.341		VH_S30Y	54,3	7,54E+0	1,37E-	1,82	17,3	72	103

					5	04	E-10			
1.1	3A5.342		VH_S30D	54,9	6,17E+0 5	1,23E- 04	2,00 E-10	17,4	81	103
1.1	3A5.347		VH_N31A	53,8	7,53E+0 5	6,75E- 04	8,97 E-10	17,3	15	118
1.1	3A5.348		VH_N31S	54,6	7,82E+0 5	5,03E- 04	6,44 E-10	17,7	20	107
1.1	3A5.350		VH_N31Y	56,2	9,01E+0 5	8,80E- 04	9,76 E-10	17,6	11	NE
1.1	3A5.351		VH_N31D	59,8	6,40E+0 5	2,03E- 04	3,17 E-10	19,2	49	75
1.1	3A5.352		VH_N31Q	54,8	6,93E+0 5	4,21E- 04	6,07 E-10	17,7	24	156
1.1	3A5.353		VH_N31K	55,5	6,85E+0 5	7,54E- 04	1,10 E-09	17,7	13	170
1.1	3A5.354		VH_N31H	53,7	7,63E+0 5	1,32E- 04	1,73 E-10	17,5	75	143
1.1	3A5.356		VH_G32A	52,3	5,25E+0 5	3,02E- 04	5,76 E-10	16,4	33	179
1.1	3A5.357		VH_G32S	49,2	6,02E+0 5	1,23E- 03	2,04 E-09	15,3	8	153
1.1	3A5.495		VH_S94K	55	6,76E+0 5	2,91E- 04	4,31 E-10	17,6	34	127
1.1	3A5.497		VH_S94W	56,8	1,67E+0 6	2,92E- 03	1,75 E-09	12,5	3	38
1.1	3A5.498		VH_S94P	55,5	4,45E+0 5	1,17E- 04	2,63 E-10	16	85	17
1.1	3A5.500		VH_L95S	2,7					NE	NE
1.1	3A5.504		VH_L95K	51,7	1,53E+0 6	3,12E- 03	2,03 E-09	11,3	3	67
1.1	3A5.505		VH_L95H	52,9	5,59E+0 5	6,66E- 04	1,19 E-09	16,3	15	88
1.1	3A5.507		VH_L95P	54,7					NB	40
1.1	3A5.509		VH_G96S	54,4	5,94E+0 5	1,92E- 04	3,23 E-10	17	52	88
1.1	3A5.510		VH_G96L	54	4,11E+0 6	7,90E- 03	1,92 E-09	8,5	1	63
1.1	3A5.513		VH_G96Q	54,8	4,45E+0 5	5,13E- 04	1,15 E-09	16,5	19	64
1.1	3A5.514		VH_G96K	54,9	5,14E+0 6	6,84E- 03	1,33 E-09	11,4	1	147
1.1	3A5.515		VH_G96H	53,2	4,37E+0 5	1,20E- 03	2,74 E-09	15,3	8	117
1.1	3A5.516		VH_G96 W	53	1,31E+0 6	1,40E- 02	1,07 E-08	6,7	1	55
1.1	3A5.517		VH_G96P	47,8	1,35E+0 5	5,04E- 04	3,73 E-09	11,7	20	15
1.1	3A5.518		VH_N97A	52	5,35E+0 5	1,72E- 04	3,21 E-10	16,3	58	95
1.1	3A5.520		VH_N97L	54,5	4,73E+0 5	1,11E- 04	2,35 E-10	16	89	96
1.1	3A5.521		VH_N97Y	54,7	5,05E+0 5	3,34E- 04	6,62 E-10	16,1	30	75
1.1	3A5.523		VH_N97Q	53,7	5,06E+0 5	9,79E- 05	1,94 E-10	16,6	101	127

1.1	3A5.524		VH_N97K	52,5	2,89E+0 5	1,37E- 04	4,75 E-10	15,1	72	167
1.1	3A5.525		VH_N97H	53,1	4,11E+0 5	2,14E- 04	5,20 E-10	15	46	113
1.1	3A5.526		VH_N97 W	53,7	5,28E+0 5	5,26E- 04	9,95 E-10	15,5	19	56
1.1	3A5.527		VH_N97P	55,1	4,21E+0 5	4,38E- 04	1,04 E-09	15,5	23	68
1.1	3A5.528		VH_W98 A	57,6	7,26E+0 5	1,87E- 04	2,57 E-10	18,4	53	114
1.1	3A5.529		VH_W98S	53,9	6,23E+0 5	2,36E- 04	3,78 E-10	16,8	42	83
1.1	3A5.530		VH_W98L	54,3	3,38E+0 5	1,72E- 04	5,08 E-10	14,9	58	38
1.1	3A5.531		VH_W98 Y	56,3	7,15E+0 5	1,12E- 04	1,56 E-10	18,1	88	143
1.1	3A5.532		VH_W98 D	56,4	2,17E+0 5	8,87E- 05	4,09 E-10	14,6	112	42
1.1	3A5.533		VH_W98 Q	53,8	5,01E+0 5	1,54E- 04	3,08 E-10	15,8	64	51
1.1	3A5.534		VH_W98 K	53,4	3,46E+0 5	8,25E- 04	2,38 E-09	11,5	12	73
1.1	3A5.535		VH_W98 H	53,8	6,13E+0 5	1,45E- 04	2,37 E-10	17	68	81
1.1	3A5.536		VH_W98P	56,1	9,97E+0 4	8,17E- 04	8,20 E-09	14,2	12	31
1.1	3A5.537		VH_F99A	54,2	1,54E+0 5	4,90E- 04	3,18 E-09	13,7	20	37
1.1	3A5.538		VH_F99S	53,3	1,18E+0 5	1,02E- 03	8,67 E-09	9,9	10	40
1.1	3A5.539		VH_F99L	54,2	7,05E+0 5	1,15E- 04	1,63 E-10	16,7	86	55
1.1	3A5.540		VH_F99Y	55,6	5,27E+0 5	9,13E- 05	1,73 E-10	14,9	109	41
1.1	3A5.541		VH_F99D	53,9	1,46E+0 5	1,11E- 02	7,56 E-08	4,4	1	32
1.1	3A5.542		VH_F99Q	53,8	9,93E+0 4	1,00E- 03	1,01 E-08	13	10	35
1.1	3A5.543		VH_F99K	54,6					NB	38
1.1	3A5.544		VH_F99H	54,8	2,05E+0 5	9,50E- 05	4,64 E-10	14,5	104	41
1.1	3A5.545		VH_F99W	54,5	5,35E+0 4	4,09E- 04	7,66 E-09	6	24	29
1.1	3A5.546		VH_F99P	53,1					NB	43
1.1	3A5.547		VH_D101 A	55,6	1,68E+0 5	1,40E- 04	8,37 E-10	14,7	71	69
1.1	3A5.548		VH_D101 S	55,2	2,38E+0 5	1,11E- 04	4,67 E-10	15,3	89	78
1.1	3A5.549		VH_D101 L	53,6	5,94E+0 5	4,76E- 04	8,01 E-10	16,3	21	43
1.1	3A5.551		VH_D101 Q	54,5	5,93E+0 5	2,19E- 04	3,69 E-10	17,1	45	78
1.2	3A5.040	1	Thẻ đại	50,3	7,40E+0 5	1,33E- 04	1,80 E-10	16,3		
1.2	3A5.040	2	Thẻ đại	50,3	7,14E+0	8,22E-	1,15	16,1		

					5	05	E-10			
1.2	3A5.040	3	Thế đại	50	7,28E+0 5	1,01E- 04	1,39 E-10	16,1		
1.2	3A5.040	4	Thế đại	50,2	7,32E+0 5	1,10E- 04	1,50 E-10	16,2		
1.2	3A5.040	5	Thế đại	50,1	7,27E+0 5	9,36E- 05	1,29 E-10	16,1		
1.2	3A5.040	Trung bình	Thế đại	50,2	7,28E+0 5	1,04E- 04	1,43 E-10	16,2	100	100
1.2	IgG4 isotýp			50,8	N/A	N/A	N/A	0	N/A	
1.2	3A5.040 (tinh chế)		Thế đại	52,6	7,35E+0 5	1,11E- 04	1,51 E-10	16,6	94	
1.2	3A5.553		VH_D101 H	51,9	4,41E+0 5	1,63E- 04	3,69 E-10	15,5	64	66
1.2	3A5.555		VH_D101 P	51,3	7,54E+0 3	8,00E- 04	1,06 E-07	23,6	13	39
1.2	3A5.556		VH_Y102 A	50,6	6,60E+0 5	8,94E- 05	1,35 E-10	16,4	116	106
1.2	3A5.557		VH_Y102 S	53,5	6,85E+0 5	1,11E- 04	1,61 E-10	17,2	94	135
1.2	3A5.558		VH_Y102 L	53,2	7,40E+0 5	1,14E- 04	1,54 E-10	16,8	91	51
1.2	3A5.559		VH_Y102 D	52,8	7,03E+0 5	1,41E- 04	2,01 E-10	16,7	74	51
1.2	3A5.560		VH_Y102 Q	52,6	7,14E+0 5	1,08E- 04	1,51 E-10	16,9	96	87
1.2	3A5.561		VH_Y102 K	55,9	7,23E+0 5	8,01E- 05	1,11 E-10	17,7	130	90
1.2	3A5.562		VH_Y102 H	50,4	7,22E+0 5	1,00E- 04	1,39 E-10	16,4	104	132
1.2	3A5.563		VH_Y102 W	50,9	7,51E+0 5	1,16E- 04	1,54 E-10	16,8	90	117
1.2	3A5.564		VH_Y102 P	53	6,44E+0 5	1,29E- 04	2,01 E-10	15	81	32
2.1	3A5.040	1	Thế đại	68,5	7,13E+0 5	1,16E- 04	1,63 E-10	22,6		
2.1	3A5.040	Trung bình	Thế đại	68,5	7,13E+0 5	1,16E- 04	1,63 E-10	22,6	100	100
2.1	IgG4 isotýp			60,7	N/A	N/A	N/A	1,6	N/A	
2.1	3A5.040 (tinh chế)		Thế đại	75,6	7,37E+0 5	1,05E- 04	1,42 E-10	24,3	110	
2.1	3A5.048		VL_G24A	69	7,16E+0 5	9,18E- 05	1,28 E-10	22,7	126	104
2.1	3A5.049		VL_G24S	72,5	6,98E+0 5	1,03E- 04	1,47 E-10	23,7	113	104
2.1	3A5.050		VL_G24L	73,8	6,79E+0 5	8,13E- 05	1,20 E-10	23,9	143	103
2.1	3A5.051		VL_G24Y	61,7	6,40E+0 5	1,12E- 04	1,75 E-10	20,3	104	91
2.1	3A5.052		VL_G24D	66,7	7,16E+0 5	9,71E- 05	1,36 E-10	21,9	119	104

2.1	3A5.053		VL_G24Q	72,6	6,99E+0 5	9,84E- 05	1,41 E-10	23,6	118	95
2.1	3A5.054		VL_G24K	74.2	7,12E+0 5	9,59E- 05	1,35 E-10	24,1	121	98
2.1	3A5.055		VL_G24H	60,9	6,90E+0 5	9,17E- 05	1,33 E-10	20,2	126	99
2.1	3A5.056		VL_G24W	64,4	6,41E+0 5	8,06E- 05	1,26 E-10	21,1	144	111
2.1	3A5.057		VL_G25A	69,9	7,04E+0 5	8,75E- 05	1,24 E-10	22,9	133	109
2.1	3A5.059		VL_G25L	63.1	7,16E+0 5	1,04E- 04	1,45 E-10	21	112	83
2.1	3A5.060		VL_G25Y	67,7	7,05E+0 5	8,55E- 05	1,21 E-10	22,2	136	96
2.1	3A5.061		VL_G25D	71,9	7,26E+0 5	1,11E- 04	1,53 E-10	23,4	105	94
2.1	3A5.062		VL_G25Q	73.2	6,52E+0 5	9,24E- 05	1,42 E-10	23,5	126	94
2.1	3A5.064		VL_G25H	60,4	6,90E+0 5	9,21E- 05	1,33 E-10	20,1	126	108
2.1	3A5.065		VL_G25W	70,8	7,37E+0 5	8,97E- 05	1,22 E-10	23,1	129	81
2.1	3A5.066		VL_N26A	76,8	7,27E+0 5	8,75E- 05	1,20 E-10	24,7	133	77
2.1	3A5.069		VL_N26Y	71.2	6,79E+0 5	8,73E- 05	1,28 E-10	22,9	133	100
2.1	3A5.070		VL_N26D	62,7	7,22E+0 5	7,87E- 05	1,09 E-10	20,7	147	95
2.1	3A5.071		VL_N26Q	67,4	7,05E+0 5	1,08E- 04	1,53 E-10	22	107	95
2.1	3A5.072		VL_N26K	69,7	7,04E+0 5	1,17E- 04	1,66 E-10	22,7	99	99
2.1	3A5.073		VL_N26H	74,8	7,15E+0 5	1,11E- 04	1,55 E-10	24	105	95
2.1	3A5.074		VL_N26W	62,6	6,41E+0 5	9,82E- 05	1,53 E-10	20,3	118	87
2.1	3A5.075		VL_N27A	62,7	6,55E+0 5	9,29E- 05	1,42 E-10	20,7	125	120
2.1	3A5.076		VL_N27S	71,7	7,04E+0 5	1,09E- 04	1,55 E-10	23,2	106	93
2.1	3A5.077		VL_N27L	71,7	6,73E+0 5	8,98E- 05	1,33 E-10	23,4	129	102
2.1	3A5.078		VL_N27Y	61,5	6,16E+0 5	1,02E- 04	1,65 E-10	20,3	114	103
2.1	3A5.080		VL_N27Q	68,3	6,52E+0 5	1,07E- 04	1,64 E-10	22,1	108	91
2.1	3A5.081		VL_N27K	71,5	6,89E+0 5	8,84E- 05	1,28 E-10	23,2	131	96
2.1	3A5.082		VL_N27H	74,7	7,06E+0 5	7,85E- 05	1,11 E-10	24,1	148	90
2.1	3A5.084		VL_I28A	62.1	6,71E+0 5	6,20E- 05	9,24 E-11	20,3	187	91
2.1	3A5.085		VL_I28S	91,9	6,37E+0 5	1,16E- 04	1,82 E-10	31,3	100	47
2.1	3A5.086		VL_I28L	81,5	6,02E+0	1,04E-	1,73	27,2	112	62

					5	04	E-10			
2.1	3A5.087		VL_I28Y	73,1	7,07E+0 5	8,52E- 05	1,20 E-10	23,8	136	93
2.1	3A5.088		VL_I28D	80,3	5,56E+0 5	9,83E- 05	1,77 E-10	27,9	118	40
2.1	3A5.089		VL_I28Q	79,8	5,80E+0 5	1,03E- 04	1,77 E-10	27,8	113	54
2.1	3A5.093		VL_G29A	68,4	5,42E+0 5	1,10E- 04	2,04 E-10	22,6	105	59
2.1	3A5.094		VL_G29S	67,6	6,98E+0 5	9,31E- 05	1,33 E-10	21,9	119	93
2.2	3A5.040	1	Thẻ đại	52,4	7,77E+0 5	1,05E- 04	1,35 E-10	17,9		
2.2	3A5.040	2	Thẻ đại	52,7	7,89E+0 5	1,09E- 04	1,38 E-10	17,9		
2.2	3A5.040	3	Thẻ đại	52,7	7,72E+0 5	1,37E- 04	1,77 E-10	18,1		
2.2	3A5.040	Trung bình	Thẻ đại	52,6	7,79E+0 5	1,17E- 04	1,50 E-10	17,9	100	100
2.2	IgG4 isotýp			56,6	N/A	N/A	N/A	0,5	N/A	
2.2	3A5.040 (tinh ché)		Thẻ đại	54,9	7,93E+0 5	1,06E- 04	1,33 E-10	18,7	110	
2.2	3A5.095		VL_G29L	55,4	7,17E+0 5	9,08E- 05	1,27 E-10	18,7	122	75
2.2	3A5.096		VL_G29Y	56,7	6,92E+0 5	1,33E- 04	1,92 E-10	19,2	83	58
2.2	3A5.097		VL_G29D	56,2	7,31E+0 5	7,19E- 05	9,84 E-11	18,7	154	85
2.2	3A5.099		VL_G29K	49,9	7,18E+0 5	9,08E- 05	1,26 E-10	17,2	122	71
2.2	3A5.100		VL_G29H	52	7,38E+0 5	8,65E- 05	1,17 E-10	17,7	128	100
2.2	3A5.101		VL_G29W	55,8	7,59E+0 5	9,40E- 05	1,24 E-10	18,7	118	114
2.2	3A5.102		VL_S30A	56,3	6,85E+0 5	1,09E- 04	1,58 E-10	18,7	102	84
2.2	3A5.103		VL_S30L	49,5	7,87E+0 5	9,94E- 05	1,26 E-10	16,9	112	126
2.2	3A5.104		VL_S30Y	54,7	8,17E+0 5	1,08E- 04	1,33 E-10	18,5	103	93
2.2	3A5.105		VL_S30D	56,4	8,20E+0 5	8,91E- 05	1,09 E-10	18,8	125	119
2.2	3A5.106		VL_S30Q	58,3	7,22E+0 5	9,10E- 05	1,26 E-10	19,7	122	78
2.2	3A5.107		VL_S30K	50,6	7,85E+0 5	7,34E- 05	9,34 E-11	17,3	151	102
2.2	3A5.113		VL_K31Y	53,8	8,35E+0 5	8,73E- 05	1,05 E-10	18,4	127	99
2.2	3A5.114		VL_K31D	54,5	4,89E+0 5	4,73E- 04	9,65 E-10	17,9	23	105
2.2	3A5.115		VL_K31Q	57,9	4,65E+0 5	4,60E- 04	9,91 E-10	19	24	85
2.2	3A5.116		VL_K31H	49,5	5,52E+0	2,46E-	4,46	16,7	45	104

					5	04	E-10			
2.2	3A5.117		VL_K31W	52,7	5,34E+0 5	1,33E- 04	2,49 E-10	17,7	83	125
2.2	3A5.118		VL_N32A	55,8	5,07E+0 5	6,39E- 04	1,26 E-09	18,3	17	67
2.2	3A5.121		VL_N32Y	56,1	9,57E+0 5	9,68E- 05	1,01 E-10	19,1	115	91
2.2	3A5.122		VL_N32D	49,8	5,68E+0 5	1.25E- 04	2.20 E-10	15,8	89	115
2.2	3A5.123		VL_N32Q	53,9	8,85E+0 5	1.25E- 04	1,41 E-10	18,6	89	102
2.2	3A5.125		VL_N32H	56,4	9,01E+0 5	7,73E- 05	8,58 E-11	19,2	144	90
2.2	3A5.126		VL_N32W	56,6	6,35E+0 5	9,26E- 05	1,46 E-10	18,8	120	79
2.2	3A5.127		VL_V33A	49,1	7,15E+0 5	8,05E- 05	1,13 E-10	16,6	138	74
2.2	3A5.128		VL_V33S	51,5	2,85E+0 5	9,65E- 05	3,38 E-10	13,7	115	126
2.2	3A5.130		VL_V33Y	56,1	7,41E+0 5	9,16E- 05	1,24 E-10	19	121	68
2.2	3A5.131		VL_V33D	52,4	7,40E+0 5	9,67E- 05	1,31 E-10	19,3	115	40
2.2	3A5.132		VL_V33Q	48,7	6,61E+0 5	1,38E- 04	2,09 E-10	16,7	80	50
2.2	3A5.135		VL_V33W	48,4	5,26E+0 5	1,04E- 04	1,99 E-10	18,8	107	24
2.2	3A5.137		VL_Y34S	48,3	6,96E+0 5	9,88E- 05	1,42 E-10	19	112	32
2.2	3A5.138		VL_Y34L	49,4	5,94E+0 5	2.16E- 04	3,64 E-10	16,6	51	56
2.2	3A5.139		VL_Y34D	52,8	4,63E+0 5	4,90E- 04	1,06 E-09	13,1	23	68
2.2	3A5.140		VL_Y34Q	54,4	7,01E+0 5	5,40E- 04	7,71 E-10	18,2	21	55
2.2	3A5.141		VL_Y34K	56	8,16E+0 5	3,72E- 04	4,56 E-10	18,8	30	64
2.2	3A5.142		VL_Y34H	48,8	6,71E+0 5	5,00E- 04	7,46 E-10	16,3	22	82
2.2	3A5.143		VL_Y34W	53,5	6,98E+0 5	2.19E- 03	3.13 E-09	9,7	5	58
2.2	3A5.165		VL_S52K	52,6	5,32E+0 5	9,30E- 04	1,75 E-09	16,6	12	167
2.2	3A5.168		VL_D53A	57,2	1,20E+0 6	2,04E- 03	1,71 E-09	17,1	5	51
2.2	3A5.172		VL_D53Q	50,3	7,13E+0 5	1,08E- 04	1,51 E-10	17,1	103	97
2.2	3A5.174		VL_D53H	53	7,45E+0 5	1.23E- 04	1,65 E-10	17,7	90	120
2.2	3A5.186		VL_P55S	55,8	7,97E+0 5	1,08E- 04	1,35 E-10	18,6	103	108
2.2	3A5.199		VL_S56K	57,3	7,71E+0 5	1,18E- 04	1,54 E-10	18,8	94	104
2.2	3A5.201		VL_S56W	49,6	7,41E+0 5	1,24E- 04	1,67 E-10	17,1	90	92

2.2	3A5.210		VL_Q89P	53,5	3,80E+0 5	4,78E- 04	1,26 E-09	18	25	72
2.2	3A5.211		VL_V90A	55,7	7,65E+0 5	1,06E- 04	1,39 E-10	18,8	105	78
3.1	3A5.040	1	Thẻ đại	53,3	7,72E+0 5	1,32E- 04	1,71 E-10	18,2		
3.1	3A5.040	2	Thẻ đại	53,4	7,76E+0 5	1,15E- 04	1,48 E-10	18,1		
3.1	3A5.040	3	Thẻ đại	53,3	7,73E+0 5	1,03E- 04	1,34 E-10	18,1		
3.1	3A5.040	4	Thẻ đại	54	7,69E+0 5	1,14E- 04	1,49 E-10	18,5		
3.1	3A5.040	5	Thẻ đại	53,8	7,84E+0 5	1,20E- 04	1,53 E-10	18,4		
3.1	3A5.040	Trung bình	Thẻ đại	53,6	7,75E+0 5	1,17E- 04	1,51 E-10	18,2	100	100
3.1	IgG4 isotyp			56	N/A	N/A	N/A	0,7	N/A	
3.1	3A5.040 (tinh chế)		Thẻ đại	52,5	8,07E+0 5	1,40E- 04	1,74 E-10	17,9	83	
3.1	3A5.213		VL_V90L	53,7	7,49E+0 5	1,55E- 04	2,06 E-10	18,2	75	58
3.1	3A5.214		VL_V90Y	54	6,50E+0 5	2,92E- 04	4,49 E-10	18	40	85
3.1	3A5.215		VL_V90D	52,9	5,54E+0 5	4,19E- 04	7,56 E-10	19,9	28	27
3.1	3A5.216		VL_V90Q	48,6	5,93E+0 5	1,88E- 04	3,18 E-10	16,3	62	74
3.1	3A5.217		VL_V90K	44,3	6,34E+0 5	8,30E- 05	1,31 E-10	17	141	48
3.1	3A5.218		VL_V90H	47,5	5,90E+0 5	2,99E- 04	5,07 E-10	17,6	39	60
3.1	3A5.219		VL_V90W	53,4	5,69E+0 5	6,64E- 04	1,17 E-09	17,9	18	77
3.1	3A5.220		VL_V90P	47,7	2,72E+0 5	7,61E- 03	2,79 E-08	1,7	2	76
3.1	3A5.221		VL_W91A	51,8	3,05E+0 5	7,08E- 03	2,32 E-08	2,4	2	79
3.1	3A5.223		VL_W91L	53,6	2,59E+0 6	2,55E- 02	9,83 E-09	7,7	0	98
3.1	3A5.224		VL_W91Y	45,1	8,82E+0 5	9,03E- 04	1,02 E-09	15,8	13	64
3.1	3A5.226		VL_W91Q	51,1	5,38E+0 6	3,79E- 02	7,05 E-09	6,8	0	75
3.1	3A5.227		VL_W91K	51,8					NB	71
3.1	3A5.228		VL_W91H	50,9	1,53E+0 6	7,24E- 03	4,74 E-09	9	2	62
3.1	3A5.229		VL_W91P	39,4	4,02E+0 5	7,40E- 03	1,84 E-08	1,4	2	36
3.1	3A5.230		VL_D92A	51,2	5,63E+0 5	9,94E- 05	1,77 E-10	16,5	118	113
3.1	3A5.231		VL_D92S	53,2	7,67E+0 5	9,46E- 05	1,23 E-10	17,5	124	113
3.1	3A5.232		VL_D92L	54,3	9,17E+0	7,59E-	8,27	18	154	130

