



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

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

(11)



1-0038817

(51)⁷ C07K 16/10; C12N 15/62

(13) B

- (21) 1-2018-04704 (22) 23/03/2017
(86) PCT/KR2017/003156 23/03/2017 (87) WO 2017/164678 28/09/2017
(30) 10-2016-0034727 23/03/2016 KR
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/02/2019 371A
(73) 1. SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION (KR)
1, Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea
2. INSTITUT PASTEUR KOREA (KR)
16, Daewangpangyo-ro 712beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do
13488, Republic of Korea
(72) CHUNG, Junho (KR); KIM, Ki-Hyun (KR); KIM, Hyori (KR); OH, Myoung-don
(KR); PARK, Wan Beom (KR); KIM, Seungtaek (KR); KIM, Jinhee (KR); MIN, Ji-
Young (KR); KO, Meehyun (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI GLYCOPROTEIN VỎ CỦA VIRUT GÂY SỐT NẶNG VỚI HỘI CHỨNG GIẢM TIÊU CẦU, CHẾ PHẨM, BỘ KIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiêu cầu (SFTSV), mầm bệnh gây ra sốt nặng với hội chứng giảm tiêu cầu (SFTS), và được sử dụng để tìm ra hoặc chẩn đoán SFTSV và điều trị SFTS hữu hiệu.

Dòng liên kết glycoprotein Gc

	LPK1	LCR1	LPK2	LCR2	LPK3	LCR3	LPK4
R16c1A02	ELSLTQKNTLSPKSTLSP	QKQVVTWTLA	WQQLPGLAPLLIT	DAERAT	SIPIRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1A04	ELVLTGKVVVFAKQPTTIC	SRSHKLSMTYS	WQQLPGLAPLLIT	DAKQPS	QVPRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1F07	ELSLTQKNTLSPKSTLSP	QKQVVTWTLA	WQQLPGLAPLLIT	DAERAT	SIPIRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1S09	ELVLTGKVVVFAKQPTTIC	SRSHKLSMTYS	WQQLPGLAPLLIT	DAKQPS	QVPRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1S10	ELVLTGKVVVFAKQPTTIC	SRSHKLSMTYS	WQQLPGLAPLLIT	DAKQPS	QVPRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE

Dòng liên kết glycoprotein Gc

	LPK1	LCR1	LPK2	LCR2	LPK3	LCR3	LPK4
R16c1A04	ELSLTQKNTLSPKSTLSP	QKQVVTWTLA	WQQLPGLAPLLIT	DAERAT	SIPIRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1S09	ELVLTGKVVVFAKQPTTIC	SRSHKLSMTYS	WQQLPGLAPLLIT	DAKQPS	QVPRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1S10	ELVLTGKVVVFAKQPTTIC	SRSHKLSMTYS	WQQLPGLAPLLIT	DAKQPS	QVPRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE
R16c1S11	ELVLTGKVVVFAKQPTTIC	SRSHKLSMTYS	WQQLPGLAPLLIT	DAKQPS	QVPRFGKSHSTSTLIRKLAPSHAYTC	QVPRHPTF	FGGKTLIEE

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus - SFTSV), mầm bệnh gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu (severe fever with thrombocytopenia syndrome - SFTS), và được sử dụng để phát hiện hoặc chẩn đoán SFTSV và điều trị SFTS.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu (SFTS) là một loại bệnh truyền nhiễm mới trung gian qua ve, và chủ yếu xảy ra bởi virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu (SFTSV) trung gian bởi *Haemaphysalis longicornis* hoặc *Amblyomma testudinarium*. SFTS được báo cáo lần đầu tại Trung Quốc năm 2009, và bệnh và virus này đã được báo cáo tại Nhật Bản và Hàn Quốc năm 2012. Các triệu chứng chính của SFTS là sốt, đau bụng, buồn nôn, nôn, giảm tiểu cầu hoặc giảm bạch cầu, v.v., và trong trường hợp nghiêm trọng, việc suy năng nhiều cơ quan có thể xảy ra và dẫn đến chết. SFTS thường xảy ra hàng năm tại Trung Quốc, Nhật Bản hoặc Hàn Quốc, và do đó tỷ lệ tử vong gây ra rất cao, và bệnh thường xảy ra trong khoảng thời gian giữa mùa xuân và mùa hè. Chuột đồng sọc đen có thể làm vật chủ hoang của SFTSV, và được cho rằng vật nuôi có thể đóng vai trò là vật chủ, vì kháng thể huyết thanh được tìm thấy với tỉ lệ cao trong những vật nuôi như dê, bò, chó hoặc gà, v.v. trong các khu vực bùng phát dịch chính của Trung Quốc. Đã có báo cáo rằng sự lây nhiễm từ người sang người xảy ra trung gian qua dịch cơ thể của người bị nhiễm, nhưng hiện nay vẫn chưa có tác nhân điều trị hoặc phương pháp ngăn ngừa thích hợp để điều trị hiệu quả SFTS.

Có phương pháp xác định hiệu giá kháng thể kháng SFTSV trong máu để xác định sự nhiễm SFTS. Sau đó, hiệu giá kháng thể kháng SFTSV chủ yếu được đo với kháng thể đối với protein N của SFTSV. Kháng thể là kháng thể đối với protein nội tại SFTSV được lộ ra khi SFTSV bị tuyết chủng. Do đó, chẩn đoán thông thường bằng cách xác định hiệu giá kháng thể kháng SFTSV bị hạn chế vì sự tồn tại của virus còn sống và

các hoạt động tích cực không thể được tìm ra một cách chính xác. Là phương pháp chẩn đoán SFTS khác, phương pháp dò trình tự ARN của SFTSV ở đối tượng nguồn gốc từ cơ thể người được biết là có độ chính xác cao, nhưng có khó khăn khi phân lập ARN virus chất lượng tốt từ đối tượng.

Ngoài ra, đơn sáng chế quốc tế số 2015/053455 (WO2015/053455A1) bộc lộ phương pháp dò kháng thể đối với SFTSV, nhưng đặc biệt là nó không bộc lộ kháng nguyên của các liên kết kháng thể SFTSV và hoạt tính trung hòa của kháng thể ở tất cả.

Do đó, sự phát triển kháng thể hoặc phương pháp hiệu quả để dò, phân lập hoặc làm sạch SFTSV bằng cách khắc phục các hạn chế của phương pháp đo hiệu giá virus không chính xác của phương pháp chẩn đoán phản ứng miễn dịch enzym thông thường để dò lượng protein SFTSV bị giết, hoặc sự tinh sạch thấp thông thường của phương pháp phân lập ARN virus trong máu là cần thiết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất kháng thể có khả năng dò hoặc chuẩn đoán SFTSV và điều trị SFTS hiệu quả. Ngoài ra, vấn đề khác được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất kháng thể liên kết đặc hiệu với SFTSV, cụ thể là glycoprotein vỏ của SFTSV.

Giải pháp kỹ thuật

Để giải quyết các vấn đề kỹ thuật, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết đặc hiệu với SFTSV mới, cụ thể là glycoprotein vỏ của nó. Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp dò, phân lập hoặc tinh sạch SFTSV hiệu quả sử dụng kháng thể này. Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị SFTS hiệu quả sử dụng kháng thể này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện trình tự axit amin của các dòng kháng thể từ Ab1 đến Ab10.

FIG. 2 thể hiện kết quả phân tích ELISA của kháng thể đoạn scFv được tinh sạch đối với glycoprotein vỏ SFTSV Gc và Gn. Số liệu này thể hiện trung bình $\pm$ S.D của các mẫu được lặp lại 3 lần.

FIG. 3 là (A) kết quả phân tích miễn dịch huỳnh quang và (B) phép đo độ mạnh

huỳnh quang của sự lây nhiễm SFTSV. Theo kết quả phân tích miễn dịch huỳnh quang, nó chỉ ra rằng tế bào Vero bị nhiễm SFTSV phản ứng với kháng thể đối với Gn, và nó chỉ ra rằng Ab10 đã ức chế sự lây nhiễm virus phụ thuộc liều. Ab10 có hiệu quả đáng kể trong việc ức chế sự xâm nhập virus so với MAb 4-5.