					5	05	E-11			
3.1	3A5.233		VL_D92Y	47,7	1,11E+0 6	1,10E- 04	9,92 E-11	16,4	106	72
3.1	3A5.234		VL_D92Q	50,9	5,25E+0 5	1,39E- 04	2,64 E-10	15,7	84	194
3.1	3A5.235		VL_D92K	54,7	7,63E+0 5	8,84E- 05	1,16 E-10	18	132	92
3.1	3A5.236		VL_D92H	54,3	7,93E+0 5	1,09E- 04	1,37 E-10	17,6	107	122
3.1	3A5.237		VL_D92W	0,5					NE	NE
3.1	3A5.238		VL_D92P	46,8	5,21E+0 5	1,43E- 04	2,75 E-10	16,1	82	63
3.1	3A5.239		VL_S93A	52,2	3,12E+0 6	3,65E- 03	1,17 E-09	15,9	3	112
3.1	3A5.240		VL_S93L	54,8	2,39E+0 7	2,45E- 01	1,03 E-08	6,5	0	124
3.1	3A5.241		VL_S93Y	50,1	6,20E+0 5	7,48E- 03	1,21 E-08	2	2	118
3.1	3A5.242		VL_S93D	51,6	5,18E+0 5	1,68E- 02	3,25 E-08	2,9	1	73
3.1	3A5.243		VL_S93Q	54,4	1,90E+0 6	1,51E- 02	7,95 E-09	8,2	1	111
3.1	3A5.244		VL_S93K	55,5					NB	162
3.1	3A5.245		VL_S93H	49,7	2,92E+0 6	2,23E- 02	7,64 E-09	7,3	1	133
3.1	3A5.246		VL_S93W	52,8	3,27E+0 5	4,33E- 03	1,33 E-08	0,8	3	115
3.1	3A5.247		VL_S93P	53,8	6,94E+0 5	5,33E- 02	7,68 E-08	1,7	0	112
3.1	3A5.248		VL_S94A	56,1	8,15E+0 5	1,22E- 04	1,50 E-10	19,1	96	101
3.1	3A5.249		VL_S94L	49,7	7,81E+0 5	5,00E- 04	6,41 E-10	17,1	23	90
3.1	3A5.253		VL_S94K	53	6,74E+0 5	1,48E- 04	2,20 E-10	17,9	79	109
3.1	3A5.254		VL_S94H	53,7	6,24E+0 5	1,51E- 04	2,42 E-10	18,1	77	104
3.1	3A5.256		VL_S94P	49,7	6,97E+0 5	1,27E- 04	1,82 E-10	16,7	92	139
3.1	3A5.257		VL_S95A	52,1	7,34E+0 5	1,19E- 04	1,62 E-10	17,7	98	99
3.1	3A5.258		VL_S95L	54	7,73E+0 5	1,13E- 04	1,47 E-10	18,3	104	99
3.1	3A5.259		VL_S95Y	55,7	8,35E+0 5	1,07E- 04	1,28 E-10	18,7	109	83
3.1	3A5.260		VL_S95D	49,2	6,07E+0 5	1,25E- 04	2,07 E-10	16,5	94	109
3.1	3A5.261		VL_S95Q	48,6	7,87E+0 5	9,19E- 05	1,17 E-10	17,8	127	62
3.1	3A5.262		VL_S95K	53,1	7,99E+0 5	1,01E- 04	1,26 E-10	18,2	116	118
3.1	3A5.263		VL_S95H	55,4	7,83E+0 5	1,00E- 04	1,28 E-10	18,7	117	101
3.1	3A5.264		VL_S95W	49	7,95E+0 5	1,27E- 04	1,60 E-10	16,5	92	87

3.1	3A5.265		VL_S95P	52,7	6,45E+0 5	5,55E- 03	8,61 E-09	7,1	2	147
3.1	3A5.266		VL_D95a A	53,7	5,78E+0 6	8,07E- 03	1,40 E-09	10,4	1	109
3.1	3A5.267		VL_D95a S	55,3	4,53E+0 5	1,21E- 03	2,68 E-09	16,7	10	101
3.1	3A5.268		VL_D95a L	48,5	9,19E+0 6	1,35E- 02	1,47 E-09	8,7	1	71
3.1	3A5.269		VL_D95a Y	51,8	1,77E+0 6	6,74E- 03	3,80 E-09	8	2	95
3.1	3A5.270		VL_D95a Q	53,6	5,26E+0 6	7,11E- 03	1,35 E-09	11,4	2	110
3.1	3A5.271		VL_D95a K	53,8	3,92E+0 5	3,83E- 02	9,77 E-08	2	0	70
3.1	3A5.272		VL_D95a H	49,7	2,56E+0 6	4,90E- 03	1,92 E-09	10,1	2	188
3.1	3A5.273		VL_D95a W	53,1	1,27E+0 6	1,47E- 02	1,15 E-08	7,1	1	94
3.1	3A5.274		VL_D95a P	54,6	1,17E+0 6	3,05E- 03	2,61 E-09	9,8	4	150
3.1	3A5.276		VL_H95b S	52,1	8,47E+0 5	7,33E- 05	8,66 E-11	19,6	160	61
3.1	3A5.281		VL_H95b K	45,5	7,08E+0 5	9,58E- 05	1,35 E-10	16,3	122	64
3.1	3A5.307		VH_G26Y	48,1	8,73E+0 5	1,02E- 04	1,17 E-10	18,3	115	60
3.1	3A5.321		VH_G27 W	55	7,64E+0 5	5,59E- 04	7,31 E-10	18,4	21	97
3.1	3A5.335		VH_I29Q	37,9	5,64E+0 5	3,90E- 04	6,92 E-10	14,9	30	37
3.1	3A5.343		VH_S30Q	51,9	7,55E+0 5	1,06E- 04	1,40 E-10	17,7	110	121
3.1	3A5.344		VH_S30K	53,9	7,41E+0 5	1,39E- 04	1,88 E-10	18	84	156
3.1	3A5.345		VH_S30H	54,8	7,34E+0 5	1,46E- 04	1,99 E-10	18,7	80	77
3.1	3A5.349		VH_N31L	47,1	7,69E+0 5	7,13E- 04	9,27 E-10	16,3	16	69
3.1	3A5.355		VH_N31 W	45,3	8,52E+0 5	4,80E- 04	5,63 E-10	17,3	24	59
3.1	3A5.359		VH_G32Y	53,7	3,28E+0 6	4,30E- 03	1,31 E-09	15,5	3	90
3.1	3A5.360		VH_G32D	54,2	1,05E+0 6	6,78E- 03	6,44 E-09	8,1	2	105
3.1	3A5.361		VH_G32Q	49,5	3,98E+0 6	6,22E- 03	1,56 E-09	11,8	2	133
3.1	3A5.362		VH_G32K	52,6	6,07E+0 5	2,20E- 03	3,62 E-09	7,6	5	171
3.1	3A5.363		VH_G32H	55,4	1,81E+0 6	3,01E- 03	1,66 E-09	15,3	4	114
3.1	3A5.364		VH_G32 W	52,3	1,46E+0 7	1,27E- 02	8,65 E-10	13,5	1	66
3.1	3A5.365		VH_G33A	48,7	6,97E+0 5	9,24E- 05	1,33 E-10	16,6	127	116
3.1	3A5.366		VH_G33S	53	8,56E+0	2,68E-	3,14	8,3	4	117

					5	03	E-09			
3.1	3A5.367		VH_G33L	54,2	8,03E+0 5	3,05E- 04	3,79 E-10	17,9	38	82
3.1	3A5.368		VH_G33Y	55,4	3,97E+0 6	4,08E- 03	1,03 E-09	13,4	3	107
3.2	3A5.040	1	Thể đại	54,7	6,75E+0 5	9,46E- 05	1,40 E-10	19		
3.2	3A5.040	2	Thể đại	55,2	6,82E+0 5	7,26E- 05	1,07 E-10	19		
3.2	3A5.040	3	Thể đại	55,7	7,17E+0 5	9,30E- 05	1,30 E-10	19,3		
3.2	3A5.040	4	Thể đại	55,3	7,08E+0 5	8,82E- 05	1,25 E-10	19,1		
3.2	3A5.040	5	Thể đại	55,2	6,95E+0 5	1,05E- 04	1,51 E-10	19,2		
3.2	3A5.040	Trung bình	Thể đại	55,2	6,95E+0 5	9,07E- 05	1,31 E-10	19,1	100	100
3.2	IgG4 isotyp			55,8	N/A	N/A	N/A	0	N/A	
3.2	3A5.040 (tinh chế)		Thể đại	54,5	7,12E+0 5	8,25E- 05	1,16 E-10	1,85E+ 01	110	
3.2	3A5.369		VH_G33D	52,4	9,85E+0 5	2,46E- 03	2,50 E-09	9,4	4	277
3.2	3A5.370		VH_G33Q	54,5	5,33E+0 5	1,07E- 03	2,00 E-09	17,2	8	279
3.2	3A5.371		VH_G33K	58,5	2,08E+0 6	2,02E- 03	9,72 E-10	14,1	4	350
3.2	3A5.372		VH_G33H	51,5	1,45E+0 6	2,67E- 03	1,83 E-09	14,4	3	273
3.2	3A5.373		VH_G33 W	52,4	6,71E+0 5	1,32E- 03	1,96 E-09	15,9	7	172
3.2	3A5.374		VH_Y34A	56,4	5,91E+0 5	1,27E- 04	2,16 E-10	19,2	71	162
3.2	3A5.375		VH_Y34S	56,4	6,23E+0 5	1,24E- 04	2,00 E-10	19,1	73	159
3.2	3A5.376		VH_Y34L	50	5,79E+0 5	1,60E- 04	2,77 E-10	17,2	57	160
3.2	3A5.377		VH_Y34D	54,7	5,40E+0 5	6,04E- 04	1,12 E-09	18,1	15	103
3.2	3A5.378		VH_Y34Q	54,4	5,98E+0 5	1,51E- 04	2,53 E-10	18,5	60	165
3.2	3A5.379		VH_Y34K	56,6	6,17E+0 5	4,91E- 04	7,96 E-10	19,1	18	407
3.2	3A5.380		VH_Y34H	49,8	6,40E+0 5	7,06E- 04	1,10 E-09	16,7	13	223
3.2	3A5.382		VH_Y35A	52,8	2,48E+0 5	2,46E- 03	9,91 E-09	0,9	4	289
3.2	3A5.383		VH_Y35S	55,8	3,34E+0 5	8,50E- 03	2,54 E-08	1,9	1	129
3.2	3A5.384		VH_Y35L	57	5,98E+0 5	1,42E- 03	2,37 E-09	17,5	6	190
3.2	3A5.385		VH_Y35D	48,5	2,75E+0 6	6,13E- 03	2,23 E-09	8,1	1	87
3.2	3A5.386		VH_Y35Q	51,8	1,18E+0	2,72E-	2,31	5,4	0	127

					7	01	E-08			
3.2	3A5.387		VH_Y35K	56,2					NB	382
3.2	3A5.388		VH_Y35H	58	3,40E+0 5	9,25E- 03	2,72 E-08	3,3	1	195
3.2	3A5.389		VH_Y35 W	50	3,65E+0 6	5,41E- 03	1,48 E-09	8,8	2	225
3.2	3A5.390		VH_W35a A	47	6,84E+0 5	1,74E- 03	2,55 E-09	15,4	5	37
3.2	3A5.392		VH_W35a L	55	4,59E+0 5	1,14E- 03	2,49 E-09	17,1	8	100
3.2	3A5.393		VH_W35a Y	49,1	6,34E+0 5	1,87E- 04	2,94 E-10	16,7	49	104
3.2	3A5.394		VH_W35a D	0,7					NE	NE
3.2	3A5.395		VH_W35a Q	50,4	5,46E+0 5	8,47E- 04	1,55 E-09	18,8	11	34
3.2	3A5.397		VH_W35a H	39,6	5,07E+0 5	2,44E- 04	4,82 E-10	15,8	37	53
3.2	3A5.399		VH_S35b L	46	1,08E+0 5	2,86E- 04	2,64 E-09	14,1	32	39
3.2	3A5.400		VH_S35b Y	51,7	4,43E+0 5	7,06E- 03	1,59 E-08	1,8	1	88
3.2	3A5.402		VH_S35b Q	38,8	1,84E+0 5	5,15E- 04	2,80 E-09	13,6	18	45
3.2	3A5.404		VH_S35b H	48,8	6,18E+0 5	1,88E- 03	3,05 E-09	13,3	5	75
3.2	3A5.405		VH_S35b W	49,6	2,93E+0 5	7,19E- 03	2,45 E-08	0,7	1	50
3.2	3A5.406		VH_Y50A	50,6	4,79E+0 5	5,88E- 04	1,23 E-09	16,1	15	268
3.2	3A5.407		VH_Y50S	56,1	4,95E+0 5	3,64E- 04	7,34 E-10	17,5	25	327
3.2	3A5.408		VH_Y50L	57	4,31E+0 5	3,22E- 04	7,46 E-10	17,3	28	122
3.2	3A5.409		VH_Y50D	56,9	7,63E+0 5	1,45E- 03	1,90 E-09	16	6	169
3.2	3A5.410		VH_Y50Q	50,9	5,95E+0 5	3,69E- 04	6,20 E-10	17,1	25	241
3.2	3A5.411		VH_Y50K	53,5	5,51E+0 5	4,47E- 04	8,11 E-10	17,5	20	135
3.2	3A5.412		VH_Y50H	55,5	6,72E+0 5	7,88E- 04	1,17 E-09	18,2	12	300
3.2	3A5.413		VH_Y50 W	57,2	6,67E+0 5	1,61E- 03	2,41 E-09	16,9	6	131
3.2	3A5.414		VH_I51A	51,9	7,29E+0 5	1,13E- 04	1,56 E-10	17,7	80	244
3.2	3A5.415		VH_I51S	54,2	7,38E+0 5	1,15E- 04	1,56 E-10	18,6	79	130
3.2	3A5.416		VH_I51L	54,6	6,62E+0 5	1,39E- 04	2,10 E-10	19	65	87
3.2	3A5.417		VH_I51Y	57,2	5,42E+0 5	7,77E- 03	1,43 E-08	7,9	1	106
3.2	3A5.418		VH_I51D	40,4	5,15E+0 5	6,36E- 04	1,23 E-09	15,8	14	48
3.2	3A5.419		VH_I51Q	51,6	6,26E+0	5,02E-	8,01	17,7	18	95

					5	04	E-10			
3.2	3A5.420		VH_I51K	53,3	7,42E+0 5	1,16E- 03	1,57 E-09	17,3	8	124
3.2	3A5.421		VH_I51H	54,1	7,46E+0 6	8,34E- 03	1,12 E-09	13,4	1	93
3.2	3A5.422		VH_I51W	49,7	3,18E+0 5	3,31E- 03	1,04 E-08	0,9	3	139
3.2	3A5.423		VH_Y52A	54,9	1,49E+0 7	1,08E- 02	7,23 E-10	11,8	1	304
3.2	3A5.424		VH_Y52S	57,3	6,79E+0 5	1,29E- 03	1,89 E-09	11,7	7	325
3.2	3A5.425		VH_Y52L	59,4	1,90E+0 6	8,83E- 03	4,66 E-09	10,1	1	209
3.2	3A5.426		VH_Y52D	51,7					NB	333
3.2	3A5.427		VH_Y52Q	55,5	1,86E+0 6	8,86E- 03	4,76 E-09	9,2	1	264
3.2	3A5.428		VH_Y52K	58,4					NB	348
3.2	3A5.429		VH_Y52H	61,5	5,62E+0 5	2,91E- 04	5,17 E-10	20,6	31	286
3.2	3A5.430		VH_Y52 W	48,6	6,79E+0 5	1,26E- 03	1,86 E-09	15,9	7	102
3.2	3A5.431		VH_Y53A	53	6,79E+0 5	5,21E- 04	7,67 E-10	17,9	17	249
3.2	3A5.432		VH_Y53S	55	6,94E+0 5	1,57E- 04	2,26 E-10	18,8	58	226
3.2	3A5.433		VH_Y53L	57,3	6,02E+0 5	4,43E- 04	7,36 E-10	19,1	20	102
3.2	3A5.434		VH_Y53D	50,8	4,80E+0 5	5,94E- 04	1,24 E-09	16,6	15	182
3.2	3A5.435		VH_Y53Q	53,4	6,27E+0 5	4,41E- 04	7,03 E-10	17,9	21	206
3.2	3A5.436		VH_Y53K	56,7	6,17E+0 5	9,61E- 04	1,56 E-09	18,1	9	232
3.2	3A5.437		VH_Y53H	57	6,71E+0 5	1,91E- 04	2,85 E-10	19,1	47	206
3.2	3A5.438		VH_Y53 W	49,2	6,91E+0 5	2,35E- 04	3,40 E-10	16,8	39	152
3.2	3A5.439		VH_S54A	53,1	6,98E+0 5	1,54E- 04	2,20 E-10	18,1	59	112
3.2	3A5.440		VH_S54L	53,4	9,17E+0 6	8,95E- 03	9,76 E-10	13,6	1	158
3.2	3A5.441		VH_S54Y	55	1,57E+0 6	2,17E- 03	1,38 E-09	16,5	4	92
3.2	3A5.442		VH_S54D	51,4	8,06E+0 5	2,02E- 03	2,50 E-09	14,4	4	200
3.2	3A5.443		VH_S54Q	54	6,04E+0 5	1,07E- 03	1,77 E-09	17,6	8	150
3.2	3A5.444		VH_S54K	55,6	2,65E+0 6	3,55E- 03	1,34 E-09	15,5	3	201
3.2	3A5.445		VH_S54H	57,5	7,10E+0 5	4,59E- 04	6,46 E-10	19,3	20	97
3.2	3A5.446		VH_S54W	46,7	7,24E+0 5	8,68E- 04	1,20 E-09	14,8	10	112
3.2	3A5.447		VH_G55A	45,7	6,76E+0 5	1,05E- 04	1,55 E-10	17,1	86	68

3.2	3A5.448		VH_G55S	48,4	7,30E+0 5	1,24E- 04	1,70 E-10	18	73	72
3.2	3A5.449		VH_G55L	47,7	6,14E+0 5	6,30E- 04	1,03 E-09	17,7	14	66
3.2	3A5.450		VH_G55Y	38,6	6,88E+0 5	7,06E- 04	1,03 E-09	14,2	13	49
4.1	3A5.040	1	Thể đại	82,7	1,00E+0 6	1,16E- 04	1,16 E-10	24,9		
4.1	3A5.040	2	Thể đại	82,7	1,02E+0 6	1,07E- 04	1,04 E-10	25,1		
4.1	3A5.040	3	Thể đại	85,2	1,03E+0 6	1,12E- 04	1,09 E-10	25,1		
4.1	3A5.040	4	Thể đại	85,1	1,01E+0 6	1,06E- 04	1,05 E-10	25,3		
4.1	3A5.040	5	Thể đại	83,5	9,91E+0 5	9,29E- 05	9,37 E-11	25,3		
4.1	3A5.040	Trung bình	Thể đại	83,84	1,01E+0 6	1,07E- 04	1,06 E-10	25,14	100	100
4.1	IgG4 isotýp			61,4	N/A	N/A	N/A	0	N/A	
4.1	3A5.040 (tinh chế)		Thể đại	84,2	1,06E+0 6	1,09E- 04	1,03 E-10	23,8	98	
4.1	3A5.133		VL_V33K	52,7	7,83E+0 5	1,34E- 04	1,71 E-10	15,9	80	15
4.1	3A5.222		VL_W91S	62,8	1,38E+0 6	2,85E- 03	2,06 E-09	12,5	4	14
4.1	3A5.391		VH_W35a S	68,4	6,35E+0 5	1,19E- 03	1,87 E-09	15,6	9	22
4.1	3A5.396		VH_W35a K	65,9	7,21E+0 5	2,08E- 03	2,88 E-09	9,4	5	26
4.1	3A5.401		VH_S35b D	53,1	5,96E+0 5	1,19E- 04	2,01 E-10	14,5	90	16
4.1	3A5.403		VH_S35b K	53,1	1,83E+0 5	1,23E- 02	6,68 E-08	2,8	1	12
4.1	3A5.275		VL_H95b A	69,7	5,47E+0 5	1,62E- 04	2,95 E-10	18	66	24
4.1	3A5.282		VL_H95b W	77,5	7,18E+0 5	1,07E- 04	1,49 E-10	21,1	100	152
4.1	3A5.283		VL_H95b P	63,4	5,90E+0 5	4,22E- 02	7,15 E-08	3,6	0	154
4.1	3A5.285		VL_V96S	74,4	9,02E+0 5	2,01E- 04	2,23 E-10	19,9	53	21
4.1	3A5.287		VL_V96Y	92,4	7,33E+0 6	1,50E- 03	2,05 E-10	17,6	7	62
4.1	3A5.288		VL_V96D	68,8	7,32E+0 5	1,30E- 03	1,78 E-09	16,8	8	9,5
4.1	3A5.289		VL_V96Q	77,1	1,62E+0 6	6,54E- 04	4,03 E-10	20,4	16	25
4.1	3A5.290		VL_V96K	64,6	8,08E+0 5	2,32E- 03	2,87 E-09	13,1	5	15
4.1	3A5.291		VL_V96H	5,2					NB	45
4.1	3A5.292		VL_V96W	66,4	3,83E+0 7	2,01E- 02	5,26 E-10	10,6	1	19
4.1	3A5.293		VL_V96P	81,5	8,54E+0	5,22E-	6,11	23,4	20	106

					5	04	E-10			
4.1	3A5.110		VL_K31A	74	7,01E+0 5	1,86E- 04	2,65 E-10	21,1	58	122
4.1	3A5.111		VL_K31S	79,2	7,10E+0 5	1,36E- 04	1,92 E-10	23,6	79	109
4.1	3A5.112		VL_K31L	79,9	6,30E+0 5	3,91E- 04	6,21 E-10	22,3	27	125
4.1	3A5.134		VL_V33H	5,8					NB	52
4.1	3A5.136		VL_Y34A	59,9	1,05E+0 6	3,45E- 04	3,28 E-10	17,2	31	170
4.1	3A5.206		VL_Q89D	71,6	5,68E+0 5	8,76E- 05	1,54 E-10	18,6	122	12
4.1	3A5.225		VL_W91D	114,2	6,31E+0 5	1,05E- 02	1,66 E-08	3,7	1	74
4.1	3A5.250		VL_S94Y	74,6	8,14E+0 5	3,48E- 04	4,27 E-10	20,3	31	147
4.1	3A5.252		VL_S94Q	63,4	8,25E+0 5	1,65E- 04	2,00 E-10	18	65	136
4.2	3A5.040	1	Thẻ đại	50,4	6,96E+0 5	1,03E- 04	1,48 E-10	16,2		
4.2	3A5.040	2	Thẻ đại	50,5	7,10E+0 5	1,06E- 04	1,49 E-10	16		
4.2	3A5.040	Trung bình	Thẻ đại	50,4	7,03E+0 5	1,05E- 04	1,49 E-10	16,1	100	100
4.2	IgG4 isotyp			52,5	N/A	N/A	N/A		N/A	
4.2	3A5.040 (tinh chế)		Thẻ đại	48,7	7,21E+0 5	6,63E- 05	9,20 E-11	16,5	150	
4.2	3A5.451		VH_G55D	33,1	4,54E+0 5	2,50E- 04	5,50 E-10	9,9	42	39
4.2	3A5.452		VH_G55Q	37,2	6,09E+0 5	1,94E- 04	3,18 E-10	11,7	54	42
4.2	3A5.453		VH_G55K	43,8	5,49E+0 5	2,07E- 04	3,76 E-10	12,4	50	51
4.2	3A5.454		VH_G55H	38,2	5,92E+0 5	1,81E- 04	3,05 E-10	11,7	58	41
4.2	3A5.455		VH_G55 W	31,2	6,17E+0 5	6,65E- 04	1,08 E-09	10	16	33
4.2	3A5.456		VH_S56A	49,7	6,44E+0 5	1,18E- 04	1,84 E-10	15,5	89	104
4.2	3A5.457		VH_S56L	51,1	5,49E+0 5	8,63E- 05	1,57 E-10	15,6	121	101
4.2	3A5.458		VH_S56Y	47,6	5,44E+0 5	1,92E- 04	3,53 E-10	14,2	54	85
4.2	3A5.459		VH_S56D	49	5,05E+0 5	4,57E- 04	9,06 E-10	15	23	84
4.2	3A5.460		VH_S56Q	50,2	5,90E+0 5	9,69E- 05	1,64 E-10	15,8	108	106
4.2	3A5.461		VH_S56K	52,9	6,11E+0 5	7,84E- 05	1,28 E-10	16,6	133	119
4.2	3A5.463		VH_S56W	47,7	4,72E+0 5	2,85E- 04	6,03 E-10	13,9	37	98
4.2	3A5.464		VH_T57A	50	7,50E+0 5	1,26E- 04	1,67 E-10	16,1	83	104

4.2	3A5.465		VH_T57S	48,5	7,29E+0 5	1,26E- 04	1,73 E-10	15,6	83	69
4.2	3A5.467		VH_T57Y	44	7,66E+0 5	9,50E- 05	1,24 E-10	13,8	110	49
4.2	3A5.468		VH_T57D	42,5	7,02E+0 5	9,89E- 05	1,41 E-10	14	106	46
4.2	3A5.469		VH_T57Q	45,1	7,24E+0 5	1,07E- 04	1,48 E-10	14,2	98	58
4.2	3A5.470		VH_T57K	46,5	7,28E+0 5	1,21E- 04	1,66 E-10	14,6	86	61
4.2	3A5.471		VH_T57H	43,8	7,34E+0 5	1,09E- 04	1,49 E-10	13,9	96	50
4.2	3A5.472		VH_T57W	39,2	7,57E+0 5	1,34E- 04	1,77 E-10	13,3	78	40
4.2	3A5.473		VH_Y58A	48,1	1,56E+0 6	2,86E- 03	1,83 E-09	13	4	95
4.2	3A5.474		VH_Y58S	50,7	2,76E+0 6	3,84E- 03	1,39 E-09	13,7	3	101
4.2	3A5.475		VH_Y58L	48,6	5,58E+0 6	5,88E- 03	1,05 E-09	8,3	2	70
4.2	3A5.476		VH_Y58D	42,4	1,89E+0 7	1,68E- 02	8,88 E-10	7,3	1	47
4.2	3A5.477		VH_Y58Q	46,6	6,62E+0 5	1,33E- 03	2,02 E-09	13,9	8	75
4.2	3A5.478		VH_Y58K	49,2	5,75E+0 5	1,31E- 03	2,28 E-09	14,6	8	102
4.2	3A5.479		VH_Y58H	50,6	6,68E+0 5	5,75E- 04	8,62 E-10	15,8	18	91
4.2	3A5.480		VH_Y58 W	48,1	6,58E+0 5	5,53E- 04	8,41 E-10	14,7	19	79
4.2	3A5.481		VH_A93S	45,3	7,18E+0 5	9,31E- 05	1,30 E-10	13,9	112	58
4.2	3A5.482		VH_A93L	13	2,55E+0 5	2,02E- 04	7,90 E-10	5,2	52	17
4.2	3A5.484		VH_A93D	0,5					NE	NE
4.2	3A5.485		VH_A93Q	40,4	6,48E+0 5	1,00E- 04	1,54 E-10	12,7	105	44
4.2	3A5.486		VH_A93K	17					NE	NE
4.2	3A5.487		VH_A93H	28,8					NE	NE
4.2	3A5.489		VH_A93P	6,5					NE	NE
4.2	3A5.491		VH_S94L	37,4	5,33E+0 5	8,11E- 04	1,52 E-09	12,5	13	40
4.2	3A5.492		VH_S94Y	30,3	3,27E+0 5	1,10E- 03	3,37 E-09	9,7	10	30
4.2	3A5.493		VH_S94D	4,6					NE	NE
4.2	3A5.494		VH_S94Q	42	6,74E+0 5	6,37E- 04	9,45 E-10	13,6	16	49
4.2	3A5.496		VH_S94H	47,1	2,19E+0 6	4,62E- 03	2,11 E-09	6,5	2	72
4.2	3A5.501		VH_L95Y	49	4,17E+0 6	5,88E- 03	1,41 E-09	12,4	2	96
4.2	3A5.502		VH_L95D	21,2					NB	22
4.2	3A5.506		VH_L95W	46,4	6,20E+0 6	7,36E- 03	1,19 E-09	8,4	1	68

4.2	3A5.511		VH_G96Y	45,5					NB	59
4.2	3A5.519		VH_N97S	48	5,61E+0 5	2,27E- 04	4,04 E-10	14,9	46	80
4.2	3A5.552		VH_D101 K	47,1	6,10E+0 5	3,63E- 04	5,95 E-10	14,6	29	67
4.2	3A5.358		VH_G32L	48,4	2,01E+0 6	3,83E- 03	1,91 E-09	12,3	3	75
4.2	3A5.381		VH_Y34 W	42,4	7,09E+0 5	2,18E- 04	3,07 E-10	14	48	47
4.2	3A5.398		VH_S35b A	47	6,82E+0 5	1,02E- 04	1,50 E-10	14,7	102	88
4.2	3A5.488		VH_A93 W	14,2					NB	17
4.2	3A5.490		VH_S94A	49,6	6,78E+0 5	8,70E- 05	1,28 E-10	15,1	120	104
4.2	3A5.499		VH_L95A	43,4	3,09E+0 6	7,48E- 03	2,42 E-09	10,4	1	51
4.2	3A5.508		VH_G96A	47,1	5,77E+0 5	1,25E- 04	2,17 E-10	14,8	84	75
4.2	3A5.522		VH_N97D	49	1,00E+0 6	1,92E- 04	1,91 E-10	15,5	54	91
4.2	3A5.554		VH_D101 W	32,7	1,38E+0 5	6,18E- 04	4,47 E-09	8,3	17	33
4.2	3A5.144		VL_D50A	47,1	5,29E+0 5	1,67E- 04	3,15 E-10	14,5	63	77
4.2	3A5.145		VL_D50S	48,2	5,74E+0 5	1,05E- 04	1,83 E-10	15,1	100	90
4.2	3A5.146		VL_D50L	48	5,92E+0 5	2,59E- 04	4,38 E-10	15	40	86
4.2	3A5.147		VL_D50Y	48	5,36E+0 5	1,95E- 04	3,63 E-10	15	54	78
4.2	3A5.148		VL_D50Q	47	5,99E+0 5	1,93E- 04	3,22 E-10	15	54	70
4.2	3A5.149		VL_D50K	45,8	6,00E+0 5	1,61E- 04	2,68 E-10	13,2	65	74
4.2	3A5.150		VL_D50H	48,2	4,07E+0 5	1,68E- 04	4,14 E-10	14,3	62	95
4.2	3A5.151		VL_D50W	48	5,36E+0 5	2,35E- 04	4,38 E-10	15	44	74
4.2	3A5.152		VL_D51A	47	6,34E+0 5	1,34E- 04	2,11 E-10	14,6	78	88
4.2	3A5.153		VL_D51S	46,1	8,53E+0 5	1,60E- 04	1,87 E-10	14,1	65	72
4.2	3A5.154		VL_D51L	47,8	6,22E+0 5	1,63E- 04	2,63 E-10	14,3	64	83
4.2	3A5.155		VL_D51Y	48,1	6,14E+0 5	1,78E- 04	2,90 E-10	13,7	59	75
4.2	3A5.156		VL_D51Q	47,8	6,48E+0 5	1,15E- 04	1,77 E-10	15	91	85
4.2	3A5.157		VL_D51K	45,2	5,85E+0 5	1,20E- 04	2,05 E-10	13,2	87	68
4.2	3A5.158		VL_D51H	48,3	6,15E+0 5	1,82E- 04	2,95 E-10	14,7	57	86
4.2	3A5.159		VL_D51W	45,7	4,93E+0 5	1,96E- 04	3,98 E-10	14,1	53	57

4.2	3A5.160		VL_S52A	47,7	6,61E+0 5	1,11E- 04	1,68 E-10	15,2	94	80
4.2	3A5.161		VL_S52L	47,8	6,87E+0 5	5,74E- 05	8,36 E-11	15	182	106
4.2	3A5.162		VL_S52Y	49	7,26E+0 5	9,91E- 05	1,36 E-10	15,8	105	114
5.1	3A5.040	1	Thẻ đại	49,9	6,56E+0 5	1,22E- 04	1,86 E-10	14,5		
5.1	3A5.040	2	Thẻ đại	48,5	6,43E+0 5	1,12E- 04	1,75 E-10	14,4		
5.1	3A5.040	3	Thẻ đại	48,1	6,67E+0 5	1,25E- 04	1,87 E-10	13,7		
5.1	3A5.040	4	Thẻ đại	50,4	6,63E+0 5	1,17E- 04	1,77 E-10	14,4		
5.1	3A5.040	Trung bình	Thẻ đại	49,2	6,57E+0 5	1,19E- 04	1,81 E-10	14,3	100	100
5.1	IgG4 isotýp			51,2	N/A	N/A	N/A	0,1	N/A	
5.1	3A5.040 (tinh chế)		Thẻ đại	48,9	7,07E+0 5	1,08E- 04	1,53 E-10	15,6	110	
5.1	3A5.337		VH_I29H	48,1	4,79E+0 5	1,12E- 03	2,34 E-09	13,7	11	24
5.1	3A5.339		VH_S30A	50,7	6,79E+0 5	1,12E- 04	1,65 E-10	16,3	106	6
5.1	3A5.346		VH_S30W	53,4	6,42E+0 5	1,32E- 04	2,06 E-10	16,7	90	69
5.1	3A5.058		VL_G25S	47,6	6,93E+0 5	1,08E- 04	1,56 E-10	15,7	110	43
5.1	3A5.090		VL_I28K	49,1	5,73E+0 5	1,04E- 04	1,81 E-10	16,2	114	51
5.1	3A5.092		VL_I28W	47	6,13E+0 5	1,30E- 04	2,12 E-10	15,5	92	35
5.1	3A5.212		VL_V90S	46,1	5,71E+0 5	3,11E- 04	5,45 E-10	14,6	38	4,8
5.1	3A5.251		VL_S94D	52,9	2,77E+0 5	4,98E- 04	1,79 E-09	15,5	24	7
5.1	3A5.255		VL_S94W	48,5	5,54E+0 5	2,86E- 04	5,16 E-10	14,7	42	19
5.1	3A5.299		VL_V97Q	48,5	5,86E+0 5	9,90E- 05	1,69 E-10	15,5	120	71
5.1	3A5.462		VH_S56H	50	6,35E+0 5	1,16E- 04	1,83 E-10	15,9	103	41
5.1	3A5.466		VH_T57L	44,9	6,39E+0 5	1,02E- 04	1,59 E-10	14,2	117	14
5.1	3A5.483		VH_A93Y	38,2					NB	8
5.1	3A5.503		VH_L95Q	48,5	4,04E+0 5	6,18E- 04	1,53 E-09	14,4	19	18
5.1	3A5.163		VL_S52D	49,3	6,65E+0 5	1,01E- 04	1,52 E-10	16,4	118	177
5.1	3A5.164		VL_S52Q	49,6	6,57E+0 5	1,17E- 04	1,78 E-10	15,8	102	9,8
5.1	3A5.166		VL_S52H	51,6	6,71E+0 5	1,11E- 04	1,66 E-10	16,9	107	167
5.1	3A5.167		VL_S52W	52,3	7,19E+0	1,11E-	1,55	17,2	107	166

					5	04	E-10			
5.1	3A5.169		VL_D53S	50,6	6,38E+0 5	6,35E- 05	9,97 E-11	16,5	187	151
5.1	3A5.170		VL_D53L	48,8	6,87E+0 5	9,50E- 05	1,38 E-10	15,8	125	143
5.1	3A5.171		VL_D53Y	51	6,79E+0 5	1,09E- 04	1,60 E-10	16,1	109	208
5.1	3A5.173		VL_D53K	52,6	6,35E+0 5	1,09E- 04	1,71 E-10	16,7	109	175
5.1	3A5.175		VL_D53W	50	5,88E+0 5	9,74E- 05	1,66 E-10	15,7	122	178
5.1	3A5.176		VL_R54A	50,4	6,51E+0 5	9,75E- 05	1,50 E-10	16,8	122	138
5.1	3A5.177		VL_R54S	50,1	6,45E+0 5	1,11E- 04	1,72 E-10	16,8	107	131
5.1	3A5.178		VL_R54L	51,5	6,60E+0 5	1,01E- 04	1,53 E-10	17	118	135
5.1	3A5.179		VL_R54Y	49,2	6,66E+0 5	1,24E- 04	1,86 E-10	16,4	96	138
5.1	3A5.180		VL_R54D	49,5	6,79E+0 5	9,89E- 05	1,46 E-10	16,6	120	128
5.1	3A5.181		VL_R54Q	51,3	6,58E+0 5	9,55E- 05	1,45 E-10	17	125	148
5.1	3A5.182		VL_R54K	51,5	6,50E+0 5	1,17E- 04	1,79 E-10	17	102	165
5.1	3A5.183		VL_R54H	49,1	6,47E+0 5	8,44E- 05	1,30 E-10	16,3	141	137
5.1	3A5.184		VL_R54W	50	6,14E+0 5	1,22E- 04	1,99 E-10	15,8	98	7,5
5.1	3A5.185		VL_P55A	51,9	6,87E+0 5	1,34E- 04	1,95 E-10	16,5	89	8,9
5.1	3A5.187		VL_P55L	49,6	7,00E+0 5	9,58E- 05	1,37 E-10	16,3	124	153
5.1	3A5.188		VL_P55Y	49,2	6,61E+0 5	1,19E- 04	1,80 E-10	16,4	100	127
5.1	3A5.189		VL_P55D	51,1	6,48E+0 5	9,21E- 05	1,42 E-10	16,7	129	155
5.1	3A5.190		VL_P55Q	48,8	6,55E+0 5	1,08E- 04	1,64 E-10	16,4	110	151
5.1	3A5.191		VL_P55K	49,3	6,38E+0 5	1,05E- 04	1,64 E-10	16,3	113	137
5.1	3A5.192		VL_P55H	51,5	6,51E+0 5	1,16E- 04	1,78 E-10	16,7	103	176
5.1	3A5.193		VL_P55W	51,5	6,41E+0 5	8,80E- 05	1,37 E-10	16,8	135	160
5.1	3A5.194		VL_S56A	49,8	6,41E+0 5	1,06E- 04	1,65 E-10	16,1	112	143
5.1	3A5.195		VL_S56L	49,6	6,85E+0 5	1,06E- 04	1,54 E-10	16,3	112	131
5.1	3A5.196		VL_S56Y	50,2	6,89E+0 5	1,14E- 04	1,66 E-10	16,5	104	123
5.1	3A5.197		VL_S56D	50,1	6,87E+0 5	1,19E- 04	1,73 E-10	16,5	100	153
5.1	3A5.198		VL_S56Q	49,6	6,86E+0 5	8,85E- 05	1,29 E-10	16,4	134	131

5.1	3A5.200		VL_S56H	49,3	6,83E+0 5	1,15E- 04	1,68 E-10	16,3	103	138
5.1	3A5.207		VL_Q89K	49,9	6,84E+0 5	1,27E- 04	1,86 E-10	16,4	94	136
5.1	3A5.209		VL_Q89W	48,6	5,57E+0 5	1,27E- 04	2,28 E-10	15,7	94	72
5.1	3A5.278		VL_H95b Y	49,9	7,65E+0 5	7,90E- 05	1,03 E-10	16,3	151	139
5.1	3A5.279		VL_H95b D	49,6	7,01E+0 5	7,84E- 05	1,12 E-10	16,5	152	210
5.1	3A5.280		VL_H95b Q	50,3	7,47E+0 5	1,51E- 04	2,02 E-10	16,6	79	133
5.1	3A5.284		VL_V96A	48,2	7,24E+0 5	1,88E- 04	2,60 E-10	15,9	63	65
5.1	3A5.286		VL_V96L	48,4	6,50E+0 5	1,94E- 04	2,98 E-10	15,9	61	79
5.1	3A5.294		VL_V97A	48,6	6,27E+0 5	7,68E- 05	1,23 E-10	16	155	133
5.1	3A5.295		VL_V97S	48,6	6,12E+0 5	1,07E- 04	1,74 E-10	15,9	111	110
5.1	3A5.296		VL_V97L	48	6,71E+0 5	9,60E- 05	1,43 E-10	15,9	124	95
5.1	3A5.297		VL_V97Y	48,4	6,72E+0 5	1,07E- 04	1,60 E-10	16,2	111	90
5.1	3A5.298		VL_V97D	47,7	5,94E+0 5	1,30E- 04	2,18 E-10	15,8	92	96
5.1	3A5.300		VL_V97K	50,1	5,88E+0 5	1,18E- 04	2,01 E-10	15,8	101	4,7
5.1	3A5.301		VL_V97H	49,4	6,34E+0 5	8,79E- 05	1,39 E-10	16,1	135	168
5.1	3A5.063		VL_G25K	49	6,90E+0 5	7,21E- 05	1,05 E-10	16,2	165	90
5.1	3A5.067		VL_N26S	49	6,52E+0 5	1,10E- 04	1,69 E-10	16	108	162
5.1	3A5.083		VL_N27W	49,6	6,03E+0 5	1,29E- 04	2,14 E-10	16,4	92	148
5.1	3A5.091		VL_I28H	47,7	5,71E+0 5	1,30E- 04	2,27 E-10	15,7	92	75
5.1	3A5.098		VL_G29Q	49,7	6,53E+0 5	1,05E- 04	1,61 E-10	16,2	113	139
5.1	3A5.108		VL_S30H	49,4	6,95E+0 5	1,02E- 04	1,46 E-10	16,2	117	145
5.1	3A5.109		VL_S30W	48	6,77E+0 5	1,35E- 04	2,00 E-10	15,5	88	112
5.1	3A5.119		VL_N32S	48,6	8,35E+0 5	1,08E- 04	1,29 E-10	16,3	110	98
5.1	3A5.120		VL_N32L	49,2	8,72E+0 5	1,03E- 04	1,18 E-10	16,4	116	119
5.1	3A5.129		VL_V33L	48,8	5,80E+0 5	1,42E- 04	2,45 E-10	15,8	84	99
5.1	3A5.277		VL_H95b L	50,4	6,79E+0 5	1,40E- 04	2,06 E-10	16,6	85	180
5.1	3A5.302		VL_V97W	47,7	7,18E+0 5	7,59E- 05	1,06 E-10	15,9	157	73
5.1	3A5.303		VL_V97P	48,7	6,99E+0	1,21E-	1,73	16,2	98	21

					5	04	E-10		
--	--	--	--	--	---	----	------	--	--

Dữ liệu nồng độ và động học được tính toán của mỗi kháng thể được thử nghiệm trong dịch nổi được thể hiện trong Bảng này. Các biến thể kháng thể có kd (tốc độ phân ly thấp hơn) thấp hơn kháng thể 3A5.040 gốc có trị số “kd 3A5.040 (%)” >100% và các kháng thể có trị số kd (tốc độ phân ly nhanh hơn) cao hơn <100%. Các biến thể kháng thể có nồng độ cao hơn kháng thể 3A5.040 gốc có trị số “nồng độ 3A5.040 (%)” >100% và các kháng thể có nồng độ thấp hơn, trị số <100%. N/A = không thể áp dụng. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện.

Bảng 4

Xác định động học gắn kết interleukin-5 của kháng thể biến thể 3A5.040 được tính chế bằng phương pháp Biacore

Lần chạy	Kháng thể	Số lượng tái bản	Gốc thay thế axit amin	Mức độ phong bế	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (M)	Rmax (RU)	kd 3A5.040 (%)
6	3A5.040 (mề 6)	1	Thế đại	48,6	1,44E+06	2,32E-04	1,61E-10	16	
6	3A5.040 (mề 6)	2	Thế đại	49,4	1,44E+06	2,14E-04	1,48E-10	15,7	
6	3A5.040 (mề 6)	3	Thế đại	49,2	1,36E+06	2,61E-04	1,93E-10	16	
6	3A5.040 (mề 6)	4	Thế đại	49,2	1,36E+06	2,46E-04	1,80E-10	16	
6	3A5.040 (mề 6)	5	Thế đại	49,3	1,47E+06	2,52E-04	1,71E-10	16,1	
6	3A5.040 (mề 6)	6	Thế đại	49,2	1,45E+06	2,13E-04	1,47E-10	16	
6	3A5.040 (mề 6)	7	Thế đại	49,2	1,41E+06	2,29E-04	1,63E-10	16,1	
6	3A5.040 (mề 6)	8	Thế đại	50,9	1,40E+06	2,45E-04	1,75E-10	16,8	
6	3A5.040 (mề 6)	Trung bình	Thế đại	49,3	1,42E+06	2,37E-04	1,67E-10	16,1	100
6	IgG4 isotýp	1		48,8	N/A	N/A	N/A	0	
6	IgG4 isotýp	2		48,9	N/A	N/A	N/A	0	
6	IgG4 isotýp	3		48,8	N/A	N/A	N/A	0	
6	IgG4 isotýp	Trung bình		49,8	N/A	N/A	N/A	0	N/A
6	3A5.040 (tinh chế)	1	Thế đại	49,6	1,43E+06	2,39E-04	1,68E-10	16,1	
6	3A5.040 (tinh chế)	2	Thế đại	49,8	1,48E+06	2,85E-04	1,93E-10	16,2	
6	3A5.040 (tinh chế)	3	Thế đại	49,7	1,45E+06	2,32E-04	1,60E-10	16,1	
6	3A5.040 (tinh chế)	Trung	Thế đại	49,7	1,45E+	2,52E-	1,74	16,1	94

Lần chạy	Kháng thể	Số lượng tái bản	Gốc thay thế axit amin	Mức độ phong bế	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (M)	R _{max} (RU)	kd 3A5.0 40 (%)
	chế)	bình			06	04	E-10		
6	3A5.237	1	VL_D92 W	47,9	1,57E+ 06	2,67E- 04	1,70E -10	15,5	
6	3A5.237	2	VL_D92 W	48,7	1,55E+ 06	2,58E- 04	1,66E -10	15,6	
6	3A5.237	3	VL_D92 W	48,5	1,52E+ 06	2,12E- 04	1,40E -10	15,7	
6	3A5.237	Trung bình	VL_D92 W	48,3	1,55E+ 06	2,46E- 04	1,59 E-10	15,6	96
6	3A5.161	1	VL_S52 L	49,4	1,47E+ 06	2,62E- 04	1,78E -10	16,2	
6	3A5.161	2	VL_S52 L	49,9	1,43E+ 06	2,41E- 04	1,69E -10	16,2	
6	3A5.161	3	VL_S52 L	49,9	1,40E+ 06	2,19E- 04	1,57E -10	16,4	
6	3A5.161	Trung bình	VL_S52 L	49,7	1,43E+ 06	2,41E- 04	1,68 E-10	16,2	99
6	3A5.169	1	VL_D53 S	48,9	1,23E+ 06	2,43E- 04	1,98E -10	15,6	
6	3A5.169	2	VL_D53 S	49,5	1,26E+ 06	2,44E- 04	1,93E -10	15,9	
6	3A5.169	3	VL_D53 S	49,7	1,23E+ 06	2,46E- 04	1,99E -10	16,1	
6	3A5.169	Trung bình	VL_D53 S	49,3	1,24E+ 06	2,44E- 04	1,97 E-10	15,8	97
6	3A5.183	1	VL_R54 H	47,9	1,44E+ 06	2,32E- 04	1,61E -10	15,6	
6	3A5.183	2	VL_R54 H	48,2	1,44E+ 06	2,50E- 04	1,74E -10	15,8	
6	3A5.183	3	VL_R54 H	48,4	1,39E+ 06	2,04E- 04	1,47E -10	15,8	
6	3A5.183	Trung bình	VL_R54 H	48,1	1,42E+ 06	2,29E- 04	1,61 E-10	15,7	104
6	3A5.193	1	VL_P55 W	48,5	1,32E+ 06	2,32E- 04	1,76E -10	15,7	
6	3A5.193	2	VL_P55 W	48,3	1,34E+ 06	2,51E- 04	1,88E -10	15,3	
6	3A5.193	3	VL_P55 W	48,7	1,29E+ 06	2,57E- 04	1,99E -10	15,6	
6	3A5.193	Trung bình	VL_P55 W	48,5	1,32E+ 06	2,47E- 04	1,88 E-10	15,5	96
6	3A5.198	1	VL_S56 Q	49,1	1,42E+ 06	2,43E- 04	1,71E -10	16	
6	3A5.198	2	VL_S56 Q	49	1,49E+ 06	2,90E- 04	1,95E -10	15,7	
6	3A5.198	3	VL_S56 Q	49,3	1,42E+ 06	2,38E- 04	1,68E -10	15,9	
6	3A5.198	Trung bình	VL_S56 Q	49,1	1,44E+ 06	2,57E- 04	1,78 E-10	15,8	92
6	3A5.278	1	VL_H95 bY	48,3	1,55E+ 06	2,53E- 04	1,63E -10	15,9	

Lần chạy	Kháng thể	Số lượng tái bản	Gốc thay thế axit amin	Mức độ phong bế	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (M)	Rmax (RU)	kd 3A5.0 40 (%)
6	3A5.278	2	VL_H95 bY	48,2	1,62E+06	2,43E-04	1,49E-10	15,7	
6	3A5.278	3	VL_H95 bY	48,5	1,57E+06	2,14E-04	1,36E-10	15,8	
6	3A5.278	Trung bình	VL_H95 bY	48,3	1,58E+06	2,37E-04	1,49E-10	15,8	100
6	3A5.279	1	VL_H95 bD	50	1,58E+06	2,50E-04	1,58E-10	16,3	
6	3A5.279	2	VL_H95 bD	49,7	1,61E+06	2,42E-04	1,50E-10	16,1	
6	3A5.279	3	VL_H95 bD	50	1,61E+06	2,43E-04	1,51E-10	16,4	
6	3A5.279	Trung bình	VL_H95 bD	49,9	1,60E+06	2,45E-04	1,53E-10	16,2	97
6	3A5.294	1	VL_V97 A	49,1	1,31E+06	2,54E-04	1,94E-10	15,9	
6	3A5.294	2	VL_V97 A	48,6	1,31E+06	2,13E-04	1,62E-10	15,7	
6	3A5.294	3	VL_V97 A	48,6	1,37E+06	2,15E-04	1,57E-10	15,6	
6	3A5.294	Trung bình	VL_V97 A	48,7	1,33E+06	2,27E-04	1,71E-10	15,7	104
6	3A5.301	1	VL_V97 H	48,4	1,51E+06	2,76E-04	1,83E-10	15,8	
6	3A5.301	2	VL_V97 H	48,1	1,58E+06	1,06E-04	6,71E-11	15,6	
6	3A5.301	3	VL_V97 H	47,8	1,60E+06	2,45E-04	1,53E-10	15,4	
6	3A5.301	Trung bình	VL_V97 H	48,1	1,56E+06	2,09E-04	1,34E-10	15,6	114
6	3A5.063	1	VL_G25 K	48	1,37E+06	2,61E-04	1,90E-10	15,7	
6	3A5.063	2	VL_G25 K	48,1	1,36E+06	2,70E-04	1,99E-10	15,5	
6	3A5.063	3	VL_G25 K	47,8	1,42E+06	2,50E-04	1,76E-10	15,3	
6	3A5.063	Trung bình	VL_G25 K	47,9	1,38E+06	2,60E-04	1,88E-10	15,5	91
6	3A5.302	1	VL_V97 W	48,9	1,65E+06	2,35E-04	1,42E-10	16	
6	3A5.302	2	VL_V97 W	48,9	1,69E+06	2,35E-04	1,39E-10	15,8	
6	3A5.302	3	VL_V97 W	48,5	1,66E+06	2,40E-04	1,45E-10	15,7	
6	3A5.302	Trung bình	VL_V97 W	48,7	1,67E+06	2,37E-04	1,42E-10	15,8	100
6	3A5.202	1	VL_Q89 A	48,9	1,09E+06	2,49E-04	2,29E-10	15,8	
6	3A5.202	2	VL_Q89 A	48,7	1,07E+06	1,89E-04	1,77E-10	15,6	
6	3A5.202	3	VL_Q89	48,8	1,09E+	2,44E-	2,25E	15,7	