FIG. 4 là sơ đồ thể hiện phương pháp dò SFTSV sử dụng phức hợp kháng thể-hạt từ tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Kết quả là các tác giả sáng chế đã có những nỗ lực tích cực để vượt qua những hạn chế của các phương pháp chẩn đoán SFTSV thông thường, họ đã tìm ra kháng thể mới liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, cụ thể là Gc hoặc Gn, và phát hiện rằng SFTSV có thể được dò hiệu quả sử dụng nó, để hoàn thành sáng chế.

SFTSV là virus ARN chuỗi đơn âm tính, và thuộc họ *Bunyaviridae*, loài *phlebovirus*. Virus là virus hình cầu đường kính 80~100nm và sử dụng *Haemaphysalis longicornis* là vật trung gian. Bộ gen của virus gồm các đoạn lớn (L), trung bình (M) và nhỏ (S), và các đoạn này mã hóa 6 protein của ARN polymeraza phụ thuộc ARN (RNA dependent RNA polymerase - RdRp), tiền chất glycoprotein (M), glycoprotein N (Gn), glycoprotein C (Gc), nucleocapsit protein (NP) và protein không cấu trúc (non-structural protein - NS).

Theo sáng chế, “kháng thể” có thể bao gồm toàn bộ các kháng thể và kháng nguyên bất kỳ liên kết phần hoặc các chuỗi đơn của chúng. “Kháng thể” xuất hiện tự nhiên là glycoprotein chứa ít nhất hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) được liên kết bằng liên kết disulfua. Mỗi chuỗi nặng gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng ổn định chuỗi nặng (CH). Vùng ổn định chuỗi nặng chứa ba miền, CH1, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và vùng ổn định chuỗi nhẹ (CL). Vùng ổn định chuỗi nhẹ chứa một miền, CL. Các vùng VH và VL có thể được chia nhỏ hơn thành các vùng siêu biến đổi, được gọi là các vùng quyết định bổ cứu (CDR), xen kẽ với các vùng mà được bảo tồn hơn, được gọi là các vùng khung (FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn FR được sắp xếp từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa miền liên kết tương tác với kháng nguyên.

Sáng chế đề xuất kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, cụ thể là glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc hoặc Gn. Tốt hơn là, kháng thể có thể chứa trình tự axit amin đặc hiệu như sau hoặc bao gồm chúng. Ngoài ra, những sự cải biến nhất định mà rõ ràng trong các vùng ổn định của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được bao gồm trong phạm vi của sáng chế trong phạm vi có cùng hoặc tương tự liên kết đặc hiệu. Hơn nữa, vì mỗi trong số các kháng thể này có thể liên kết với glycoprotein vỏ của SFTSV, kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ khác của SFTSV theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách trộn và ghép VH, VL, các trình tự chuỗi nhẹ chiều dài đủ và chuỗi nặng chiều dài đủ (trình tự axit amin và trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin).

Theo một ví dụ, trình tự axit amin của các dòng kháng thể (Ab1~5) liên kết với glycoprotein vỏ Gc theo sáng chế được thể hiện trong các bảng 1 đến 8 dưới đây.

Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 1

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
1	chuỗi nhẹ của Ab1	ELTLTQSPATLSLSPGETATLSC GASQSVSTNYLA WYQQKPGLAPRLLIY DASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLAPEDSAVYYC QQYGSSPLT FGGGTKLEIK
2	chuỗi nhẹ của Ab2	ELVVTQPPSVSGAPGQRVTISC SGSSSNIGNNTVN WYQQLPGTAPKLLIY SNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQADDEADYYC QSFDSLNDWV FGGGTKLTVL
3	chuỗi nhẹ của Ab3	ELELTQPPSVSGAPGQRVTISC TGSSSNIGAGYDVH WYQQLPGTAPKLLIY GNSNRPS GVPDRFSGSKSDTSASLAISGLRSEDEADYYC AAWDDSLNGQVV FGGGTKLTVL
4	chuỗi nhẹ của Ab4	ELVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNTVN WYQQLPGTAPKLLIY SNNQRPP GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC QSYDSSLSYV FGTGTKVTVL
5	chuỗi nhẹ của Ab5	ELVVTQEPSLTVPPGGTVTLTC GSSTGPVTTTQYPY WFQQKPGQAPRTLIY DTNNRHP WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDA-YYC LLTSASAPWV FGGGTKLTVL
6	chuỗi nặng của	QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCAS GGTFSTYAIS WVRQAPGQGLEWMG GIIPISGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA VPV-----

	Ab1	VPAASGPFDDYWG QGTLVTVSS
7	chuỗi nặng của Ab2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVS SISSSSRYIFYADSVKG RFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA SLGYCSGGSCYGFPEGGNAFDIWG QGTMVTVSS
8	chuỗi nặng của Ab3	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIG EIIHSGSTNYPNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RGDYYD----- -SSGAFDYWG QGTLVTVSS
9	chuỗi nặng của Ab4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVS SISSSSRYIFYADSVKG RFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY-- SLGYCSGGSCYGFPEGGNAFDIWG QGTMVTVSS
10	chuỗi nặng của Ab5	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSAS GFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVS AISSDGGSTYYADSVKG RFTISRDNANKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCV NDG----- SSNHFDYWG QGTLVTVSS

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 1 (LFR1 hoặc HFR1) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 2

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
11	LFR1 của Ab1	ELTLTQSPATLSLSPGETATLSC
12	LFR1 của Ab2	ELVVTQPPSVSGAPGQRVTISC
13	LFR1 của Ab3	ELELTQPPSVSGAPGQRVTISC
14	LFR1 của Ab4	ELVLTQPPSASGTPGQRVTISC
15	LFR1 của Ab5	ELVVTQEPSLTVPPGGTVTLTC
16	HFR1 của Ab1	QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCAS
17	HFR1 của Ab2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS
18	HFR1 của Ab3	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS
19	HFR1 của Ab4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
20	HFR1 của Ab5	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSAS

Trình tự axit amin của vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 1 (LCDR1 hoặc HCDR1) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 3

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
21	LCDR1 của Ab1	GASQSVSTNYLA
22	LCDR1 của Ab2	SGSSSNIGNNTVN
23	LCDR1 của Ab3	TGSSSNIGAGYDVH
24	LCDR1 của Ab4	SGSSSNIGSNTVN
25	LCDR1 của Ab5	GSSTGPVTTTQYPY
26	HCDR1 của Ab1	GGTFSTY AIS

27	HCDR1 của Ab2	GFTFSSYSMN
28	HCDR1 của Ab3	GGSFSGYYWS
29	HCDR1 của Ab4	GFTFSSYSMN
30	HCDR1 của Ab5	GFTFSSYAMH

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 2 (LFR2 hoặc HFR2) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 4

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
31	LFR2 của Ab1	WYQQKPGLAPRLLIY
32	LFR2 của Ab2	WYQQLPGTAPKLLIY
33	LFR2 của Ab3	WYQQLPGTAPKLLIY
34	LFR2 của Ab4	WYQQLPGTAPKLLIY
35	LFR2 của Ab5	WFQQKPGQAPRTLIY
36	HFR2 của Ab1	WVRQAPGQGLEWMG
37	HFR2 của Ab2	WVRQAPGKGLEWVS
38	HFR2 của Ab3	WIRQPPGKGLEWIG
39	HFR2 của Ab4	WVRQAPGKGLEWVS
40	HFR2 của Ab5	WVRQAPGKGLEYS

Trình tự axit amin của vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 2 (LCDR2 hoặc HCDR2) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 5

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
41	LCDR2 của Ab1	DASSRAT
42	LCDR2 của Ab2	SNNQRPS
43	LCDR2 của Ab3	GNSNRPS
44	LCDR2 của Ab4	SNNQRPP
45	LCDR2 của Ab5	DTNNRHP
46	HCDR2 của Ab1	GIPISGTANYAQKFQG
47	HCDR2 của Ab2	SISSSSRYIFYADSVKG
48	HCDR2 của Ab3	EIIHSGSTNYPNPSLKS
49	HCDR2 của Ab4	SISSSSRYIFYADSVKG
50	HCDR2 của Ab5	AISSDGGSTYYADSVKG