Lần chạy	Kháng thể	Số lượng tái bản	Gốc thay thế axit amin	Mức độ phong bế	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (M)	Rmax (RU)	kd 3A5.0 40 (%)
			A		06	04	-10		
6	3A5.202	Trung bình	VL_Q89_A	48,8	1,08E+06	2,27E-04	2,10E-10	15,7	104
6	3A5.203	1	VL_Q89_S	49	1,28E+06	2,82E-04	2,20E-10	15,9	
6	3A5.203	2	VL_Q89_S	48,6	1,28E+06	2,26E-04	1,76E-10	15,6	
6	3A5.203	3	VL_Q89_S	48,9	1,27E+06	2,36E-04	1,86E-10	15,7	
6	3A5.203	Trung bình	VL_Q89_S	48,8	1,28E+06	2,48E-04	1,94E-10	15,7	96
6	3A5.204	1	VL_Q89_L	49,9	5,01E+05	2,20E-04	4,38E-10	14,4	
6	3A5.204	2	VL_Q89_L	49,9	5,02E+05	1,88E-04	3,74E-10	14,2	
6	3A5.204	3	VL_Q89_L	49,9	4,95E+05	2,11E-04	4,26E-10	14,3	
6	3A5.204	Trung bình	VL_Q89_L	49,9	4,99E+05	2,06E-04	4,13E-10	14,3	115
6	3A5.205	1	VL_Q89_Y	48,4	9,87E+05	2,42E-04	2,45E-10	15,5	
6	3A5.205	2	VL_Q89_Y	48,6	1,04E+06	2,37E-04	2,28E-10	15,6	
6	3A5.205	3	VL_Q89_Y	48,5	1,05E+06	2,60E-04	2,47E-10	15,6	
6	3A5.205	Trung bình	VL_Q89_Y	48,5	1,03E+06	2,46E-04	2,40E-10	15,5	96
6	3A5.208	1	VL_Q89_H	51	9,41E+05	2,53E-04	2,68E-10	16	
6	3A5.208	2	VL_Q89_H	51,1	9,45E+05	2,52E-04	2,66E-10	16,1	
6	3A5.208	3	VL_Q89_H	51	9,54E+05	2,88E-04	3,02E-10	16	
6	3A5.208	Trung bình	VL_Q89_H	51	9,47E+05	2,64E-04	2,79E-10	16	90
6	3A5.550	1	VH_D10_1Y	48,3	1,16E+06	4,40E-04	3,81E-10	15,5	
6	3A5.550	2	VH_D10_1Y	48,5	1,17E+06	4,54E-04	3,87E-10	15,7	
6	3A5.550	3	VH_D10_1Y	48,3	1,19E+06	4,86E-04	4,10E-10	15,5	
6	3A5.550	Trung bình	VH_D10_1Y	48,3	1,17E+06	4,60E-04	3,93E-10	15,5	51
6	3A5.512	1	VH_G96_D	50,4	1,70E+07	8,63E-03	5,07E-10	13,7	
6	3A5.512	2	VH_G96_D	50,7	1,88E+07	9,87E-03	5,26E-10	13,8	
6	3A5.512	3	VH_G96_D	50,5	1,28E+06	1,52E-03	1,19E-09	12,5	
6	3A5.512	Trung bình	VH_G96_D	50,5	1,24E+07	6,67E-03	7,41E-10	13,3	3,5

Lần chạy	Kháng thể	Số lượng tái bản	Gốc thay thế axit amin	Mức độ phong bế	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (M)	Rmax (RU)	kd 3A5.0 40 (%)
6	3A5.124	1	VL_N32_K	50,9	9,94E+05	2,46E-04	2,47E-10	16,3	
6	3A5.124	2	VL_N32_K	51,2	1,05E+06	2,62E-04	2,49E-10	16,5	
6	3A5.124	3	VL_N32_K	50,7	1,02E+06	2,28E-04	2,24E-10	16,3	
6	3A5.124	Trung bình	VL_N32_K	50,9	1,02E+06	2,45E-04	2,40E-10	16,3	97
7	3A5.040 (mê 7)	1	Thể đại	51,2	1,37E+06	2,30E-04	1,68E-10	16,4	
7	3A5.040 (mê 7)	2	Thể đại	51,6	1,43E+06	2,15E-04	1,50E-10	16,6	
7	3A5.040 (mê 7)	3	Thể đại	51,6	1,42E+06	2,84E-04	2,00E-10	16,6	
7	3A5.040 (mê 7)	Trung bình	Thể đại	51,4	1,41E+06	2,43E-04	1,73E-10	16,5	100
7	IgG4 isotýp	1		48,8	N/A	N/A	N/A	0	
7	IgG4 isotýp	2		48,9	N/A	N/A	N/A	0	
7	IgG4 isotýp	3		48,8	N/A	N/A	N/A	0	
7	IgG4 isotýp	Trung bình		49,8	N/A	N/A	N/A	0	N/A
7	3A5.040 (tinh chế)	1	Thể đại	49,6	1,43E+06	2,39E-04	1,68E-10	16,1	
7	3A5.040 (tinh chế)	2	Thể đại	49,8	1,48E+06	2,85E-04	1,93E-10	16,2	
7	3A5.040 (tinh chế)	3	Thể đại	49,7	1,45E+06	2,32E-04	1,60E-10	16,1	
7	3A5.040 (tinh chế)	Trung bình	Thể đại	49,7	1,45E+06	2,52E-04	1,74E-10	16,1	94
7	3A5.068	1	VL_N26_L	52,3	1,29E+06	2,68E-04	2,07E-10	16,8	
7	3A5.068	2	VL_N26_L	53	1,39E+06	2,08E-04	1,50E-10	17,1	
7	3A5.068	3	VL_N26_L	53,1	1,43E+06	2,69E-04	1,88E-10	17,2	
7	3A5.068	Trung bình	VL_N26_L	52,8	1,37E+06	2,48E-04	1,82E-10	17	98
7	3A5.079	1	VL_N27_D	49,3	1,22E+06	2,29E-04	1,88E-10	16,1	
7	3A5.079	2	VL_N27_D	50	1,29E+06	2,39E-04	1,85E-10	16,4	
7	3A5.079	3	VL_N27_D	49,9	1,25E+06	2,63E-04	2,09E-10	16,2	
7	3A5.079	Trung bình	VL_N27_D	49,7	1,25E+06	2,44E-04	1,94E-10	16,2	100

Dữ liệu động học được tính của của mỗi kháng thể tinh chế được thử nghiệm. Các biến thể kháng thể có kd (tốc độ phân ly thấp hơn) thấp hơn kháng thể 3A5.040 gốc có trị số “kd 3A5.040 (%)” >100% và các kháng thể có trị số kd (tốc độ phân ly nhanh hơn) cao hơn <100%. Các lần chạy 6 và 7 được chuyển riêng nhưng chạy trên cùng bề mặt biacore, do đó sử dụng cùng isotóp và các kháng thể đối chứng 3A5.040 (tinh chế). N/A: không thể áp dụng.

Bảng 5

Hiệu suất biểu hiện protein tinh chế của biến thể kháng thể 3A5.040 được chọn

Lần chạy	Kháng thể	Gốc thay thế axit amin	Hiệu suất tinh chế của kháng thể 3A5.040 gốc (%)
6	3A5.040	Trình tự gốc	100
6	3A5.237	VL_D92W	89
6	3A5.161	VL_S52L	160
6	3A5.169	VL_D53S	173
6	3A5.183	VL_R54H	172
6	3A5.193	VL_P55W	187
6	3A5.198	VL_S56Q	205
6	3A5.278	VL_H95bY	210
6	3A5.279	VL_H95bD	143
6	3A5.294	VL_V97A	140
6	3A5.301	VL_V97H	151
6	3A5.063	VL_G25K	110
6	3A5.302	VL_V97W	156
6	3A5.202	VL_Q89A	64
6	3A5.203	VL_Q89S	129
6	3A5.204	VL_Q89L	61
6	3A5.205	VL_Q89Y	41
6	3A5.208	VL_Q89H	54
6	3A5.550	VH_D101Y	88
6	3A5.512	VH_G96D	72
6	3A5.124	VL_N32K	128
7	3A5.040	Trình tự gốc	100
7	3A5.068	VL_N26L	96
7	3A5.079	VL_N27D	99

Bảng 6

	VH CDR1																							
	26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		35A		35B	
sc	G		G		S		I		S		N		G		G		Y		Y		W		S	
A	0,5	1,3	1	0,8	0,6	0,9	0,3	0,6	0,1	1,1	1,2	0,1	1,8	0,3	1,2	1,3	1,6	0,7	2,9	0	0,4	0,1	0,9	1
S	0,6	0,9	1	1			0,3	0,5			1,1	0,2	1,5	0,1	1,2	0	1,6	0,7	1,3	0	0,2	0,1		
L	0,2	1,1	1,2	0,8	0,7	1,1	0,8	0,9	1,5	0,7	0,7	0,2	0,8	0	0,8	0,4	1,6	0,6	1,9	0,1	1	0,1	0,4	0,3
Y	0,6	1,1	0,8	0,1	0,5	1,2	0,2	0,1	1	0,7	0,6	0,1	0,9	0	1,1	0					1	0,5	0,9	0
D	0,6	1,2	0,7	0,9	0,7	1,1	0,2	0	1	0,8	0,8	0,5	1,1	0	2,8	0	1	0,2	0,9	0	NE	NE	0,2	0,9
Q	0,9	1,1	0,8	0,7	0,8	1	0,4	0,3	1,2	1,1	1,6	0,2	1,3	0,1	2,8	0,1	1,7	0,6	1,3	0	0,3	0,1	0,5	0,2
K	1	1	1	0,5	0,8	0,9	0,3	0,1	1,6	0,8	1,7	0,1	1,7	0	3,5	0	4,1	0,2	3,8	NB	0,3	0,1	0,1	0
H	0,9	0,9	0,7	0,4	0,7	0,8	0,2	0,1	0,8	0,8	1,4	0,8	1,1	0	2,7	0	2,2	0,1	2	0	0,5	0,4	0,8	0
W	1,1	0,8	1	0,2	0,4	0,7	0,4	0	0,7	0,9	0,6	0,2	0,7	0	1,7	0,1	0,5	0,5	2,3	0			0,5	0
P																								

Sàng lọc cấu trúc VH CDR1

Mức độ khác biệt về nồng độ của biến thể kháng thể 3A5.040 và kd của các biến thể của VH CDR1 (phương pháp đánh số thứ tự AbM). Phương pháp đánh số thứ tự axit amin Kabat và các axit amin của kháng thể 3A5.040 gốc được thể hiện ở hàng bên trên. Các độ tương đồng gốc đột biến được thể hiện ở cột bên trái. Trị số ngoài cùng bên trái trong mỗi ô là tỷ lệ phần trăm nồng độ của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc (>1 = nồng độ cao hơn, <1 = nồng độ thấp hơn), trong khi đó trị số bên phải là tỷ lệ phần trăm kd (>1 = kd thấp, <1 = kd cao) của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc. Các biến thể không được tạo ra được đánh dấu bằng màu xám. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện. (Trình tự VH CDR1 được bộc lộ dưới dạng các gốc 26-37 như nêu trong SEQ ID NO.73).

Bảng 7

Sàng lọc cấu trúc VH CDR2

	VH CDR2																	
	50		51		52		53		54		55		56		57		58	
sc	Y		I		Y		Y		S		G		S		T		Y	
A	2,7	0,2	2,4	0,8	3	0	2,5	0,2	1,1	0,6	0,7	0,9	1	0,9	1	0,8	1	0
S	3,3	0,2	1,3	0,8	3,3	0,1	2,3	0,6			0,7	0,7			0,7	0,8	1	0
L	1,2	0,3	0,9	0,7	2,1	0	1	0,2	1,6	0	0,7	0,1	1	1,2	0,1	1,2	0,7	0
Y			1,1	0					0,9	0	0,5	0,1	0,9	0,5	0,5	1,1		
D	1,7	0,1	0,5	0,1	3,3	NB	1,8	0,2	2	0	0,4	0,4	0,8	0,2	0,5	1,1	0,5	0
Q	2,4	0,2	1	0,2	2,6	0	2,1	0,2	1,5	0,1	0,4	0,5	1,1	1,1	0,6	1	0,8	0,1

K	1,4	0,2	1,2	0,1	3,5	NB	2,3	0,1	2	0	0,5	0,5	1,2	1,3	0,6	0,9	1	0,1
H	3	0,1	0,9	0	2,9	0,3	2,1	0,5	1	0,2	0,4	0,6	0,4	1	0,5	1	0,9	0,2
W	1,3	0,1	1,4	0	1	0,1	1,5	0,4	1,1	0,1	0,3	0,2	1	0,4	0,4	0,8	0,8	0,2
P																		

Mức độ khác biệt về nồng độ của biến thể kháng thể 3A5.040 và kd của các biến thể của VH CDR2 (phương pháp đánh số thứ tự AbM). Phương pháp đánh số thứ tự axit amin Kabat và các axit amin của kháng thể 3A5.040 gốc được thể hiện ở hàng bên trên. Các độ tương đồng gốc đột biến được thể hiện ở cột bên trái. Trị số ngoài cùng bên trái trong mỗi ô là tỷ lệ phần trăm nồng độ của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc (>1 = nồng độ cao hơn, <1 = nồng độ thấp hơn), trong khi đó trị số bên phải là tỷ lệ phần trăm kd (>1 = kd thấp, <1 = kd cao) của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc. Các biến thể không được tạo ra được đánh dấu bằng màu xám. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện. (Trình tự VH CDR2 được bộc lộ dưới dạng các gốc 52-60 như nêu trong SEQ ID NO.73).

Bảng 8

Sàng lọc cấu trúc VH CDR3

	VH CDR3																	
	93		94		95		96		97		98		99		101		102	
sc	A		S		L		G		N		W		F		D		Y	
A			1	1,2	0,5	0	0,8	0,8	1	0,6	1,1	0,5	0,4	0,2	0,7	0,7	1,1	1,2
S	0,6	1,1			NE	NE	0,9	0,5	0,8	0,5	0,8	0,4	0,4	0,1	0,8	0,9	1,4	0,9
L	0,2	0,5	0,4	0,1			0,6	0	1	0,9	0,4	0,6	0,6	0,9	0,4	0,2	0,5	0,9
Y	0,1	NB	0,3	0,1	1	0	0,6	NB	0,8	0,3	1,4	0,9	0,4	1,1	0,9	0,5		
D	NE	NE	NE	NE	0,2	NB	0,7	0	0,9	0,5	0,4	1,1	0,3	0			0,5	0,7
Q	0,4	1	0,5	0,2	0,2	0,2	0,6	0,2	1,3	1	0,5	0,6	0,4	0,1	0,8	0,5	0,9	1
K	0,2	NB	1,3	0,3	0,7	0	1,5	0	1,7	0,7	0,7	0,1	0,4	NB	0,7	0,3	0,9	1,3
H	0,3	NB	0,7	0	0,9	0,1	1,2	0,1	1,1	0,5	0,8	0,7	0,4	1	0,7	0,6	1,3	1
W	0,2	NB	0,4	0,0	0,7	0	0,6	0	0,6	0,2			0,3	0,2	0,3	0,2	1,2	0,9
P	0,1	NB	0,2	0,8	0,4	NB	0,2	0,2	0,7	0,2	0,3	0,1	0,4	NB	0,4	0,1	0,3	0,8

Mức độ khác biệt về nồng độ của biến thể kháng thể 3A5.040 và kd của các biến thể của VH CDR3 (phương pháp đánh số thứ tự AbM) và axit amin ở vị trí Kabat số 93 và 94. Phương pháp đánh số thứ tự axit amin Kabat và các axit amin của kháng thể 3A5.040 gốc được thể hiện ở hàng bên trên. Các độ tương đồng gốc đột biến được thể hiện ở cột bên trái. Trị số ngoài cùng bên trái trong mỗi ô là tỷ lệ phần trăm nồng độ của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc (>1 = nồng độ cao hơn, <1 = nồng độ thấp

hon), trong khi đó trị số bên phải là tỷ lệ phần trăm kd (>1 = kd thấp, <1 = kd cao) của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc. Các biến thể không được tạo ra được đánh dấu bằng màu xám. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện. (Trình tự VH CDR3 được bộc lộ dưới dạng các gốc 98-106 như nêu trong SEQ ID NO.73).

Bảng 9

Sàng lọc cấu trúc VL CDR1

	VL CDR1																						
	24		25		26		27		28		29		30		31		32		33		34		
sc	G		G		N		N		I		G		S		K		N		V		Y		
A	1	1,3	1,1	1,3	0,8	1,3	1,2	1,2	0,9	1,9	0,6	1,1	0,8	1,1	1,2	0,6	0,7	0,2	0,7	1,5	1,7	0,3	
S	1	1,1	0,4	1,1	1,6	1,1	0,9	1,1	0,5	1	0,9	1,2			1,1	0,8	1	1,1	1,3	1,2	0,3	1,2	
L	1	1,4	0,8	1,1	1	1	1	1,3	0,6	1,1	0,8	1,3	1,3	1,2	1,3	0,3	1,2	1,2	1	0,8	0,6	0,5	
Y	0,9	1	1	1,4	1	1,3	1	1,1	0,9	1,4	0,6	0,9	0,9	1,1	1	1,3	0,9	1,2	0,7	1,3			
D	1	1,2	0,9	1	1	1,5	1	1	0,4	1,2	0,9	1,6	1,2	1,3	1,1	0,2	1,2	0,9	0,4	1,2	0,7	0,2	
Q	1	1,2	0,9	1,3	1	1,1	0,9	1,1	0,5	1,1	1,4	1,1	0,8	1,3	0,9	0,3	1	0,9	0,5	0,8	0,6	0,2	
K	1	1,2	0,9	1,7	1	1	1	1,3	0,5	1,1	0,7	1,3	1	1,6			1,3	1	0,1	1	0,6	0,3	
H	1	1,3	1,1	1,3	1	1	0,9	1,5	0,8	0,9	1	1,4	1,5	1,2	1	0,5	0,9	1,5	0,5	NB	0,8	0,2	
W	1,1	1,4	0,8	1,3	0,9	1,2	1,5	0,9	0,4	0,9	1,1	1,2	1,1	0,9	1,3	0,9	0,8	1,3	0,2	1,1	0,6	0,1	
P																							

Mức độ khác biệt về nồng độ của biến thể kháng thể 3A5.040 và kd của các biến thể của VL CDR1 (phương pháp đánh số thứ tự AbM). Phương pháp đánh số thứ tự axit amin Kabat và các axit amin của kháng thể 3A5.040 gốc được thể hiện ở hàng bên trên. Các độ tương đồng gốc đột biến được thể hiện ở cột bên trái. Trị số ngoài cùng bên trái trong mỗi ô là tỷ lệ phần trăm nồng độ của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc (>1 = nồng độ cao hơn, <1 = nồng độ thấp hơn), trong khi đó trị số bên phải là tỷ lệ phần trăm kd (>1 = kd thấp, <1 = kd cao) của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc. Các biến thể không được tạo ra được đánh dấu bằng màu xám. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện. (Trình tự VL CDR1 được bộc lộ dưới dạng các gốc 23-33 như nêu trong SEQ ID NO.74).

Bảng 10

Sàng lọc cấu trúc VL CDR2

	VL CDR2													
	50		51		52		53		54		55		56	
sc	D		D		S		D		R		P		S	
A	0,8	0,6	0,9	0,8	0,8	0,9	0,5	0,1	1,4	1,2	0,1	0,9	1,4	1,1
S	0,9	1	0,7	0,7			1,5	1,9	1,3	1,1	1,1	1		
L	0,9	0,4	0,8	0,6	1,1	1,8	1,4	1,3	1,4	1,2	1,5	1,2	1,3	1,1

Y	0,8	0,5	0,8	0,6	1,1	1,1	2,1	1,1	1,4	1,0	1,3	1	1,2	1
D					1,8	1,2			1,3	1,2	1,6	1,3	1,5	1
Q	0,7	0,5	0,9	0,9	0,1	1	1	1	1,5	1,2	1,5	1,1	1,3	1,3
K	0,7	0,6	0,7	0,9	1,7	0,1	1,8	1,1	1,7	1,0	1,4	1,1	1	0,9
H	1	0,6	0,9	0,6	1,7	1,1	1,2	0,9	1,4	1,4	1,8	1	1,4	1
W	0,7	0,4	0,6	0,5	1,7	1,1	1,8	1,2	0,1	1,0	1,6	1,4	0,9	0,9
P														

Mức độ khác biệt về nồng độ của biến thể kháng thể 3A5.040 và kd của các biến thể của VL CDR2 (phương pháp đánh số thứ tự AbM). Phương pháp đánh số thứ tự axit amin Kabat và các axit amin của kháng thể 3A5.040 gốc được thể hiện ở hàng bên trên. Các độ tương đồng gốc đột biến được thể hiện ở cột bên trái. Trị số ngoài cùng bên trái trong mỗi ô là tỷ lệ phần trăm nồng độ của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc (>1 = nồng độ cao hơn, <1 = nồng độ thấp hơn), trong khi đó trị số bên phải là tỷ lệ phần trăm kd (>1 = kd thấp, <1 = kd cao) của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc. Các biến thể không được tạo ra được đánh dấu bằng màu xám. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện. (Trình tự VL CDR2 được bộc lộ dưới dạng các gốc 49-55 như nêu trong SEQ ID NO.74).

Bảng 11

Sàng lọc cấu trúc VL CDR3

	VL CDR3																					
	89		90		91		92		93		94		95		95A		95B		96		97	
sc	Q		V		W		D		S		S		S		D		H		V		V	
A	0,6	1	0,8	1	0,8	0	1,1	1,2	1,1	0	1	1	1	1	1,1	0	0,2	0,7	0,7	0,6	1,3	1,5
S	1,3	1	0	0,4	1	0	1,1	1,2							1	0,1	0,6	1,6	0,2	0,5	1,1	1,1
L	0,6	1,2	0,6	0,8	1	0	1,3	1,5	1,2	0	0,9	0,2	1	1	0,7	0	1,8	0,9	0,8	0,6	1	1,2
Y	0,4	1	0,9	0,4	0,6	0,1	0,7	1,1	1,2	0	1,5	0,3	0,8	1,1	1	0	1,4	1,5	0,6	0,1	0,9	1,1
D	0,1	1,2	0,3	0,3	0,7	0			0,7	0	0,1	0,2	1,1	0,9			2,1	1,5	0,1	0,1	1	0,9
Q			0,8	0,6	0,8	0	1,9	0,8	1,1	0	1,4	0,6	0,6	1,3	1,1	0	1,3	0,8	0,3	0,2	0,7	1,2
K	1,4	0,9	0,5	1,4	0,7	NB	0,9	1,3	1,6	NB	1,1	0,8	1,2	1,2	0,7	0	0,6	1,2	0,2	0	0	1
H	0,5	0,9	0,6	0,4	0,6	0	1,2	1,1	1,3	0	1	0,8	1	1,2	1,9	0			0,5	NB	1,7	1,4
W	0,7	0,9	0,8	0,2			NE	NE	1,2	0	0,2	0,4	0,9	0,9	0,9	0	1,5	1	0,2	0	0,7	1,6
P	0,7	0,2	0,8	0	0,4	0	0,6	0,8	1,1	0	1,4	0,9	1,5	0	1,5	0	1,5	0	1,1	0,2	0,2	1

Mức độ khác biệt về nồng độ của biến thể kháng thể 3A5.040 và kd của các biến thể của VL CDR3 (phương pháp đánh số thứ tự AbM). Phương pháp đánh số thứ tự axit amin Kabat và các axit amin của kháng thể 3A5.040 gốc được thể hiện ở hàng bên trên. Các độ tương đồng gốc đột biến được thể hiện ở cột bên trái. Trị số ngoài cùng bên trái trong mỗi ô là tỷ lệ phần trăm nồng độ của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc (>1 = nồng độ cao hơn, <1 = nồng độ thấp hơn), trong khi đó trị số bên phải là tỷ lệ phần

trăm kd (>1 = kd thấp, <1 = kd cao) của mỗi biến thể so với kháng thể 3A5.040 gốc. Các biến thể không được tạo ra được đánh dấu bằng màu xám. NB = không gắn kết. NE = không biểu hiện. (Trình tự VL CDR3 được bộc lộ dưới dạng các gốc 88-98 như nêu trong SEQ ID NO.74).

Vectơ cấu trúc biểu hiện

Trình tự nucleotit có thể ảnh hưởng đến biểu hiện gen và mức độ biểu hiện protein tiếp theo. Một số trình tự nucleotit khác nhau được đánh giá để biểu hiện tối ưu 3A5.046. Các trình tự này được thể hiện trong Bảng sau:

Bảng 12 Trình tự nucleotit

Gen	SEQ ID NO.
3A5.046 VH	SEQ ID NO.69
3A5.046 VL	SEQ ID NO.71
Vùng hằng định chuỗi nặng 3A5.046	SEQ ID NO.70
Vùng hằng định chuỗi nhẹ 3A5.046	SEQ ID NO.72

Đo ái lực của kháng thể 3A5.046 với interleukin-5 tái tổ hợp của người bằng phương pháp SPR

Ái lực của kháng thể 3A5.046 với interleukin-5 tái tổ hợp của người được xác định bằng cách sử dụng hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare). Cụ thể, kháng thể của chuột nhất kháng IgG của người (Thermo Scientific) được ghép cặp với hai cột đo liên kết (đối chứng và thử nghiệm) trên chip Biacore CM5 (GE Healthcare) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Kháng thể 3A5.046 được phong bế ở mật độ thấp (khoảng 125 RU) trên bề mặt cột đo thử nghiệm và các dung dịch pha loãng chứa interleukin-5 tái tổ hợp của người hoặc mẫu trắng chứa dung dịch đệm được tiêm qua cả cột đo thử nghiệm và cột đo đối chứng, ở tốc độ dòng bằng 30 μ L/phút (Fig.6, Bảng 13).