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 3 (LFR3 hoặc HFR3) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 6

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
51	LFR3 của Ab1	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLAPEDSAVYYC
52	LFR3 của Ab2	GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQADDEADYYC

53	LFR3 của Ab3	GVPDRFSGSKSDTSASLAISGLRSEDEADYYC
54	LFR3 của Ab4	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC
55	LFR3 của Ab5	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDDA-YYC
56	HFR3 của Ab1	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCA
57	HFR3 của Ab2	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCA
58	HFR3 của Ab3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCA
59	HFR3 của Ab4	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAED TAVYY--
60	HFR3 của Ab5	RFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAED TAVYYCV

Trình tự axit amin của vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 3 (LCDR3 hoặc HCDR3) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 7

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
61	LCDR3 của Ab1	QQYGSSPLT
62	LCDR3 của Ab2	QSFDSLNDWV
63	LCDR3 của Ab3	AAWDDSLNGQVV
64	LCDR3 của Ab4	QSYDSSL SYV
65	LCDR3 của Ab5	LLTSASAPWV
66	HCDR3 của Ab1	VPV-----VPAASGPF DYWG
67	HCDR3 của Ab2	SLGYCSGGSCYGFPEGGNAFDIWG
68	HCDR3 của Ab3	RGDYD-----SSGAFDYWG
69	HCDR3 của Ab4	SLGYCSGGSCYGFPEGGNAFDIWG
70	HCDR3 của Ab5	NDG-----SSNHFDYW G

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 4 (LFR4 hoặc HFR4) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gc

Bảng 8

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
71	LFR4 của Ab1	FGGGTKLEIK
72	LFR4 của Ab2	FGGGTKLTVL
73	LFR4 của Ab3	FGGGTKLTVL
74	LFR4 của Ab4	FGTGTKVTVL
75	LFR4 của Ab5	FGGGTKLTVL
76	HFR4 của Ab1	QGTLVTVSS
77	HFR4 của Ab2	QGTMTVTVSS
78	HFR4 của Ab3	QGTLVTVSS
79	HFR4 của Ab4	QGTMTVTVSS
80	HFR4 của Ab5	QGTLVTVSS

Theo một vài phương án làm ví dụ, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc có thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 1, 2, 3, 4 và 5, và chuỗi nặng bao gồm một trong các

trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 6, 7, 8, 9 và 10. Kháng thể chứa các trình tự đặc hiệu này có thể liên kết đặc hiệu và hiệu quả với glycoprotein vỏ, Gc, và do đó có thể được sử dụng hữu hiệu để dò SFTSV.

Theo một phương án làm ví dụ khác, tốt hơn là, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc theo sáng chế có thể được cung cấp làm kháng thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 1 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 6, kháng thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 2 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 7, kháng thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 3 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 8, kháng thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 4 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 9, và kháng thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 5 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 10.

Theo một phương án làm ví dụ khác, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc theo sáng chế có thể bao gồm vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 21, 22, 23, 24 và 25, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 41, 42, 43, 44 và 45, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 61, 62, 63, 64 và 65, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 26, 27, 28, 29 và 30, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 46, 47, 48, 49 và 50, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 66, 67, 68, 69 và 70.

Theo một phương án làm ví dụ khác, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc theo sáng chế có thể được cung cấp làm kháng thể gồm vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 21, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 41, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 61, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 26, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 46, và vùng quyết định

bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 66; kháng thể bao gồm vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 22, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 42, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 62, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 27, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 47, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 67; kháng thể bao gồm vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 23, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 43, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 63, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 28, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 48, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 68; kháng thể bao gồm vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 24, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 44, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 64, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 29, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 49, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 69; hoặc kháng thể bao gồm vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 25, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 45, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 65, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 30, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 50, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 70.