Các đồ thị thu được được tham chiếu kép (các trị số trên cột đo thử nghiệm được trừ đi từ các trị số trên cột đo đối chứng (bề mặt được ghép cặp với kháng thể kháng IgG của người không được phủ kháng thể) và cả mẫu trắng chứa dung dịch đệm). Các đồ thị đáp ứng được trừ đi từ các lần tiêm interleukin-5 của người ở nồng độ bằng 2,5 μ g/mL, 1,25 μ g/mL, 0,625 μ g/mL, 0,313 μ g/mL và 0,156 μ g/mL được gán vào mô hình gắn kết Langmuir 1:1 bằng cách sử dụng phần mềm đánh giá Biacore để xác định các hằng số gắn kết từ các thử nghiệm lặp lại hai lần (Bảng 13).

Bảng 13 Các hằng số động học thu được từ phân tích động học Biacore đa nồng độ của kháng thể 3A5.046 gắn kết với interleukin-5 tái tổ hợp của người ở nồng độ bằng 2,5µg/mL, 1,25µg/mL, 0,625µg/mL, 0,313µg/mL và 0,156µg/mL

Kháng thể	Thử nghiệm	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	K _D (pM)	Chi ² (RU ²)
3A5.046	Thử nghiệm lặp lại 1	8,16E+05	1,58E-05	19,4	0,0269
	Thử nghiệm lặp lại 2	8,49E+05	1,84E-05	21,7	0,0296

Các kết quả này cho thấy kháng thể 3A5.046 có ái lực cao với interleukin-5 tái tổ hợp của người.

Hoạt lực của kháng thể 3A5.046 được so sánh với mepolizumab trong thử nghiệm tăng sinh dòng tế bào TF-1.6G4

Kháng thể 3A5.046 và mepolizumab được thực hiện trong thử nghiệm tăng sinh dòng tế bào TF-1.6G4. Kháng thể 3A5.046 và mepolizumab ức chế tăng sinh interleukin-5 của người với IC₅₀ trung bình tương ứng bằng 13,8pM và 534pM (xem Bảng 14 và Fig.7A). Cả hai kháng thể được kiểm chứng ức chế IL-5 của khí đuôi dài trên dòng tế bào TF1.6G4 (Fig.7B), với IC₅₀ trung bình của kháng thể 3A5.046 bằng 43,8pM và IC₅₀ trung bình của mepolizumab bằng 584pM.

Bảng 14

Kháng thể	Chất chủ vận	Số lần quan sát	Trị số trung bình (pM)	Độ lệch chuẩn
Mepolizumab	Interleukin-5 của khí đuôi dài	4	584,0982	129,9019
	Interleukin-5 của người	4	534,2803	150,2546
Kháng thể 3A5.046	Interleukin-5 của khí đuôi dài	8	43,80916	12,62095
	Interleukin-5 của người	8	13,83667	4.219783

Phát hiện IL-5 tự nhiên từ các tế bào sơ cấp bằng phương pháp ELISA bằng cách sử dụng kháng thể kháng IL-5 theo sáng chế

Kháng thể 3A5 được sử dụng làm chất phản ứng phong bế trong phương pháp ELISA hai lớp, được bắt cặp với kháng thể phát hiện có bán trên thị trường (TRFk5R; Hệ thống nghiên cứu và phát triển, #MAB405) và nồng độ IL-5 tái tổ hợp trong các mẫu dung dịch đậm có thể được định lượng (Fig.8). Sau đó phương pháp này được áp dụng để phát hiện IL-5 tự nhiên được bài tiết bởi các tế bào sơ cấp. Các tế bào T biểu hiện CD4 từ 4 đối tượng cho được kích thích để bài tiết IL-5. Sau đó nồng độ IL-5 được xác định bằng

cách sử dụng phương pháp ELISA hai lớp với chất phản ứng phong bế là kháng thể 3A5. Ba trong số bốn đối tượng cho, các tế bào T đáp ứng với kích thích tế bào T và có nồng độ IL-5 có thể phát hiện được trong dịch nổi nuôi cấy tế bào (Fig.8). Các nghiên cứu tương tự được thực hiện trên interleukin-5 của người được bài tiết từ các tế bào T biểu hiện CD4 của người cho bằng cách sử dụng chất phản ứng phong bế là kháng thể 3A5.046, và các kết quả thu được phù hợp với các kết quả thu được với kháng thể 3A5 (dữ liệu không được thể hiện).

Kháng thể kháng IL-5 ức chế biệt hóa bạch cầu ái toan

Thử nghiệm sống sót bằng cách sử dụng tế bào máu cuống rốn biểu hiện CD34 được sử dụng để đánh giá khả năng của kháng thể kháng IL-5 ức chế biệt hóa phụ thuộc IL-5 của các tế bào gốc tủy xương thành các bạch cầu ái toan và đánh giá khả năng của kháng thể kháng IL-5 ức chế khả năng sống sót của bạch cầu ái toan trưởng thành có kiểu hình đầy đủ. Trong các tế bào đối chứng được xử lý bằng IL-5, các bạch cầu ái toan trưởng thành có kiểu hình đầy đủ là quần thể chiếm ưu thế vào ngày 28 (Fig.9, vùng in bóng trên biểu đồ). Kháng thể 3A5.046 có khả năng ức chế biệt hóa tế bào máu cuống rốn biểu hiện CD34, được ủ với IL-5 trong 28 ngày, thành các bạch cầu ái toan. Kháng thể 3A5.046 có hoạt tính ức chế biệt hóa bạch cầu ái toan qua trung gian IL-5 mạnh hơn mepolizumab (Fig.9).

Phân tích tinh thể học tia X

Cấu trúc phân tử của phức hợp giữa kháng thể 3A5.046 Fab và interleukin-5 tái tổ hợp của người được xác định bằng phân tích tinh thể học tia X. Để thực hiện các thử nghiệm phân tích tinh thể học tia X, kháng thể 3A5.046 được phân cắt bằng papain, phân cắt kháng thể nguyên vẹn ở miền bản lề, phân tách miền Fc và miền Fab. Kháng thể 3A5.046 Fab được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực protein A tiêu chuẩn và tạo phức với interleukin-5 tái tổ hợp của người không được glycosyl hóa. Để thực hiện các thử nghiệm phân tích tinh thể học tia X, phức hợp kháng thể 3A5.046 Fab:interleukin-5 của người được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký loại cỡ tiêu chuẩn. Phức hợp này được thiết lập ở nồng độ thay đổi, vào các mạng tinh thể ma trận thưa có bán trên thị trường để phân tích nhiều mẫu của các điều kiện kết tinh. Các điều kiện “va chạm” bất kỳ tạo ra các tinh thể của phức hợp từ các mạng tinh thể ma trận thưa được tối ưu hóa để cải thiện hình thái tinh thể và nhiễu xạ tinh thể theo yêu cầu.

Các tinh thể của phức hợp kháng thể 3A5.046 Fab:interleukin-5 của người được thu nhận, lạnh đông nhanh trong nitơ lỏng vận chuyển đến cơ sở synchrotron để thử nghiệm nhiễu xạ và thu thập dữ liệu. Thử nghiệm nhiễu xạ tinh thể được thực hiện ở synchrotron, phát ra các chùm tia X năng lượng cao để tạo ra nhiễu xạ độ phân giải cao. Theo cách thức này, dữ liệu nhiễu xạ tia X của các tinh thể của phức hợp kháng thể 3A5.046 Fab:interleukin-5 của người được thu nhận. Mô hình cấu trúc ban đầu của phức hợp này có thể được thu nhận bằng cách sử dụng các phương pháp thay thế phân tử tiêu chuẩn với các cấu trúc phân tử đã biết của các khuôn là IL-5 và Fab. Cấu trúc cuối cùng của phức hợp kháng thể 3A5.046 Fab và interleukin-5 của người có thể được thu nhận bằng cách hiệu chỉnh lặp lại mô hình cấu trúc này, cho đến khi sai số hiệu chỉnh cao hơn 30% (R_{free} cuối cùng bằng 0,3) và các thông số liên kết hóa học (ví dụ phân bố chiều dài liên kết và góc liên kết, hóa học lập thể và các liên kết hydro) nằm trong các giới hạn chấp nhận được.

Mô tả cấu trúc của kháng thể 3A5.046 gắn kết với IL-5 từ các loài mô hình không phải người

Kháng thể 3A5.046 được thử nghiệm bằng phương pháp thử nghiệm Biacore bằng cách sử dụng hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare) về khả năng gắn kết với các xytokin tái tổ hợp bao gồm interleukin-5 của người, interleukin-5 của chuột cống, interleukin-5 của chuột nhắt, và interleukin-5 của chuột lang. Các interleukin-5 không phải của người này được chọn để thể hiện các loài mô hình động vật chính được sử dụng trong phát triển cận lâm sàng. Kháng thể đối chứng isotyp (IgG4) và kháng thể 3A5.046 tương ứng được cố định trên các cột đo 1 và 2 của chip Series S CM5 (GE Healthcare), bằng cách sử dụng phương pháp ghép cặp amin tiêu chuẩn. Các xytokin được pha loãng đến nồng độ bằng 1µg/mL và 10µg/mL trong dung dịch đệm chạy mẫu HBS-EP+ (GE Healthcare) và tiêm qua các cột đo 1 và 2. Dung dịch đệm chỉ được tiêm qua các cột đo 1 và 2 được bao gồm để tham chiếu kép. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm đánh giá Biacore T200. Các đồ thị thu được được tham chiếu kép (các trị số trên cột đo thử nghiệm được trừ đi từ các trị số trên cột đo đối chứng và cả mẫu trắng chứa dung dịch đệm).

Kháng thể 3A5.046 có khả năng gắn kết với interleukin-5 của người và interleukin-5 của khỉ đuôi dài, nhưng không gắn kết với interleukin-5 của chuột nhắt,

interleukin-5 của chuột cống, hoặc interleukin-5 của chuột lang (Fig.10A - Fig.10E). Kết quả này cho thấy rằng kháng thể 3A5.046 có thể được sử dụng trên mô hình cận lâm sàng ở khi đuôi dài.

Kháng thể 3A5.046 không gắn kết với các xytokin khác của người có cấu trúc gần như tương tự với IL-5

Kháng thể 3A5.046 được thử nghiệm bằng phương pháp thử nghiệm Biacore bằng cách sử dụng hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare) về gắn kết với các xytokin tái tổ hợp của người interleukin-2, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-5, yếu tố kích thích tăng sinh bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF), yếu tố kích thích tăng sinh đại thực bào (M-CSF), và hormon tăng trưởng (GH). Các xytokin này của người được chọn dựa trên cấu trúc và độ tương đồng chức năng của chúng với interleukin-5 của người. Kháng thể đối chứng isotyp (IgG4) và kháng thể 3A5.046 tương ứng được cố định trên các cột đo 1 và 2 của chip Series S CM5 (GE Healthcare), bằng cách sử dụng phương pháp ghép cặp amin tiêu chuẩn. Các xytokin được pha loãng đến nồng độ bằng 1µg/mL và 10µg/mL trong dung dịch đệm chạy mẫu HBS-EP+ (GE Healthcare) và tiêm qua các cột đo 1 và 2. Dung dịch đệm chỉ được tiêm qua các cột đo 1 và 2 được bao gồm để tham chiếu kép. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm đánh giá Biacore T200. Các đồ thị thu được được tham chiếu kép (các trị số trên cột đo thử nghiệm được trừ đi từ các trị số trên cột đo đối chứng và cả mẫu trắng chứa dung dịch đệm).

Kháng thể 3A5.046 chỉ có khả năng gắn kết với interleukin-5 của người và không gắn kết với các xytokin của người bao gồm IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, M-CSF, hoặc GH (Fig.11A - Fig.11D), do đó cho thấy kháng thể 3A5.046 có độ đặc hiệu cao với interleukin-5 của người.

Đánh giá hiệu lực của kháng thể 3A5.046 trên mô hình khi đuôi dài bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan đường thở gây ra bởi *Ascaris suum*

Kháng thể 3A5.046 được thử nghiệm bằng cách sử dụng trên mô hình khi đuôi dài bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan đường thở gây ra bởi *Ascaris suum* như được mô tả trong Hart, T.K., et al., Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. J Allergy Clin Immunol, 2001. 108(2): p. 250-7.

Các khỉ cái đuôi dài (16) nhạy cảm với *Ascaris suum* được đánh giá về mức độ nhạy cảm được giữ lại bằng thử thách miễn dịch trong da bằng *Ascaris suum*. Mười bốn khỉ cái đuôi dài trong số các khỉ cái này được chọn lọc để tham gia vào nghiên cứu dựa trên hiện tượng mày đay ở da đáp ứng với thử thách miễn dịch và chia ngẫu nhiên thành hai nhóm, mỗi nhóm bao gồm 7 khỉ cái. Hai tuần sau khi thử nghiệm hiện tượng mày đay ở da, các mẫu máu đường nền và dịch phế quản phế nang được thu nhận (ngày 8). Khoảng 24 giờ sau khi thu nhận mẫu đường nền, các khỉ cái thử nghiệm được điều trị bằng giả dược (chứa dung dịch đệm nước, có độ pH = 6,3 và chứa 200mM arginin và 25mM histidin) hoặc kháng thể 3A5.046 (10mg/kg theo đường tiêm tĩnh mạch, trong dung dịch đệm nước, có độ pH = 6,3 và chứa 200mM arginin và 25mM histidin) theo phương pháp mù đơn (ngày 7). Một tuần sau khi điều trị bằng giả dược hoặc kháng thể, thử thách miễn dịch trong da lần thứ hai bằng *Ascaris suum* được thực hiện và thử thách miễn dịch qua đường xông hít bằng *Ascaris suum* được thực hiện đối với toàn bộ các chuột cái thử nghiệm bằng cách phân phối lượng bằng nhau của chiết xuất *Ascaris suum* (Greer Laboratories Inc.; 5mg/mL trong nước vô trùng) bằng ống phun PARI LC (ngày 0). Đường kính vết mày đay ở da được đo 15 phút sau khi thử thách miễn dịch. Hai ngày sau khi thử thách miễn dịch qua đường xông hít bằng *Ascaris suum*, các mẫu máu và dịch phế quản phế nang được thu nhận. Các mẫu máu bổ sung để đánh giá các chỉ số huyết học và phân tích được động học được thu nhận hàng tuần bắt đầu từ ngày 10 cho đến ngày 45.

Không có khác biệt đáng kể về đáp ứng mày đay ở da giữa lần thử thách miễn dịch trong da thứ nhất và lần thử thách miễn dịch trong da thứ hai bằng *Ascaris suum*. Toàn bộ các khỉ cái thử nghiệm có hiện tượng tăng bạch cầu ái toan trong dịch phế quản phế nang là hậu quả của thử thách miễn dịch bằng *Ascaris suum* nhưng ở các khỉ cái được điều trị bằng kháng thể 3A5.046, thì mức độ gia tăng này không đáng kể. Số lượng bạch cầu ái toan trong dịch phế quản phế nang của các khỉ cái được điều trị bằng kháng thể 3A5.046 ít hơn đáng kể so với số lượng bạch cầu ái toan trong dịch phế quản phế nang của các khỉ cái được điều trị bằng giả dược sau 48 giờ thử thách miễn dịch bằng *Ascaris suum* ($p < 0,01$; phép kiểm định Mann-Whitney; Fig.12).

Thử thách miễn dịch bằng *Ascaris suum* cũng làm tăng đáng kể số lượng bạch cầu ái toan trong máu so với mẫu đường nền ở các khỉ cái được điều trị bằng giả dược sau 10

ngày thử thách miễn dịch (Fig.13A). Các khi cái được điều trị bằng kháng thể 3A5.046 có số lượng bạch cầu ái toan trong máu được giảm đáng kể đến mức độ dưới đường nền (Fig.13A), và sự suy giảm số lượng bạch cầu ái toan trong máu này được duy trì trong khoảng thời gian ít nhất 52 ngày sau khi sử dụng liều ban đầu (Fig.13B).

Tóm lại, kháng thể 3A5.046 có tác dụng làm giảm đáng kể hội chứng tăng bạch cầu ái toan đường thở gây ra bởi *Ascaris sum* sau 48 giờ thử thách miễn dịch, và làm giảm đáng kể số lượng bạch cầu ái toan trong máu, đến mức độ dưới đường nền, trong ít nhất 52 ngày sau khi tiêm liều đơn theo đường tĩnh mạch (10mg/kg).

Đánh giá hoạt tính kháng thể trên mô hình chuột cống chứa IL-5 được làm giống như của người bị hội chứng tăng bạch cầu ái toan đường thở

Alternaria alternata là vi nấm dị ứng gây bệnh hen ở người và có thể gây tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng tương tự như bệnh hen ở các động vật gặm nhấm. Khi được thử thách miễn dịch bằng *Alternaria alternata*, các chuột cống chứa IL-5 được làm giống như của người (các chuột cống trong đó interleukin-5 của chuột cống được thay bằng interleukin-5 của người) có nồng độ bạch cầu ái toan được gia tăng trong dịch phế quản phế nang (BALF) từ các phổi (Fig.14).

Hỗn dịch chứa *Alternaria alternata* được truyền một lần duy nhất vào khí quản của các chuột cống chứa IL-5 được làm giống như của người, và các mẫu máu và dịch phế quản phế nang được thu nhận sau 2, 3 hoặc 4 ngày truyền *Alternaria alternata*. Thông thường trong mô hình này, các bạch cầu ái toan được gia tăng đáng kể trong các mẫu dịch phế quản phế nang và có thể được gia tăng hoặc không thay đổi trong các mẫu máu. Các kháng thể thử nghiệm được sử dụng trước khi gây hội chứng tăng bạch cầu ái toan bằng *Alternaria alternata* và đánh giá về khả năng làm giảm số lượng bạch cầu ái toan trong dịch phế quản phế nang và máu.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng một số thay đổi và cải biến có thể được thực hiện đối với các phương án ưu tiên theo sáng chế và các thay đổi và cải biến này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo cũng bao gồm toàn bộ các biến thể tương đương nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mỗi patent, đơn patent, và đơn công bố được trích dẫn được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Bảng 15 Các trình tự

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
Đồng nhất LCDR1	GX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ KX ₇ X ₈ Y SEQ ID NO.1		
Đồng nhất LCDR2	DDX ₈ X ₉ RPS SEQ ID NO.2		
Đồng nhất LCDR3	QVWX ₁₀ SSSDX ₁₁ VX ₁₂ SEQ ID NO.3		
Kháng thể 3A5			
3A5 HCDR1	GGSISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5 LCDR3	QVWYSSSDHVV SEQ ID NO.9
3A5 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVSISVDTSKNQFSLKLNSTAAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGLTVTVSS SEQ ID NO.10		
3A5 VL	SSILTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWYSSSDHVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.11		
3A5 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVSISVDTSKNQFSLKLNSTAAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG SEQ ID NO.12		
3A5 LC	SSILTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWYSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.13		
Kháng thể 3A5.001			
3A5.001 HCDR1	GGSISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.001 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.001 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.001 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.001 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.001 LCDR3	QVWYSSSDHVV SEQ ID NO.9
3A5.001 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVSISVDTSKNQFSLKLNSTAAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGLTVTVSS SEQ ID NO.10		
3A5.001 VL	SSILTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWYSSSDHVV GGGTKLTVLG		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	SEQ ID NO.11		
3A5.001 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRSISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG		
	SEQ ID NO.14		
3A5.001 LC	SSILTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWYSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS		
	SEQ ID NO.13		
Kháng thể 3A5.040			
3A5.040 HCDR1	GGGISNNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.040 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.040 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.040 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.040 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.040 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.040 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLLTVSS		
	SEQ ID NO.16		
3A5.040 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLG		
	SEQ ID NO.17		
3A5.040 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG		
	SEQ ID NO.18		
3A5.040 LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS		
	SEQ ID NO.19		
Kháng thể 3A5.046			
3A5.046 HCDR1	GGGISNNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.046 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.046 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.046 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.046 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.046 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
3A5.046 VH	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASLGNWFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.046 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG SEQ ID NO.17		
3A5.046 HC	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASLGNWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.20		
3A5.046 LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.19		
Kháng thể 3A5.063			
3A5.063 HCDR1	GGGISNGGYYS SEQ ID NO.4	3A5.063 LCDR1	GKNNIGSKNVY SEQ ID NO.21
3A5.063 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.063 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.063 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.063 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.063 VH	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASLGNWFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.063 VL G25K	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGKNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLG SEQ ID NO.22		
3A5.063 HC	QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASLGNWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.063 LC G25K	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGKNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.23		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
Kháng thể 3A5.070			
3A5.070 HCDR1	GGISISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.070 LCDR1	GGDNIGSKNVY SEQ ID NO.24
3A5.070 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.070 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.070 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.070 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.070 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.070 VL N26D	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGDNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.25		
3A5.070 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG SEQ ID NO.18		
3A5.070 LC N26D	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGDNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.26		
Kháng thể 3A5.082			
3A5.082 HCDR1	GGISISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.082 LCDR1	GGNHIGSKNVY SEQ ID NO.27
3A5.082 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.082 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.082 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.082 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.082 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.082 VL N27H	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNHIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.28		
3A5.082 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.082 LC N27H	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNHIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.29		
Kháng thể 3A5.084			
3A5.084 HCDR1	GGISISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.084 LCDR1	GGNNAGSKNVY SEQ ID NO.30
3A5.084 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.084 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.084 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.084 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.084 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.084 VL I28A	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNAGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV FGGTKLTVLG SEQ ID NO.31		
3A5.084 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.084 LC I28A	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNAGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV FGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.32		
Kháng thể 3A5.107			
3A5.107 HCDR1	GGISISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.107 LCDR1	GGNNIGKKNVY SEQ ID NO.33
3A5.107 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.107 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.107 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.107 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.107 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.107 VL S30K	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNIGKKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV FGGTKLTVLG SEQ ID NO.34		
3A5.107 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG SEQ ID NO.18		
3A5.107 LC S30K	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGKKNVYWYQQKPGQAPVLLVH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.35		
Kháng thể 3A5.125			
3A5.125 HCDR1	GGISNNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.125 LCDR1	GGNNIGSKHVV SEQ ID NO.36
3A5.125 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.125 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.125 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.125 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.125 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.125 VL N32H	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKHVVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV FGGGTKLTVLG SEQ ID NO.37		
3A5.125 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG SEQ ID NO.18		
3A5.125 LC N32H	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKHVVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.38		
Kháng thể 3A5.127			
3A5.127 HCDR1	GGISNNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.127 LCDR1	GGNNIGSKNAY SEQ ID NO.39
3A5.127 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.127 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.127 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.127 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.127 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	GYIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.127 VL V33A	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNAYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLG SEQ ID NO.40		
3A5.127 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.127 LC V33A	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNAYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.41		
Kháng thể 3A5.161			
3A5.161 HCDR1	GGGISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.161 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.161 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.161 LCDR2	DDLDRPS SEQ ID NO.42
3A5.161 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.161 LCDR3	QVWDSSSDHVVF SEQ ID NO.15
3A5.161 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.161 VL S52L	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DLDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLG SEQ ID NO.43		
3A5.161 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.161 LC S52L	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DLDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEO ID NO.44		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
Kháng thể 3A5.169			
3A5.169 HCDR1	GGISISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.169 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.169 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.169 LCDR2	DDSSRPS SEQ ID NO.45
3A5.169 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.169 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.15
3A5.169 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.169 VL D53S	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.46		
3A5.169 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.169 LC D53S	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.47		
Kháng thể 3A5.232			
3A5.232 HCDR1	GGISISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.232 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.232 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.232 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.232 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.232 LCDR3	QVWLSSSDHVV SEQ ID NO.48
3A5.232 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.232 VL D92L	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVDH DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWLSSSDHVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.49		
3A5.232 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.232 LC D92L	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWLSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.50		
Kháng thể 3A5.276			
3A5.276 HCDR1	GGISNNGGYYS SEQ ID NO.4	3A5.276 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.276 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.276 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.276 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.276 LCDR3	QVWDSSSDSVV SEQ ID NO.51
3A5.276 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNNGGYYSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.276 VL H95bS	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDSVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.52		
3A5.276 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNNGGYYSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.276 LC H95bS	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDSVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.53		
Kháng thể 3A5.278			
3A5.278 HCDR1	GGISNNGGYYS SEQ ID NO.4	3A5.278 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.278 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.278 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.278 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.278 LCDR3	QVWDSSSDYVV SEQ ID NO.54
3A5.278 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNNGGYYSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.278 VL H95bY	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDYVVF GGGTKLTVLG SEQ ID NO.55		
3A5.278 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNNGGYYSWIRQHPGKGLEWI		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG SEQ ID NO.18		
3A5.278 LC H95bY	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDYVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTSPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.56		
Kháng thể 3A5.279			
3A5.279 HCDR1	GGISNNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.279 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.279 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.279 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.279 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.279 LCDR3	QVWDSSSDVVF SEQ ID NO.57
3A5.279 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.279 VL H95bD	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDVVF GGGTKLTVLG SEQ ID NO.58		
3A5.279 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG SEQ ID NO.18		
3A5.279 LC H95bD	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTSPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.59		
Kháng thể 3A5.294			
3A5.294 HCDR1	GGISNNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.294 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.294 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.294 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.294 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.294 LCDR3	QVWDSSSDHVA SEQ ID NO.60
3A5.294 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISNNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	GNWFDYWGQGTSLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.294 VL V97A	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVA GGGTKLTVLG SEQ ID NO.61		
3A5.294 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTSLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.294 LC V97A	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVA GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.62		
Kháng thể 3A5.302			
3A5.302 HCDR1	GGGISNGGYYWS SEQ ID NO.4	3A5.302 LCDR1	GGNNIGSKNVY SEQ ID NO.5
3A5.302 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.302 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.302 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.302 LCDR3	QVWDSSSDHVV SEQ ID NO.63
3A5.302 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTSLTVTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.302 VL V97W	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLG SEQ ID NO.64		
3A5.302 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASL GNWFDYWGQGTSLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.302 LC V97W	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKNVYWYQQKPGQAPVLVVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVV GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.65		
3A5.097			
3A5.097 HCDR1	GGGISNGGYYWS	3A5.097 LCDR1	GGNNIDSKNVY

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	SEQ ID NO.4		SEQ ID NO.66
3A5.097 HCDR2	YIYYSGSTY SEQ ID NO.6	3A5.097 LCDR2	DDSDRPS SEQ ID NO.7
3A5.097 HCDR3	LGNWFDY SEQ ID NO.8	3A5.097 LCDR3	QVWDSSSDHV SEQ ID NO.15
3A5.097 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIVYYCASL GNWFDYWGGQTLTVSS SEQ ID NO.16		
3A5.097 VL G29D	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIDSKNVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLG SEQ ID NO.67		
3A5.097 HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAIVYYCASL GNWFDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG SEQ ID NO.18		
3A5.097 LC G29D	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIDSKNVYWYQQKPGQAPVLLVHD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEVGDEADYSCQVWDSSSDHVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS SEQ ID NO.68		
Trình tự nucleotit VH của kháng thể 3A5.046 (tổng hợp)	CAGGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCAGCCA GACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGCAGCATCAGCAACG GCGGCTACTACTGGTCCTGGATCAGACAGCACCCCGGCAAGGGCCTG GAATGGATCGGCTACATCTACTACAGCGGCAGCACCTACTACAACCC CAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACC AGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACAGCCGCCGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAGCCTGGGCAATTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGG CACCCCTCGTGACAGTGTCTCA SEQ ID NO.69		
Trình tự nucleotit vùng hằng định HC của người của kháng thể 3A5.046(tổng hợp)	GCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCTTGTAGCAGA AGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGACTA CTTCCCCGAGCCCGTCACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCA GCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCAGCCTGGGCACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCACCCTGCCCCCCTGCCCT GCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCTGTATATCACTCGGGAGCCCGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTCCAGTTCAATTGGT ACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGA GGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGACACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCC AACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAGGTGTACACACTGCCCCCAGCCAGG AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGC TTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCC		

Chuỗi protein	Trình tự	Chuỗi protein	Trình tự
	CGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACTCCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGG AAGGCAACGTCTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCTGGGC SEQ ID NO.70		
Trình tự nucleotit VL của kháng thể 3A5.046 (tổng hợp)	AGCTACGTGCTGACCCAGCCTCCTAGCGTGTCCGTGGCCCCCTGGCCAG ACCGCCAGAATCACCTGTGGCGGCAACAACATCGGCAGCAAGAACGT GTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGGTGC ACGACGACAGCGACAGACCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGC AGCAACAGCGGCAATACCGCCACCCTGACCATCAGCCGGGTGGAAGT GGGCGACGAGGCCGACTACAGCTGCCAGGTCTGGGACAGCAGCAGCG ACCACGTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTCCTAGGT SEQ ID NO.71		
Trình tự nucleotit hàng định LC của người của kháng thể 3A5.046 (tổng hợp)	CAGCCCAAGGCCGCTCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCAAGCAGCGA GGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACT TCTACCCTGGGGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCT GTGAAGGCCGCGCTGGAACCAACACCCCTCCAAGCAGAGCAACAA CAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGTCCCTGACCCCCGAGCAGTGGA AGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACACACGAGGGGCAGCACC GTGGAAAAGACCGTGGCCCCCACCGAGTGCAGC SEQ ID NO.72		

Các phương án cụ thể

Sáng chế đề cập đến các phương án cụ thể sau.

1. Kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt.

2. Kháng thể gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người, chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.21, SEQ ID NO.24, SEQ ID NO.27, SEQ ID NO.30, SEQ ID NO.33, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.39, hoặc SEQ ID NO.66, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, SEQ ID NO.42, hoặc SEQ ID NO.45, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15, SEQ ID NO.48, SEQ ID NO.51, SEQ ID NO.54, SEQ ID NO.57, SEQ ID NO.60, hoặc SEQ ID NO.63.

3. Kháng thể theo phương án 1 hoặc 2, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng

k) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.45, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

l) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.48;

m) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.51;

n) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.54;

o) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.57;

p) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.60; hoặc

q) CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.63;

trong đó vị trí của các gốc axit amin của CDR được xác định theo phương pháp đánh số thứ tự AbM.

4. Kháng thể theo phương án 3, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15.

5. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16; và

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17;

b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.22;

c) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25;

d) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28;

e) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31;

f) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.34;

g) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.37;

h) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.40;

i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.43;

j) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.46;

k) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.49;

l) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.52;

m) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.55;

n) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.58;

o) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.61;

p) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.64; hoặc

q) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.67.

6. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17.

7. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này chứa: a) đột biến S228P; b) đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến

T256E; c) đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng; hoặc d) tổ hợp bất kỳ của đột biến a) đến đột biến c).

8. Kháng thể theo phương án 7, trong đó kháng thể này chứa đột biến S228P và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng.

9. Kháng thể theo phương án 7, trong đó kháng thể này chứa đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, đột biến T256E, và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng.

10. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này chứa vùng hằng định chuỗi nặng IgG4 và vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda.

11. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18; và

a) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19;

b) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.23;

c) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26;

d) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29;

e) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.32;

f) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.35;

g) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.38;

h) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.41;

i) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.44;

j) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.47;

k) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.50;

l) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.53;

m) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.56;

n) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.59;

o) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.62;

p) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.65; hoặc

q) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.68.

12. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19.

13. Kháng thể theo phương án 2 hoặc 3, trong đó kháng thể này là mảnh Fab, mảnh Fab2, hoặc kháng thể chuỗi đơn.

14. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này có một hoặc nhiều đặc tính sau: làm giảm gắn kết của interleukin-5 với thụ thể interleukin-5; có thời hạn bán thải trong huyết thanh ít nhất khoảng 20 ngày; hoặc gắn kết với interleukin-5 của người và khỉ đuôi dài, nhưng không gắn kết với interleukin-5 của chuột nhắt, chuột cống hoặc chuột lang.

15. Kháng thể theo phương án 2, trong đó kháng thể này gắn kết với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt.

16. Dược phẩm chứa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15.

17. Axit nucleic mã hóa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15.

18. Vector chứa axit nucleic theo phương án 17.

19. Tế bào chuyển gen biểu hiện kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15.

20. Phương pháp điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng, hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15 hoặc được phẩm theo phương án 16 để điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

21. Sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15 hoặc được phẩm theo phương án 16 trong điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng, hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

22. Sử dụng kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15 hoặc được phẩm theo phương án 16 trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hen phế quản tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đa polyp mũi liên quan đến bạch cầu ái toan, bệnh viêm mạch và đa u hạt dị ứng, bệnh viêm da tạng dị ứng hoặc bệnh viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể của người gắn kết đặc hiệu miễn dịch với interleukin-5 của người với hằng số ái lực cân bằng (K_D) ít nhất khoảng 40pM như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt, trong đó kháng thể của người này chứa vùng CDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.21, SEQ ID NO.24, SEQ ID NO.27, SEQ ID NO.30, SEQ ID NO.33, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.39, hoặc SEQ ID NO.66, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, SEQ ID NO.42, hoặc SEQ ID NO.45, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15, SEQ ID NO.48, SEQ ID NO.51, SEQ ID NO.54, SEQ ID NO.57, SEQ ID NO.60, hoặc SEQ ID NO.63.

2. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, và

a. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

b. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.21, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

c. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.24, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15;

n. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.54;

o. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.57;

p. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.60; hoặc

q. vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.63;

trong đó vị trí của các gốc axit amin của CDR được xác định theo phương pháp đánh số thứ tự AbM.

3. Kháng thể theo điểm 2, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15.

4. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này là IgG chứa: a. đột biến S228P ở vùng bản lề; b. đột biến M252Y, đột biến S254T, và đột biến T256E ở vùng CH2 của chuỗi nặng; c. đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng; hoặc d. tổ hợp bất kỳ của đột biến a đến đột biến c.

5. Kháng thể theo điểm 4, trong đó kháng thể này chứa đột biến S228P và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng.

6. Kháng thể theo điểm 4, trong đó kháng thể này chứa đột biến S228P, đột biến M252Y, đột biến S254T, đột biến T256E, và đột biến loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng C chuỗi nặng.

7. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng hằng định chuỗi nặng IgG4 và vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda.

8. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18 và

a. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19;

b. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.23;

c. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26;

d. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29;

e. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.32;

f. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.35;

g. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.38;

h. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.41;

i. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.44;

j. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.47;

k. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.50;

l. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.53;

m. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.56;

n. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.59;

o. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.62;

p. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.65; hoặc

q. chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.68.

9. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất bằng 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19.

10. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này là mảnh Fab, mảnh Fab₂, hoặc kháng thể chuỗi đơn.

11. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này có một hoặc nhiều đặc tính sau: a. làm giảm gắn kết của interleukin-5 với thụ thể interleukin-5; b. có thời gian bán thải trong huyết thanh ít nhất khoảng 20 ngày; hoặc c. gắn kết với interleukin-5 của người và khi đuôi dài, nhưng không gắn kết với interleukin-5 của chuột nhắt, chuột cống hoặc chuột lang.

12. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16 và

- a. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17;
- b. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.22;
- c. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25;
- d. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28;
- e. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31;
- f. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.34;
- g. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.37;
- h. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.40;
- i. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.43;
- j. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.46;
- k. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.49;
- l. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.52;
- m. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.55;
- n. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.58;
- o. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.61;
- p. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.64;

hoặc

- q. vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.67.

13. Kháng thể theo điểm 12, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17.

14. Kháng thể theo điểm 12, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.22.

15. Kháng thể theo điểm 12, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25.

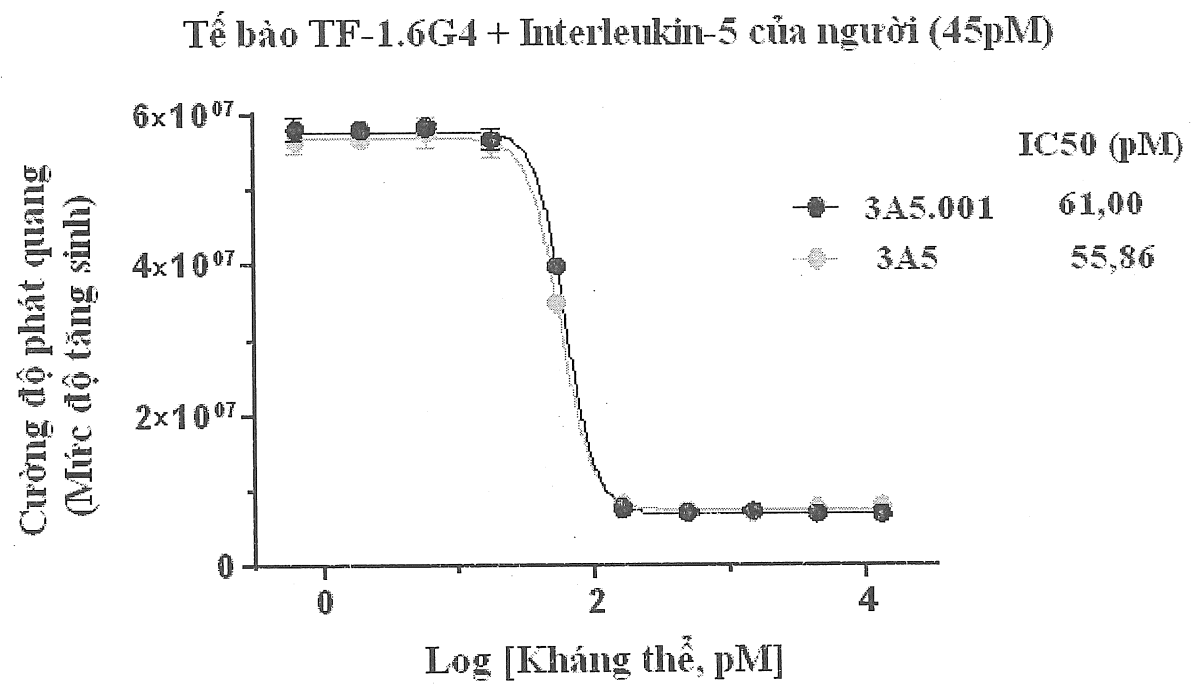
16. Kháng thể theo điểm 12, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28.

17. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.21, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15.

18. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.24, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15.

19. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, vùng CDR1 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, vùng CDR2 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.15.

20. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 1.
21. Axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm 1.
22. Vector chứa axit nucleic theo điểm 21.
23. Tế bào chuyển gen biểu hiện kháng thể theo điểm 1.

**Fig.1**

Tế bào TF-1.6G4 + Interleukin-5 của người (45pM)

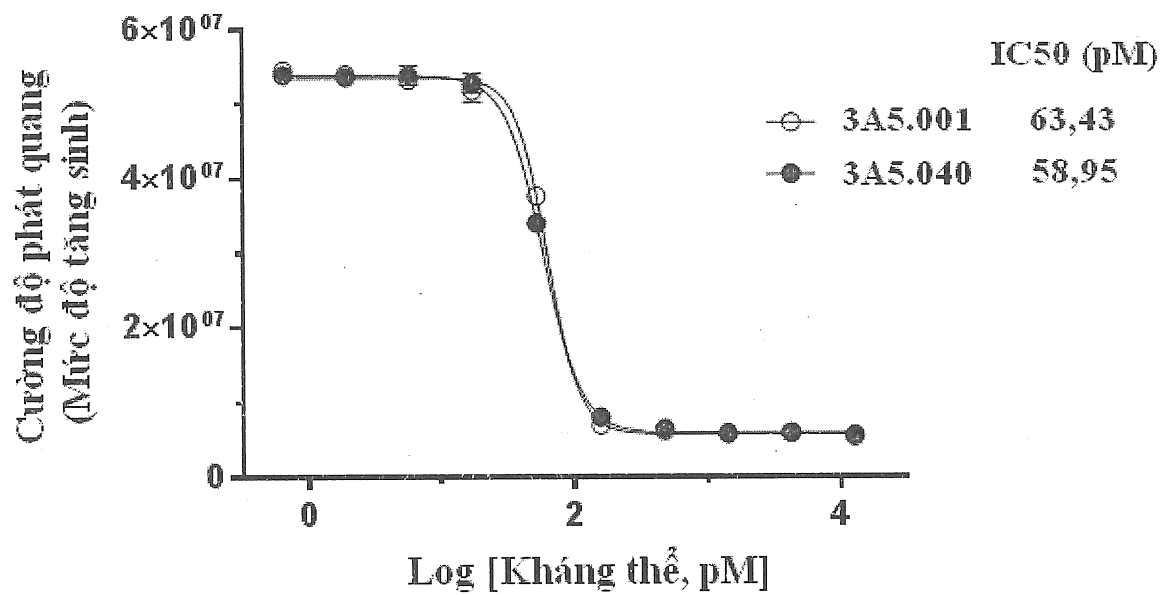


Fig.2

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSSGGSISNGGYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYISGSTYLNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL	CDR1	CDR2
AAAAA	AAAAA	AAAAA
SS S SSSSS	SS S SSSSS	SSSS S SS
LLLLLLLLLLLL	LLLLLLLLLLLL	LLLLLLLLLL
Y Y Y Y Y Y	Y Y Y Y Y Y	Y Y Y Y
DDDDDDDDDD	DDDDDDDDDD	DDDDDDDDDD
QQQQQQQQQQ	QQQQQQQQQQ	QQQQQQQQQQ
KKKKKKKKKK	KKKKKKKKKK	KKKKKKKKKK
HHHHHHHHHH	HHHHHHHHHH	HHHHHHHHHH
WWWWWWWWWW	WWWWWWWWWW	WWWWWWWWWW

KLSSVTAADTAVYYCASLGNWFDYWGQGLTVTVSS	CDR3
AAAAA	
S SSSSSS	
LI LLLLLL	
Y Y Y Y Y Y	
DDDDDD D	
QQQQQQQQ	
KKKKKKKK	
HHHHHHHH	
WWWW WWW	
PPPPPPPP	

Fig.3

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS	GGSI	SN	GGY	W	S	W	I	R	H	P	G	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	Y	S	G	S	T	Y	N	P	S	L	K	S	R	V	T	I	S	V	D	T	S	K	N	Q	F	S	L		
CDR1										CDR2																																							
A A A A A A A A A A A A										A A A A A A A A A A																																							
S S S S S S S S S S S S										S S S S S S S S S S S S																																							
L L L L L L L L L L L L										L L L L L L L L L L L L																																							
Y Y Y Y Y Y Y Y Y Y Y Y										Y Y Y Y Y Y Y Y Y Y Y Y																																							
D D D D D D D D D D D D										D D D D D D D D D D D D																																							
Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q										Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q																																							
K K K K K K K K K K K K										K K K K K K K K K K K K																																							
H H H H H H H H H H H H										H H H H H H H H H H H H																																							
W W W W W W W W W W W W										W W W W W W W W W W W W																																							

CDR3

KLSSVTAADTAVYYCAS	LGNWFY	WGQTLVTVSS
AAAAAAA		
S	SSSSSS	
LI	LLLLL	
YYYYY		
DDDDD	D	
QQQQQ	QQQ	
KKKKK	KKK	
HHHHH	HHH	
WWWW	WWW	
PPPPP	PPP	

Fig.4

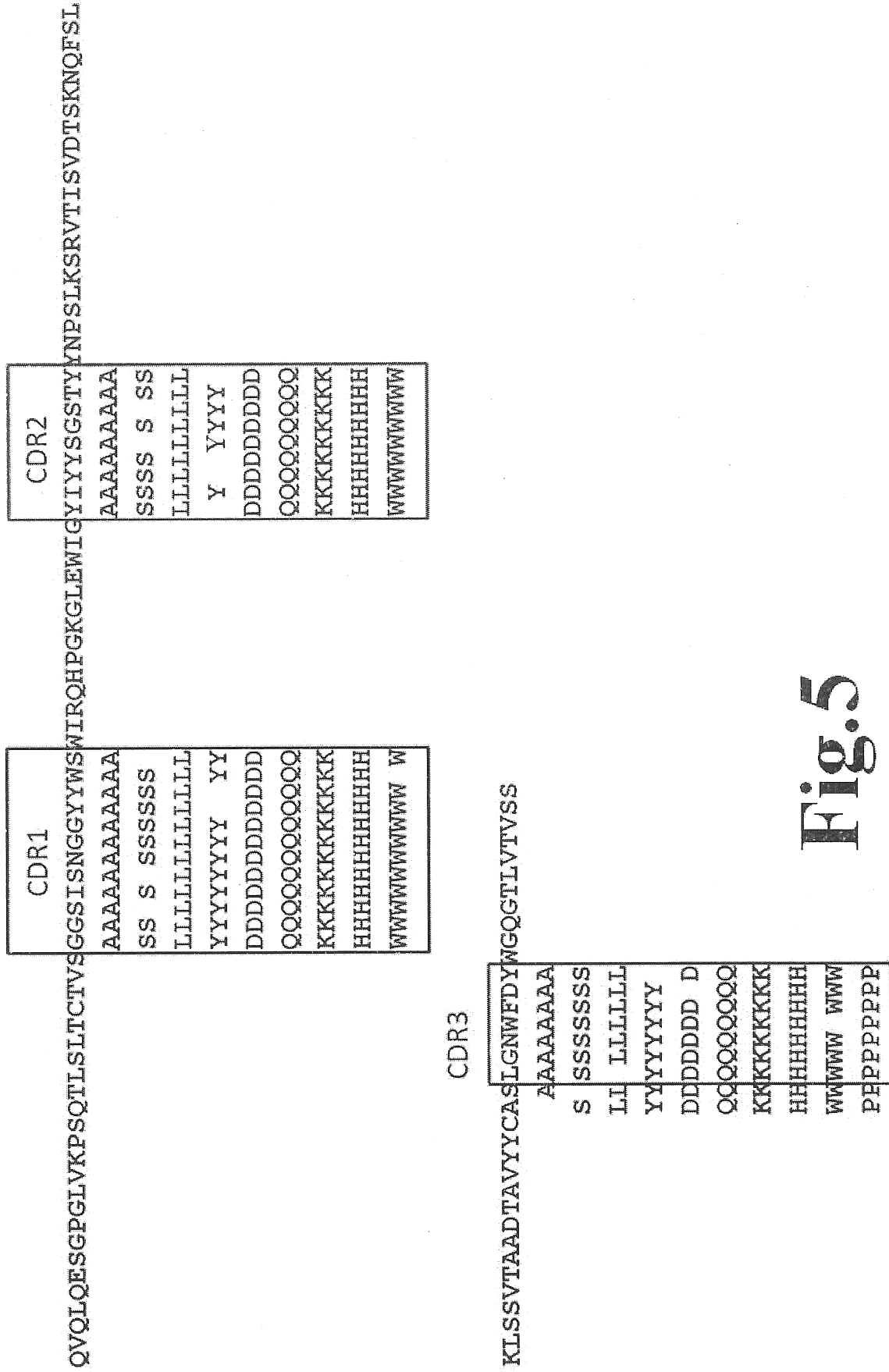
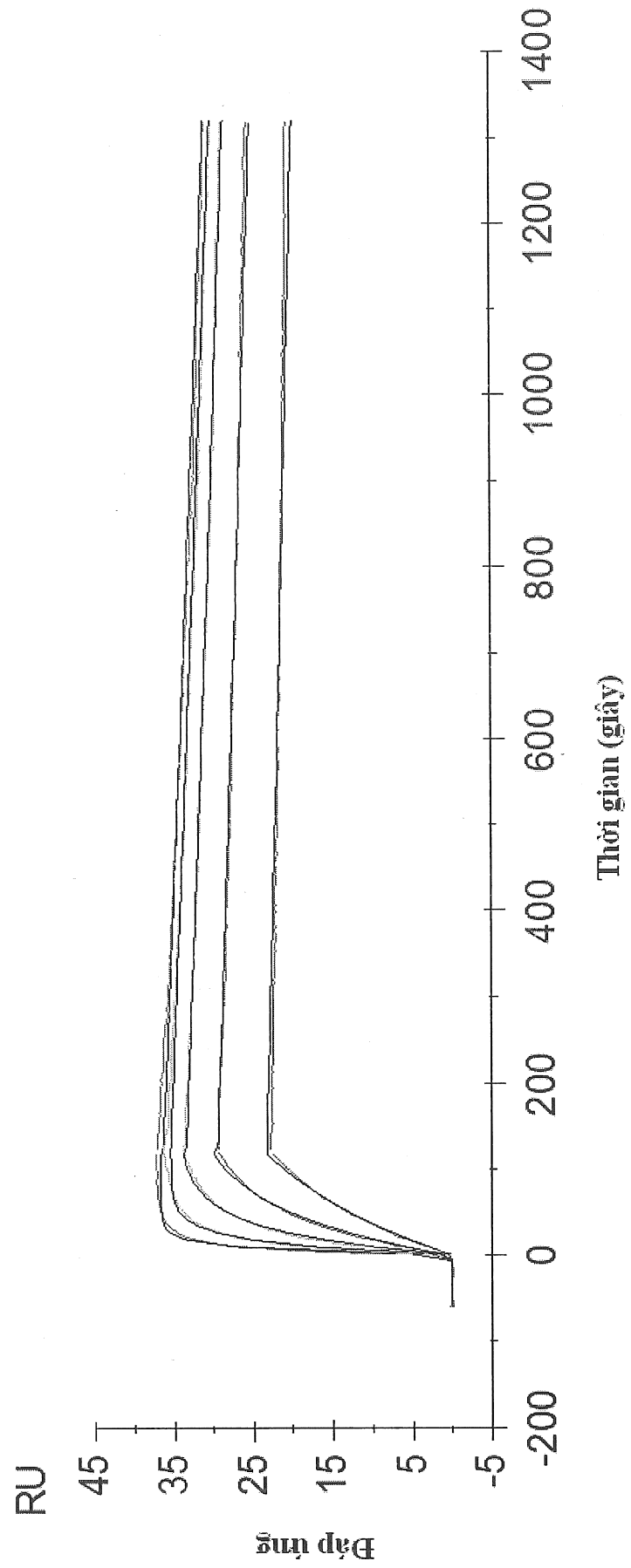