Theo một ví dụ, trình tự axit amin của các dòng kháng thể (Ab6~10) liên kết với glycoprotein vỏ Gn theo sáng chế được thể hiện trong các bảng 9 đến 16 sau đây.

Trình tự axit amin của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 9

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
81	chuỗi nhẹ của Ab6	ELALTQPPSVSVAPGKTAKITC GGDDIGSKTVQ WYQQTSGQAPVLVVY DDSDRPS GIPERFSGANSGNTATLTISRVEAGDEADYYC QVWDGRSDHVV FGGGTKLTVL
82	chuỗi nhẹ của Ab7	ELVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNVVS WYQQPLPGTAPKLLIY DDNRRPS

		GIPDRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYC ATWDGSLTAGRVL FGSGTKLTVL
83	chuỗi nhẹ của Ab8	ELALTQPPSVSVAPAMTAKITC GGDDIGSTTVQ WYQQTSGQAPVLVVY DDSDRPS GIPERFSGANSNTATLTISRVEAGDEADYYC QVWDGRSDHVV FGGGTGLTVL
84	chuỗi nhẹ của Ab9	ELELTQPPSVSGTPGKRVSMS SCGSRNIGGNVVN WYQQLPGKAPKLFYIY NNDQRPS GVPDRVSGSKSGTSVSVAISGLQPEDEADYYC AAWDDILNGVV FGGGTQLTVL
85	chuỗi nhẹ của Ab10	ELVMTQSPSSLSASVGDTVTITC RASQSIYTYLN WYHQTPGKAPKLLIS AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYADVPT FGGGTKLEIK
86	chuỗi nặng của Ab6	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYIFTNYWIG WVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADRSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLKL RGFSGGYGSGRRYFDYWG QGTLVTVSS
87	chuỗi nặng của Ab7	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RLKL RGFSGGYGSGRRYFDYWG QGTLVTVSS
88	chuỗi nặng của Ab8	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYIFTNYWIG WVRQMPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADRSISTANLQWSSLKASDTALYYCA RLKL RGFSGGYGSGRRYFDYWG QGTLVTVSS
89	chuỗi nặng của Ab9	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYNFTNYWIG WVRQLPGKGLEWM GIIYPGDS DTRYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA RIRVIGFYD- -SSPPPLFDYWG QGTLVTVSS
90	chuỗi nặng của Ab10	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSGYGIH WVRQAPGKGLEWV ALISYDGSNKYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KDR----- DYFGSG--FFDYWG QGTLVTVSS

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 1 (LFR1 hoặc HFR1) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 10

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
91	LFR1 của Ab6	ELALTQPPSVSVAPGKTAKITC
92	LFR1 của Ab7	ELVLTQPPSVSAAPGQKVTISC
93	LFR1 của Ab8	ELALTQPPSVSVAPAMTAKITC
94	LFR1 của Ab9	ELELTQPPSVSGTPGKRVSMS C
95	LFR1 của Ab10	ELVMTQSPSSLSASVGDTVTITC
96	HFR1 của Ab6	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS

97	HFR1 của Ab7	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS
98	HFR1 của Ab8	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS
99	HFR1 của Ab9	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS
100	HFR1 của Ab10	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS

Trình tự axit amin của vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 1 (LCDR1 hoặc HCDR1) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 11

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
101	LCDR1 của Ab6	GGDDIGSKTVQ
102	LCDR1 của Ab7	SGSSSNIGNNVVS
103	LCDR1 của Ab8	GGDDIGSTTVQ
104	LCDR1 của Ab9	SGSRSNIGGNVVN
105	LCDR1 của Ab10	RASQSIYTYLN
106	HCDR1 của Ab6	GYIFTNYWIG
107	HCDR1 của Ab7	GYSFTSYWIG
108	HCDR1 của Ab8	GYIFTNYWIG
109	HCDR1 của Ab9	GYNFTNYWIG
110	HCDR1 của Ab10	GFTFSGYGIH

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 2 (LFR2 hoặc HFR2) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 12