Fig.5

**Fig.6**

Mức độ tăng sinh tế bào TF-1.6G4 bởi interleukin-5 của người

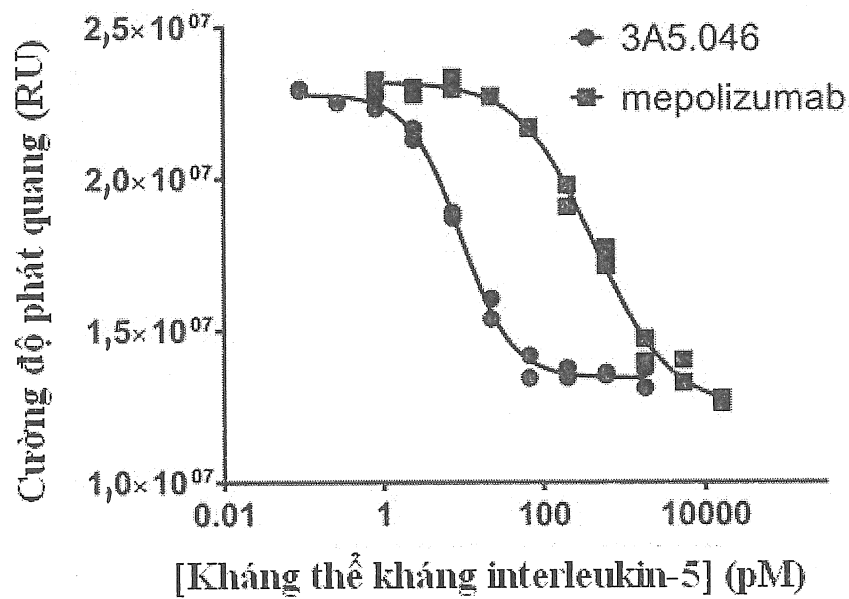


Fig. 7A

Mức độ tăng sinh tế bào TF-1.6G4 bởi interleukin-5 của khỉ đuôi dài

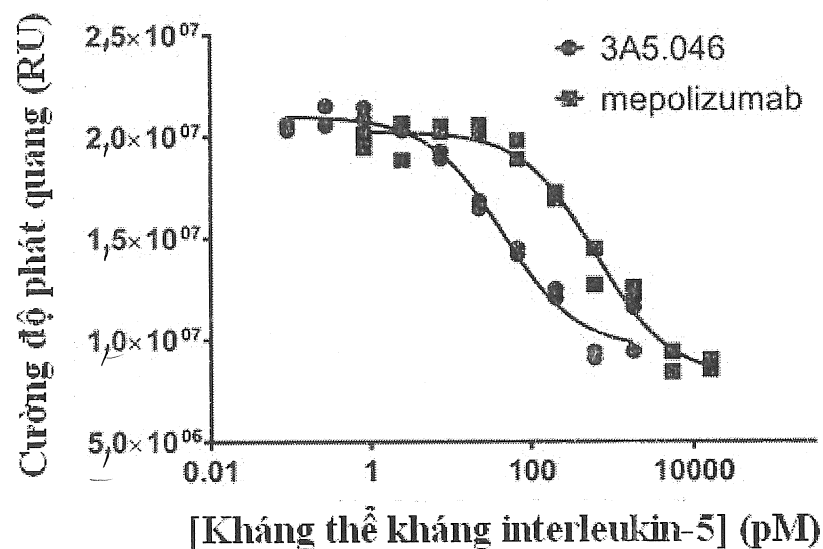
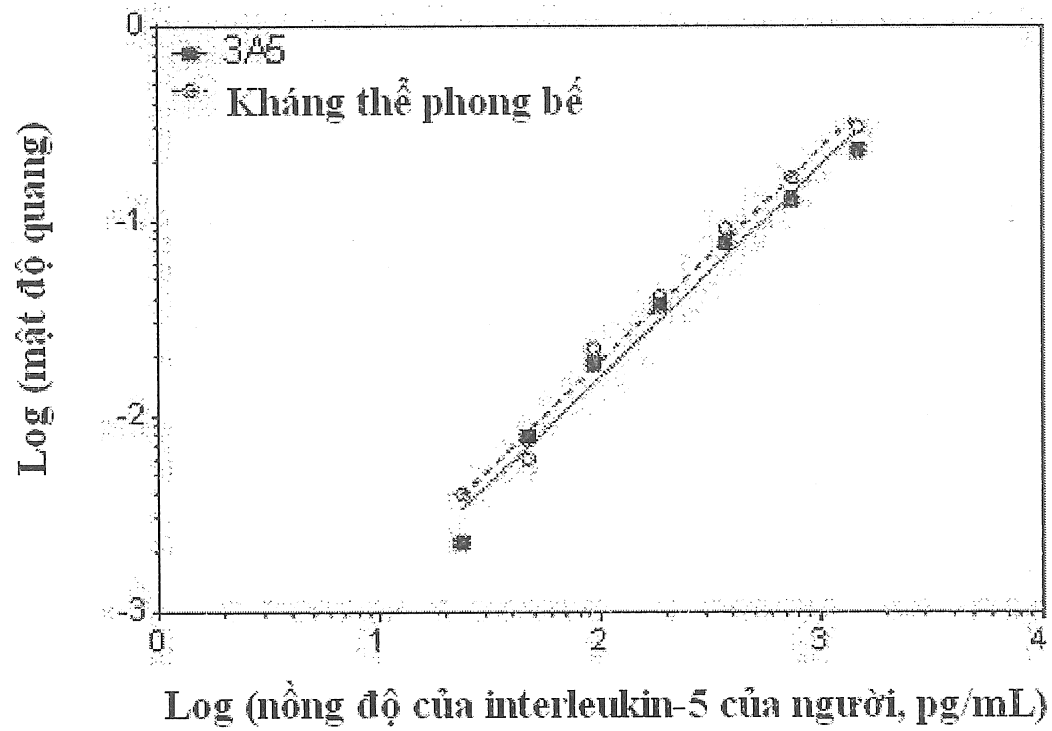


Fig. 7B

**Fig.8A**

Interleukin-5 trong dịch nổi từ tế bào T biểu hiện
CD4 được hoạt hóa bởi CD3/CD28/IL33

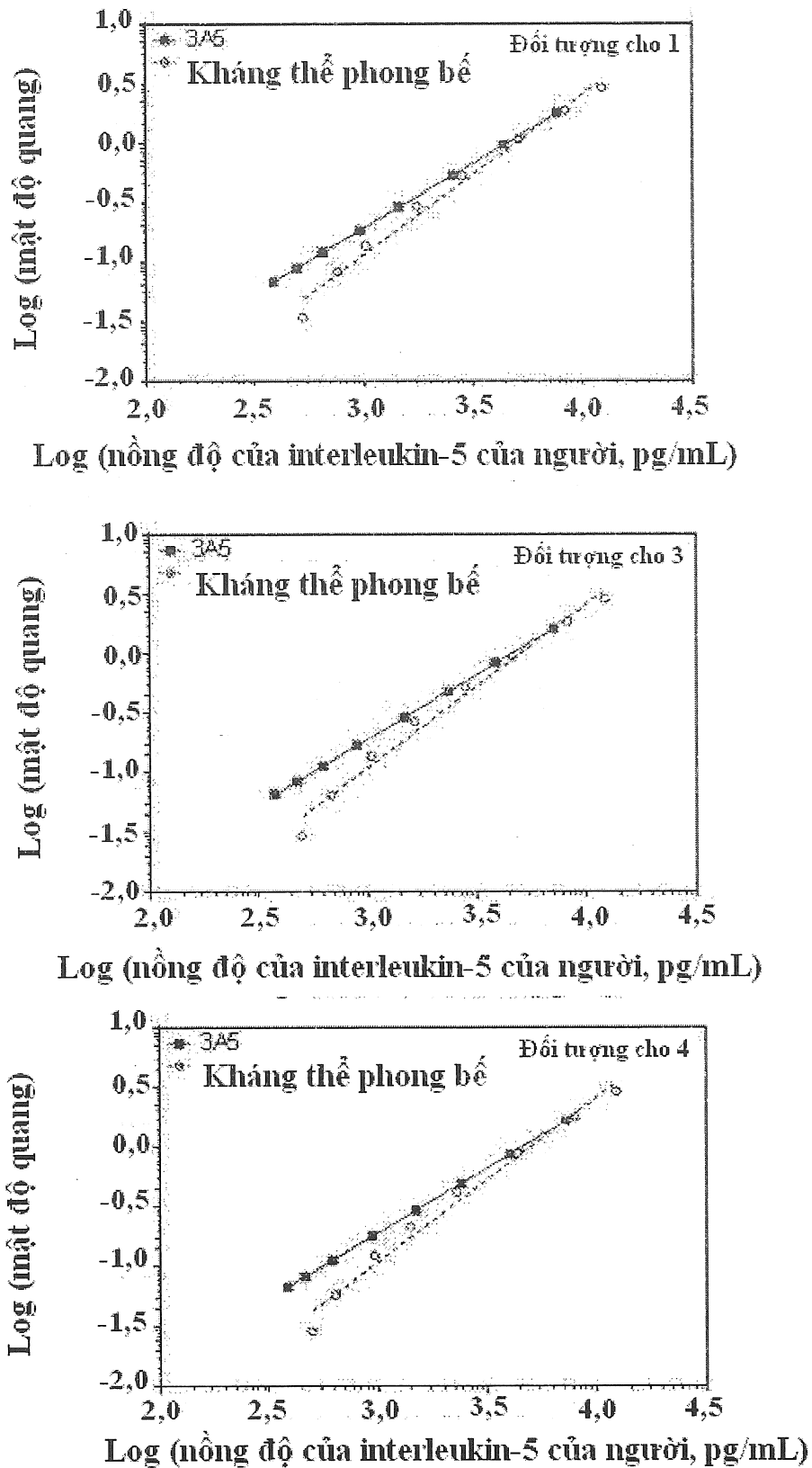
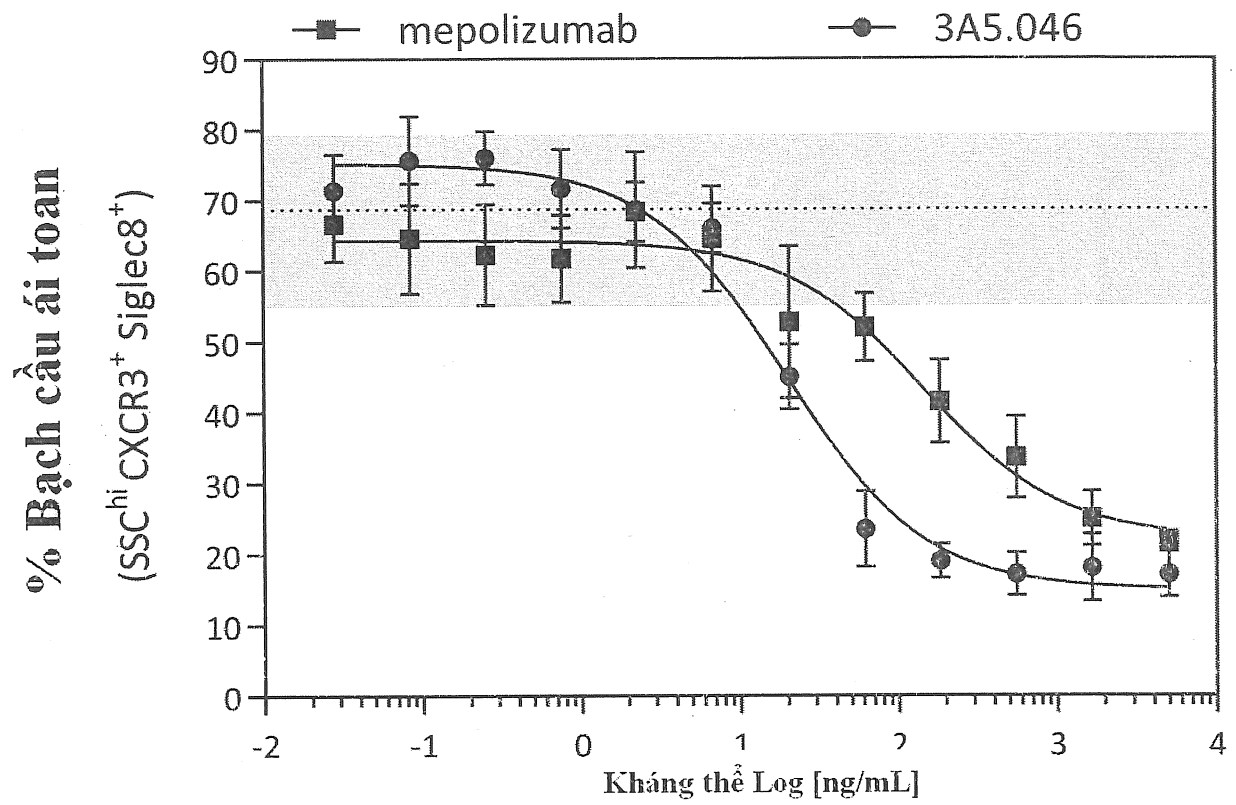
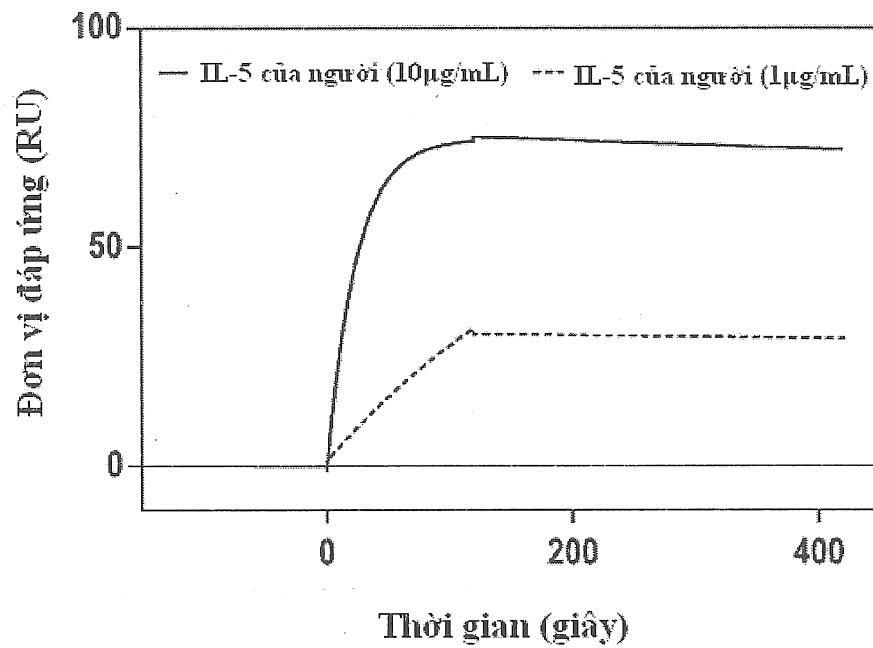


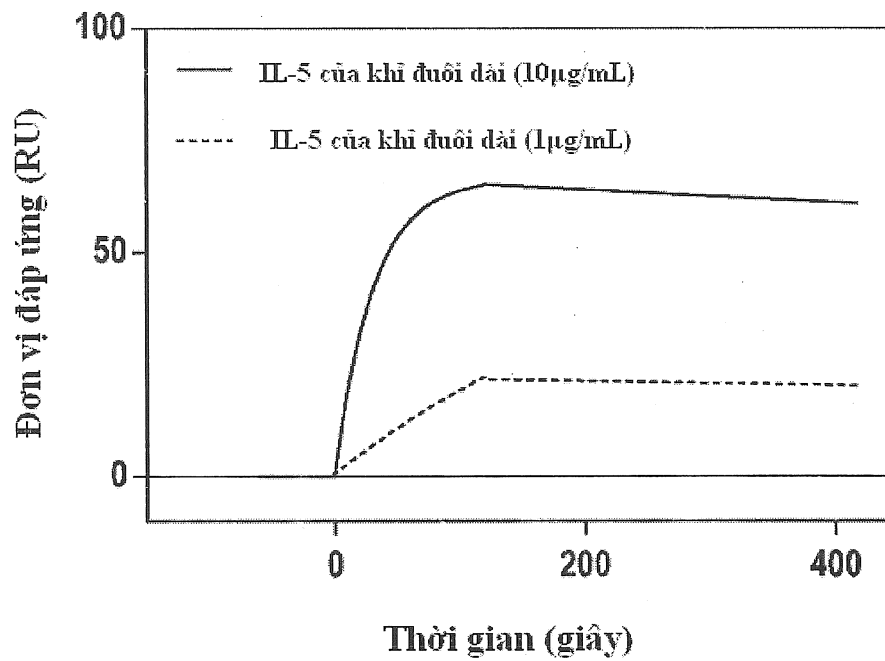
Fig.8B

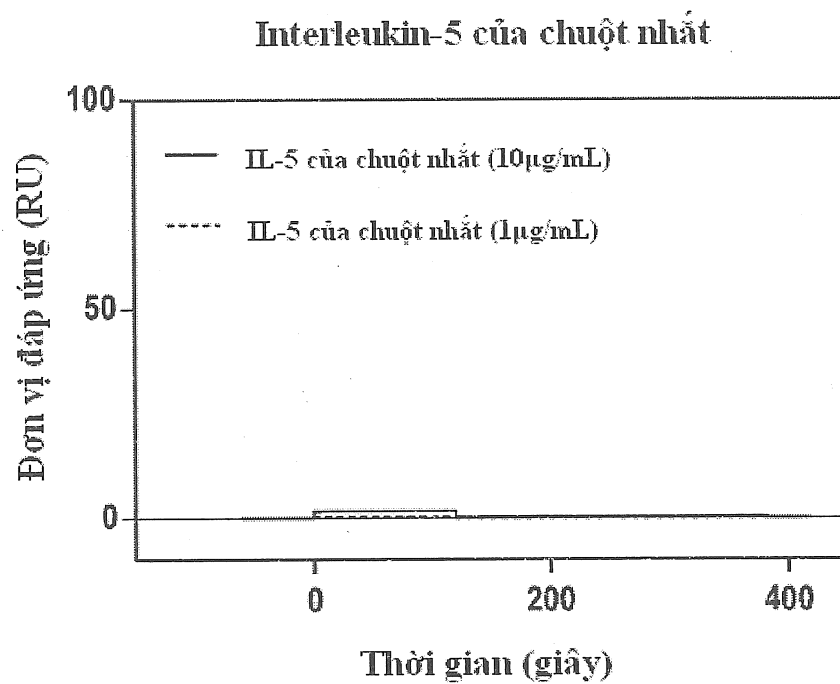
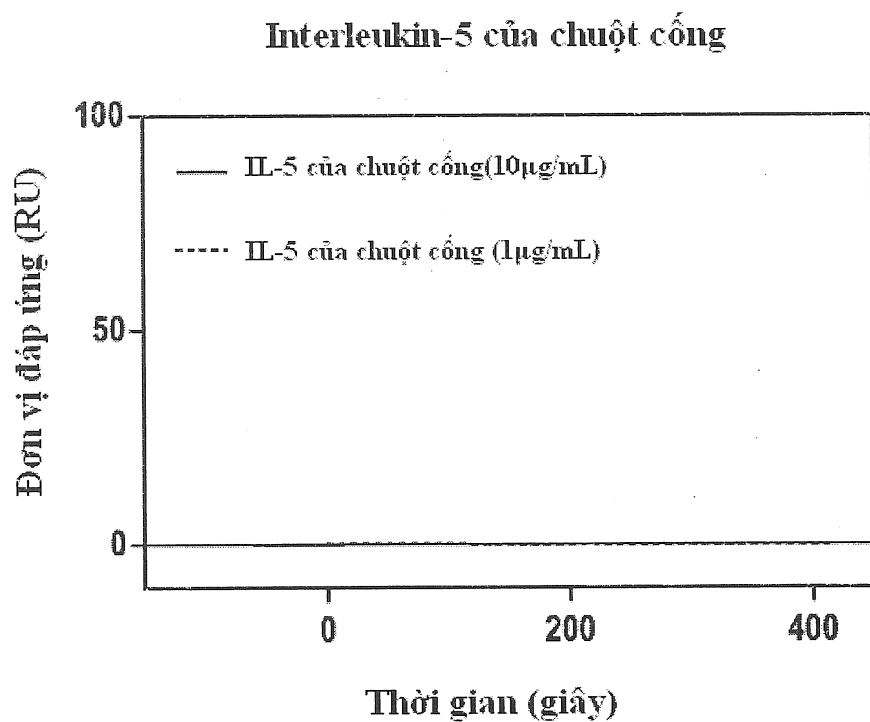
**Fig.9**

Interleukin-5 của người

**Fig.10A**

Interleukin-5 của khí đuôi dài

**Fig.10B**

**Fig.10C****Fig.10D**

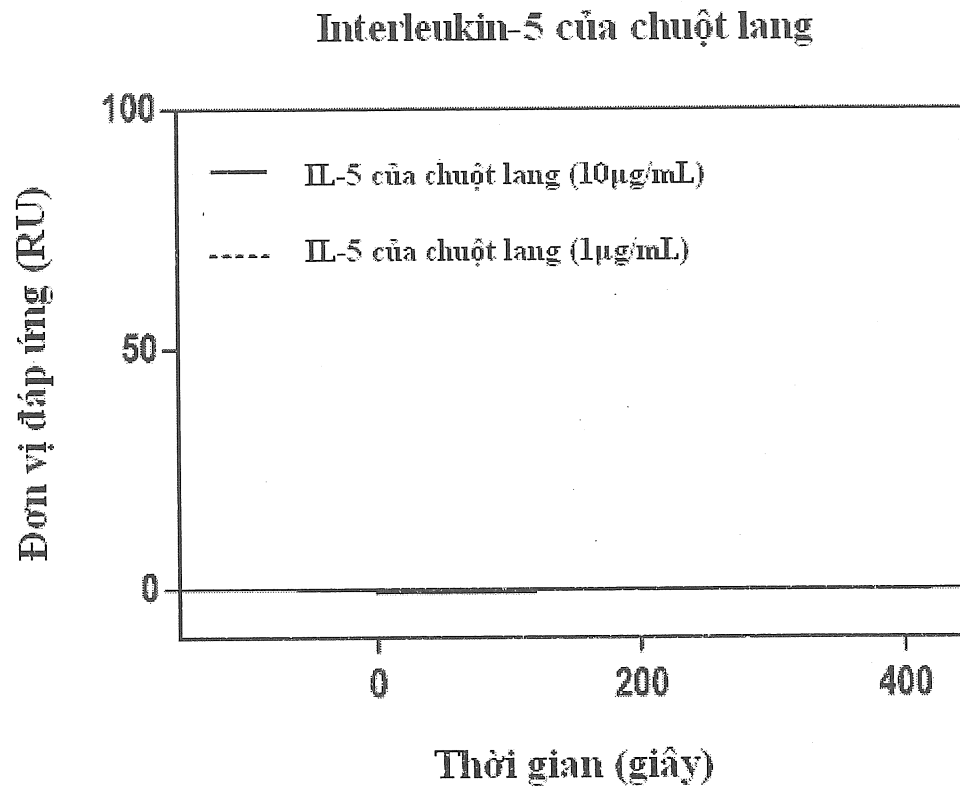
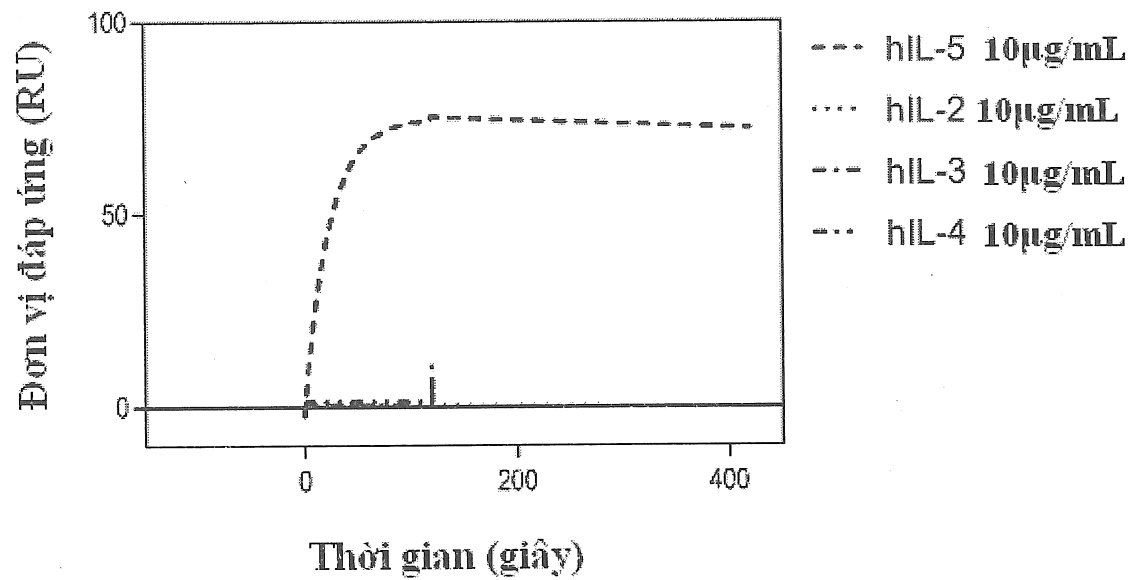
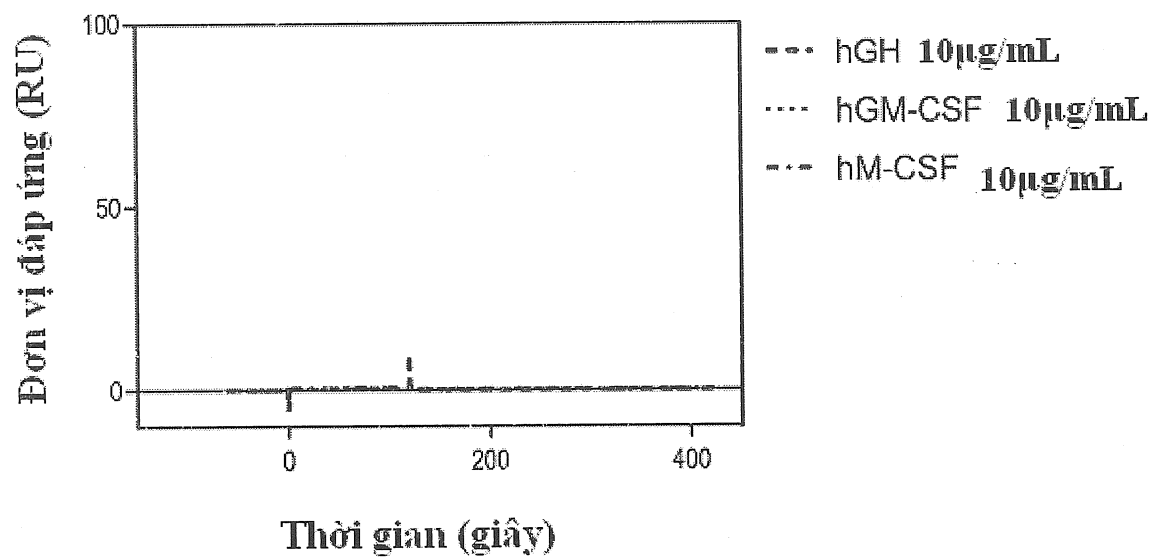
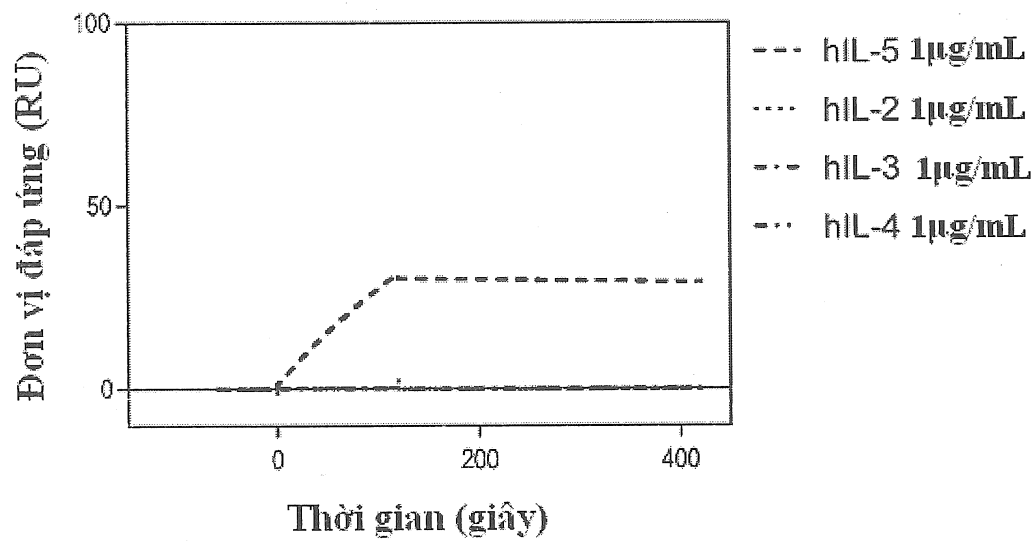
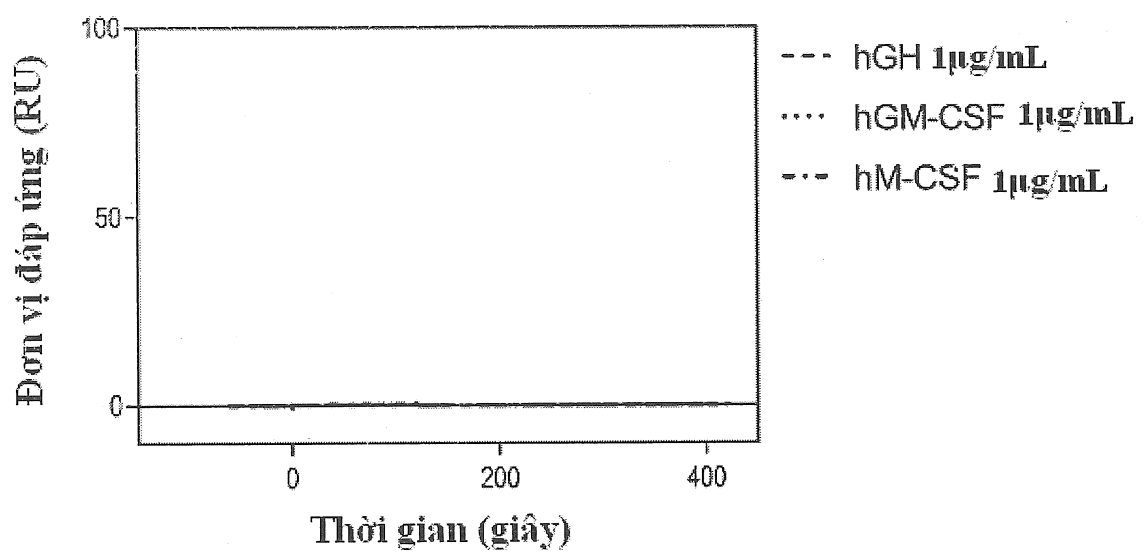
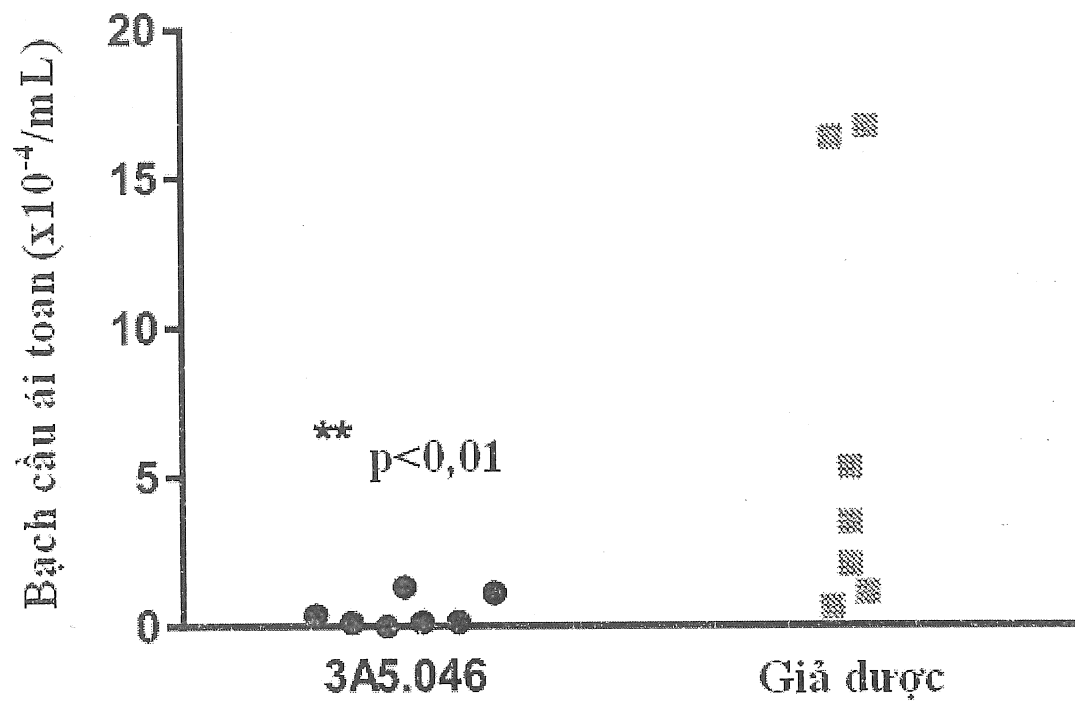


Fig.10E

**Fig.11A****Fig.11 B**

**Fig.11C****Fig.11D**

**Fig.12**

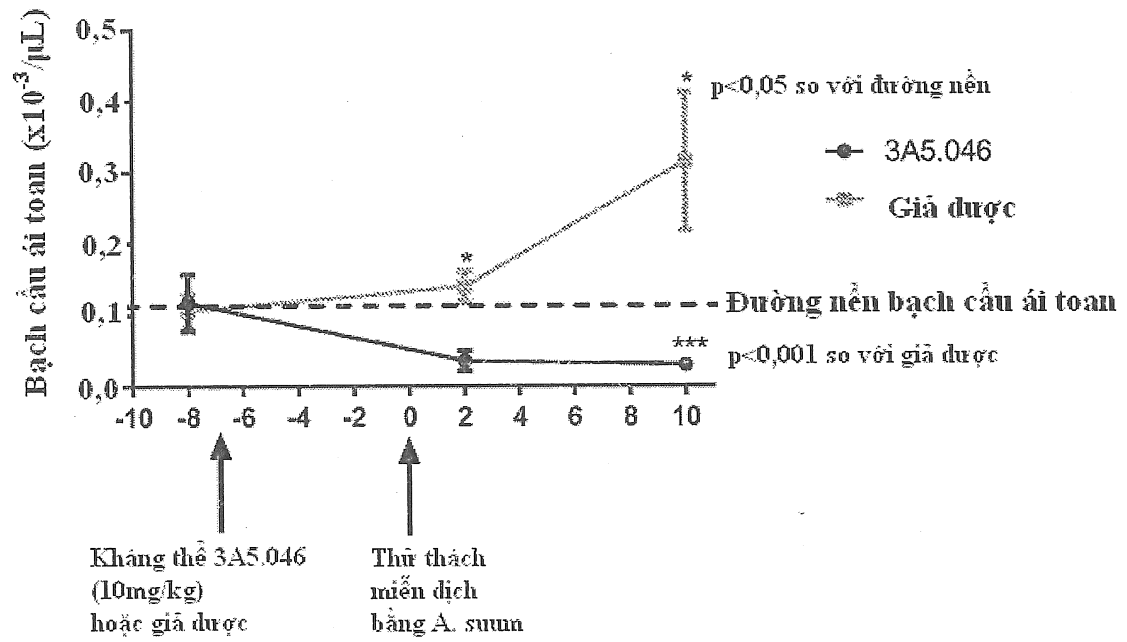


Fig.13A

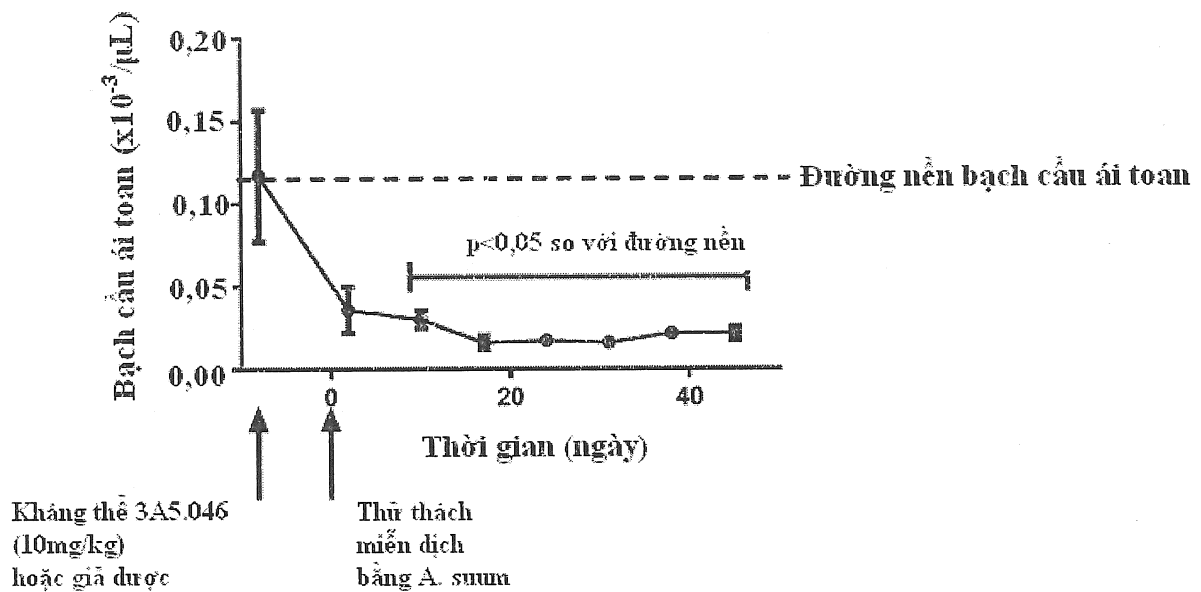
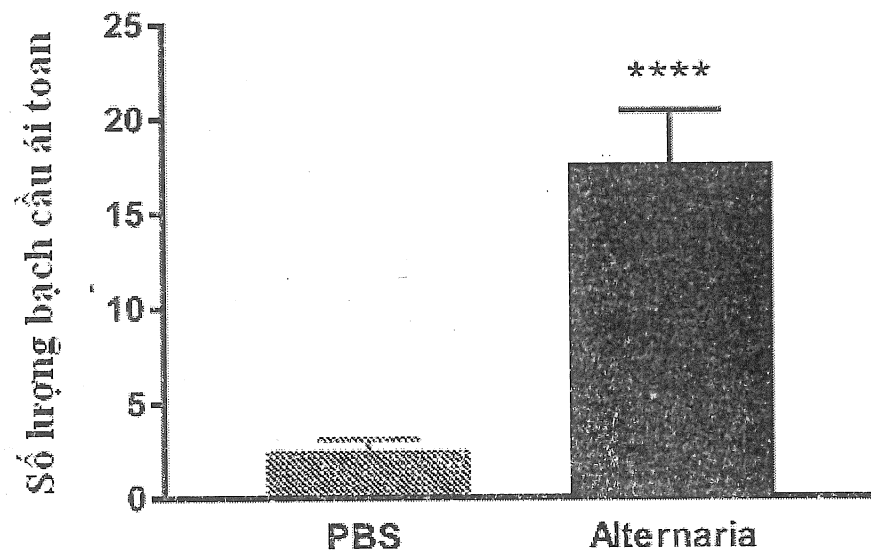


Fig.13B

Bạch cầu ái toan trong dịch phế quản phế nang

**** $p < 0,0001$ Alternaria so với PBS

Fig.14

DANH MỤC TRÌNH TỰ

```

<110> CEPHALON, INC.
<120> KHÁNG THỂ CỦA NGƯỜI GẮN KẾT ĐẶC HIỆU MIỄN DỊCH VỚI INTERLEUKIN-5 CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA
KHÁNG THỂ NÀY VÀ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA KHÁNG THỂ NÀY
<130> 102085,000906
<140>
<141>
<150> 62/438,502
<151> 2016-12-23
<160> 75
<170> PatentIn version 3,5
<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gly hoặc Lys
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asn hoặc Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asn hoặc His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ile hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Gly hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ser hoặc Lys
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Asn hoặc His
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Val hoặc Ala
<400> 1
Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Tyr
1          5          10
<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser hoặc Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp hoặc Ser
<400> 2
Asp Asp Xaa Xaa Arg Pro Ser
1          5
<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

```

```

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp hoặc Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> His, Ser, Tyr hoặc Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Val, Ala hoặc Trp
<400> 3
Gln Val Trp Xaa Ser Ser Ser Asp Xaa Val Xaa
1          5          10
<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 4
Gly Gly Ser Ile Ser Asn Gly Gly Tyr Trp Ser
1          5          10
<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 5
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val Tyr
1          5          10
<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 6
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr
1          5
<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 7
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1          5
<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 8
Leu Gly Asn Trp Phe Asp Tyr
1          5
<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 9
Gln Val Trp Tyr Ser Ser Ser Asp His Val Val
1          5          10
<210> 10
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 10
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15

```

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

<210> 11

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 11

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

<210> 12

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 12

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

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

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 13

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

<210> 14

<211> 443

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 14

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

```

130          135          140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145          150          155          160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
          165          170          175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
          180          185          190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
          195          200          205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
          210          215          220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225          230          235          240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
          245          250          255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
          260          265          270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
          275          280          285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
          290          295          300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305          310          315          320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
          325          330          335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
          340          345          350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
          355          360          365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
          370          375          380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385          390          395          400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
          405          410          415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
          420          425          430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
          435          440

```

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 15

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1

5

10

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 16

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

1

5

10

15

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

20

25

30

35

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

40

45

50

55

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Asn Pro Ser

60

65

70

75

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

80

85

90

95

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

100

105

110

115

Cys Ala Ser Leu Gly Asn Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

120

125

130

135

Val Thr Val Ser Ser

140

145

150

155

<210> 17

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 17

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

```

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

<210> 18
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Gly
                20           25           30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                35           40           45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50           55           60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65           70           75           80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85           90           95
Cys Ala Ser Leu Gly Asn Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100           105           110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115           120           125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130           135           140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145           150           155           160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165           170           175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180           185           190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195           200           205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210           215           220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225           230           235           240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245           250           255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260           265           270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275           280           285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290           295           300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305           310           315           320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325           330           335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340           345           350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355           360           365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370           375           380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385           390           395           400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405           410           415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420           425           430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435           440

<210> 19
<211> 214
<212> PRT

```

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 19

```

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

```

<210> 20

<211> 443

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 20

```

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

```

```

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
      325      330      335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
      340      345      350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
      355      360      365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
      370      375      380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385      390      395      400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
      405      410      415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
      420      425      430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
      435      440

```

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 21

```

Gly Lys Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val Tyr
1          5          10

```

<210> 22

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 22

```

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

```

<210> 23

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 23

```

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

```

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210
 <210> 24
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
 <400> 24
 Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val Tyr
 1 5 10
 <210> 25
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
 <400> 25
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
 35 40 45
 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105
 <210> 26
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
 <400> 26
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
 35 40 45
 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125
 Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
 130 135 140
 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175
 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
 195 200 205
 Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210
 <210> 27
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
 <400> 27
 Gly Gly Asn His Ile Gly Ser Lys Asn Val Tyr
 1 5 10
 <210> 28
 <211> 109
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 28

```

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

```

<210> 29

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 29

```

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

```

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 30

```

Gly Gly Asn Asn Ala Gly Ser Lys Asn Val Tyr
1           5           10

```

<210> 31

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 31

```

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

```

Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 32

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

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 33

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Lys Lys Asn Val Tyr
 1 5 10

<210> 34

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 34

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

<210> 35

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 35

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Lys Lys Asn Val

```

      20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
      35      40      45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
      85      90      95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115      120      125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
      130      135      140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145      150      155      160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165      170      175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180      185      190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195      200      205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 36
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys His Val Tyr
1          5          10
<210> 37
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 37
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys His Val
      20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
      35      40      45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
      85      90      95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
      100      105
<210> 38
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 38
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys His Val
      20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
      35      40      45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
      85      90      95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115      120      125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly

```

```

130          135          140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145          150          155          160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
          165          170          175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
          180          185          190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
          195          200          205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210
<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 39
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Ala Tyr
1          5          10
<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 40
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Ala
          20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
          35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
          65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
          85          90          95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
          100          105
<210> 41
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 41
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Ala
          20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
          35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
          65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
          85          90          95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
          100          105          110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
          115          120          125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
          130          135          140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
          145          150          155          160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
          165          170          175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
          180          185          190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
          195          200          205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210
<210> 42
<211> 7
<212> PRT

```

```

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 42
Asp Asp Leu Asp Arg Pro Ser
1          5
<210> 43
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 43
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Leu Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85          90          95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100          105

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 44
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Leu Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85          90          95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100          105          110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115          120          125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130          135          140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145          150          155          160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165          170          175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180          185          190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195          200          205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 45
Asp Asp Ser Ser Arg Pro Ser
1          5
<210> 46
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 46
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

```

```

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

```

<210> 47

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 47

```

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

```

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 48

```

Gln Val Trp Leu Ser Ser Ser Asp His Val Val
1           5           10

```

<210> 49

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 49

```

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

```

<210> 50

```

<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 50
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Leu Ser Ser Ser Asp His
85          90          95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100         105         110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115         120         125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130         135         140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145         150         155         160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165         170         175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180         185         190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195         200         205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210
<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 51
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Ser Val Val
1          5          10
<210> 52
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 52
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Ser
85          90          95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100         105
<210> 53
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 53
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60

```

```

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

```

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 54

```

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1          5          10

```

<210> 55

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 55

```

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

```

<210> 56

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 56

```

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

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180      185      190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195      200      205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 57
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Asp Val Val
1          5          10
<210> 58
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 58
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
      20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
      35      40      45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Asp
      85      90      95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
      100      105
<210> 59
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 59
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
      20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
      35      40      45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Asp
      85      90      95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Leu Gln
      115      120      125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
      130      135      140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145      150      155      160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165      170      175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180      185      190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195      200      205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 60
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Ala

```

```

1           5           10
<210> 61
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 61
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85          90          95
Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100         105

<210> 62
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 62
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85          90          95
Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100         105         110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115         120         125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130         135         140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145         150         155         160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165         170         175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180         185         190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195         200         205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp
<400> 63
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Trp
1           5           10

<210> 64
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 64
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45

```

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

<210> 65

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 65

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

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp

<400> 66

Gly Gly Asn Asn Ile Asp Ser Lys Asn Val Tyr
 1 5 10

<210> 67

<211> 109

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 67

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

<210> 68

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp

<400> 68

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

<210> 69

<211> 351

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polnucleotit tổng hợp

<400> 69

caggtgcagc	tcgaggaatc	tgcccttgcc	ctggtcaagc	ccagccagac	cctgagcctg	60
acctgtaccg	tgtccggcgg	cagcatcagc	aacggcggct	actactggtc	ctggatcaga	120
cagcaccccg	gcaagggcct	ggaatggatc	ggctacatct	actacagcgg	cagcacctac	180
tacaacccca	gcctgaagtc	cagagtgaac	atcagcgtgg	acaccagcaa	gaaccagttc	240
agcctgaagc	tgagcagcgt	gacagccgcc	gacaccgcgg	tgtactactg	cgccagcctg	300
ggcaattggg	tcgactactg	gggccagggc	accctcgtga	cagtgtcctc	a	351

<210> 70

<211> 978

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polnucleotit tổng hợp

<400> 70

gctagcacca	agggccccag	cgtgttcccc	ctggcccttt	gtagcagaag	caccagcgag	60
agcacagccg	ccctgggctg	cctggtgaaa	gactacttcc	ccgagcccg	caccgtgtcc	120
tggaacagcg	gagccctgac	cagcggcggtg	cacacctttc	cagccgtgct	gcagagcagc	180
ggcctgtaca	gcctgagcag	cgtggtgaca	gtgccctcca	gcagcctggg	caccaagacc	240
tacacctgta	acgtggacca	caagcccagc	aacaccaagg	tggaacaagc	ggtggaatct	300
aagtacggcc	caacctgccc	cccctgccct	gcccctgaat	ttctggggcg	accctccgtg	360
ttcctgttcc	cccaaaagcc	caaggacacc	ctgtatatca	ctcgggagcc	cgaagtgacc	420
tgcgtggtgg	tggaacgtgc	ccaggaagat	cccaggtgcc	agttcaattg	gtacgtggac	480
ggcgtggaag	tgcaacaacg	caagaccaag	cccagagagg	aacagttcaa	cagcacctac	540
cgggtggtgt	ccgtgctgac	cgtgctgcac	caggactggc	tgaacggcaa	agagtacaag	600
tgcaaagtct	ccaacaagg	cctgcccagc	tccatcgaga	aaaccatcag	caaggccaag	660
ggccagcccc	gcgagcctca	ggtgtacaca	ctgcccccca	gccaggaaga	gatgaccaag	720
aaccaggtgt	ccctgacctg	tctggtgaaa	ggcttctacc	ccagcgatat	cgccgtggaa	780
tgggagagca	acggccagcc	cgagaacaac	tacaagacca	ccccccctgt	gctggacagc	840
gacggcagct	tcttctctga	ctcccggctg	accgtggaca	agagccgggt	gcaggaaggc	900
aacgtcttca	gctgcagcgt	gatgcacgag	gccctgcaca	accactacac	ccagaagtcc	960
ctgagcctga	gcctgggc					978

<210> 71

<211> 327

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polnucleotit tổng hợp

<400> 71

agctacgtgc	tgaccagacc	tcctagcgtg	tccgtggccc	ctggccagac	cgccagaatc	60
acctgtggcg	gcaacaacat	cggcagcaag	aacgtgtact	ggtatcagca	gaagcccgcc	120
cagggccccc	tgctggtggt	gcacgacgac	agcgacagac	ccagcggcat	ccccgagcgg	180
ttcagcgcca	gcaacagcgg	caataccgcc	accctgacca	tcagccgggt	ggaagtgggc	240
gacgaggccg	actacagctg	ccaggtctgg	gacagcagca	gcgaccacgt	ggtgttcggc	300

ggaggcacca agctgaccgt cctaggt 327
 <210> 72
 <211> 315
 <212> DNA
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: polnucleotit tổng hợp
 <400> 72
 cagcccaagg ccgctcccag cgtgaccctg ttccccccaa gcagcgagga actgcaggcc 60
 aacaaggcca ccctggtgtg cctgatcagc gacttctacc ctggggccgt gaccgtggcc 120
 tggaaggccg atagcagccc tgtgaaggcc ggcgtggaaa ccaccacccc ctccaagcag 180
 agcaacaaca aatacgccgc cagcagctac ctgtccctga cccccgagca gtggaagtcc 240
 caccggtcct acagctgccca ggtgacacac gagggcagca ccgtggaaaa gaccgtggcc 300
 cccaccgagt gcagc 315
 <210> 73
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Ile, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Asn, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 <223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> Trp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys or His
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (52)..(52)
 <223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (53)..(53)
 <223> Ile, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (54)..(54)

```

<223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (55)..(55)
<223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> Ser, Ala, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (59)..(59)
<223> Thr, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (60)..(60)
<223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (99)..(99)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> Leu, Ala, Ser, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (101)..(101)
<223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> Asn, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> Trp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> Phe, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (105)..(105)
<223> Asp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (106)..(106)
<223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<400> 73
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20          25          30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35          40          45
Trp Ile Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Asn Pro Ser
50          55          60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85          90          95
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100         105         110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 74

```

```

<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asn, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Asn, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Ile, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Gly, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Lys, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asn, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Val, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Tyr, Ala, Ser, Leu, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> Asp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (50)..(50)
<223> Asp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (51)..(51)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(52)
<223> Asp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Arg, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> Pro, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (55)..(55)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Trp
<220>
<221> MOD_RES

```

```

<222> (88)..(88)
<223> Gln, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> Val, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (90)..(90)
<223> Trp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(91)
<223> Asp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (93)..(93)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (94)..(94)
<223> Ser, Ala, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (95)..(95)
<223> Asp, Ala, Ser, Leu, Tyr, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> His, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, Trp hoặc Pro
<220>
<221> MOD_RES
<222> (97)..(97)
<223> Val, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> Val, Ala, Ser, Leu, Tyr, Asp, Gln, Lys, His, Trp hoặc Pro
<400> 74
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20          25          30
Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85          90          95
Xaa Xaa Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100          105

<210> 75
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Gly hoặc Lys
<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asn hoặc Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Asn hoặc His
<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)

```

```

<223> Ile hoặc Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Gly hoặc Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Ser hoặc Lys
<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asn hoặc His
<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Val hoặc Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (51)..(51)
<223> Ser hoặc Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(52)
<223> Asp hoặc Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(91)
<223> Asp hoặc Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> His, Ser, Tyr hoặc Asp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> Val, Ala hoặc Trp
<400> 75
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa
20          25          30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val His
35          40          45
Asp Asp Xaa Xaa Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Xaa Ser Ser Ser Asp Xaa
85          90          95
Val Xaa Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100          105

```