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
111	LFR2 của Ab6	WYQQTSGQAPVLVVY
112	LFR2 của Ab7	WYQQLPGTAPKLLIY
113	LFR2 của Ab8	WYQQTSGQAPVLVVY
114	LFR2 của Ab9	WYQQLPGKAPKLFYIY
115	LFR2 của Ab10	WYHQTPGKAPKLLIS
116	HFR2 của Ab6	WVRQMPGKGGLEWM
117	HFR2 của Ab7	WVRQMPGKGGLEWM
118	HFR2 của Ab8	WVRQMPGKGGLEWM
119	HFR2 của Ab9	WVRQLPGKGGLEWM
120	HFR2 của Ab10	WVRQAPGKGGLEWV

Trình tự axit amin của vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 2 (LCDR2 hoặc HCDR2) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 13

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
121	LCDR2 của Ab6	DDSDRPS
122	LCDR2 của Ab7	DDNRRPS

123	LCDR2 của Ab8	DDSDRPS
124	LCDR2 của Ab9	NNDQRPS
125	LCDR2 của Ab10	AASSLQS
126	HCDR2 của Ab6	GIIYPGDS DTRYSPSFQG
127	HCDR2 của Ab7	GIIYPGDS DTRYSPSFQG
128	HCDR2 của Ab8	GIIYPGDS DTRYSPSFQG
129	HCDR2 của Ab9	GIIYPGDS DTRYSPSFQG
130	HCDR2 của Ab10	ALISYDGS NKYYADSVKG

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 3 (LFR3 hoặc HFR3) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 14

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
131	LFR3 của Ab6	GIPERFSGANS GNTATLTISRVEAGDEADYYC
132	LFR3 của Ab7	GIPDRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYC
133	LFR3 của Ab8	GIPERFSGANS GNTATLTISRVEAGDEADYYC
134	LFR3 của Ab9	GVPDRVSGSKSGTSVSVSAISGLQPEDEADYYC
135	LFR3 của Ab10	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
136	HFR3 của Ab6	QVTISADRSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
137	HFR3 của Ab7	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
138	HFR3 của Ab8	QVTISADRSISTANLQWSSLKASDTALYYCA
139	HFR3 của Ab9	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCA
140	HFR3 của Ab10	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA

Trình tự axit amin của vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 3 (LCDR3 hoặc HCDR3) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 15

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
141	LCDR3 của Ab6	QVWDGRSDHVV
142	LCDR3 của Ab7	ATWDGSLTAGRVL
143	LCDR3 của Ab8	QVWDGRSDHVV
144	LCDR3 của Ab9	AAWDDILNGVV
145	LCDR3 của Ab10	QQYADV PVT
146	HCDR3 của Ab6	RLKLRGFSGGYGSGRRYFDYWG
147	HCDR3 của Ab7	RLKLRGFSGGYGSGRRYFDYWG
148	HCDR3 của Ab8	RLKLRGFSGGYGSGRRYFDYWG
149	HCDR3 của Ab9	RIRVIGFYD--SSPPPLFDYWG
150	HCDR3 của Ab10	KDR-----DYFGSG--FFDYWG

Trình tự axit amin của vùng khung chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng 4 (LFR4 hoặc HFR4) của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ Gn

Bảng 16

SEQ ID NO	Kháng thể và vị trí	Trình tự
151	LFR4 của Ab6	FGGGTKLTVL
152	LFR4 của Ab7	FGSGTKLTVL
153	LFR4 của Ab8	FGGGTKLTVL
154	LFR4 của Ab9	FGGGTQLTVL
155	LFR4 của Ab10	FGGGTKLEIK
156	HFR4 của Ab6	QGTLVTVSS
157	HFR4 của Ab7	QGTLVTVSS
158	HFR4 của Ab8	QGTLVTVSS
159	HFR4 của Ab9	QGTLVTVSS
160	HFR4 của Ab10	QGTLVTVSS

Theo một phương án làm ví dụ, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gn theo sáng chế có thể chứa chuỗi nhẹ bao gồm một trong các trình tự axit amin bất kỳ được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 81, 82, 83, 84 và 85, và chuỗi nặng bao gồm một trong các trình tự axit amin bất kỳ được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 86, 87, 88, 89 và 90. Kháng thể chứa các trình tự đặc hiệu này có thể liên kết đặc hiệu và hữu hiệu với glycoprotein vỏ, Gn, và do đó có thể được sử dụng rất hữu dụng để phát hiện SFTSV.

Theo một phương án làm ví dụ khác, tốt hơn là, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gn theo sáng chế có thể được cung cấp làm kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 81 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 86, kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 82 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 87, kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 83 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 88, kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 84 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 89, và kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO 85 và chuỗi nặng bao gồm axit amin của SEQ ID NO 90.

Theo một phương án làm ví dụ khác, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gn theo sáng chế có thể chứa vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 101, 102, 103, 104 và 105, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 121, 122, 123,

124 và 125, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 141, 142, 143, 144 và 145, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 106, 107, 108, 109 và 110, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 126, 127, 128, 129 và 130, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 146, 147, 148, 149 và 150.

Theo một phương án làm ví dụ khác, kháng thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, G_n theo sáng chế có thể được cung cấp làm kháng thể chứa vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 101, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 121, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 141, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 106, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 126, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 146; kháng thể chứa vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 102, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 122, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 142, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 107, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 127, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 147; kháng thể chứa vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 103, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 123, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 143, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 108, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 128, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 148; kháng thể chứa vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 104, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 124, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3) của SEQ ID NO 144, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 109, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 129, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 149; hoặc kháng thể chứa vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 1 (LCDR1) của SEQ ID NO 105, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 2 (LCDR2) của SEQ ID NO 125, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nhẹ 3 (LCDR3)

của SEQ ID NO 145, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 1 (HCDR1) của SEQ ID NO 110, vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 2 (HCDR2) của SEQ ID NO 130, và vùng quyết định bổ cứu chuỗi nặng 3 (HCDR3) của SEQ ID NO 150.

Theo một phương án làm ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể bao gồm kháng thể chứa axit amin là đồng dạng của kháng thể chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mô tả trong bảng 1 hoặc bảng 9 nêu trên. Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế có thể gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm các trình tự LCDR1, LCDR2 và LCDR3, và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm các trình tự HCDR1, HCDR2 và HCDR3, và ít nhất một trong những trình tự CDR có thể có kháng thể được bộc lộ ở trong đây hoặc trình tự axit amin đặc hiệu dựa trên sự cải biến bảo tồn của nó. Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể có các đặc tính chức năng của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc hoặc Gn, và có thể là kháng thể liên kết với cùng nhân tố quyết định kháng nguyên là kháng thể chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được bộc lộ trong bảng 1 hoặc bảng 9. Hơn nữa, kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra sử dụng kháng thể có một hoặc nhiều loại của trình tự chuỗi nhẹ hoặc kháng thể được đề xuất ở đây là nguyên liệu ban đầu cho việc tạo ra kháng thể cải biến, và gồm tất cả các kháng thể có các đặc tính được cải biến một phần từ kháng thể ban đầu.

Theo sáng chế, kháng thể có thể gồm sự cải biến đối với vùng khung trong chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng để cải thiện các đặc tính của kháng thể. Ngoài ra, kháng thể có thể có ít nhất $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}$, $1 \times 10^8 \text{M}^{-1}$, $1 \times 10^9 \text{M}^{-1}$, $1 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ hoặc $1 \times 10^{11} \text{M}^{-1}$ hằng số ái lực (K_A) đối với glycoprotein vỏ của SFTSV.

Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể người hoàn chỉnh liên kết đặc hiệu với SFTSV glycoprotein vỏ. Điều này có thể làm giảm thêm tính kháng nguyên khi được cung cấp vào trong đối tượng người, so với kháng thể khảm, v.v.. Kháng thể người có thể gồm vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ, hoặc chiều dài đủ của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ mà nó là sản phẩm hoặc thu được từ trình tự dòng tế bào mầm đặc hiệu, khi được tập hợp từ hệ thống sử dụng vùng biến đổi hoặc gen globulin miễn dịch dòng tế bào mầm của người chuỗi chiều dài đủ. Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể khử miễn dịch có tính kháng nguyên.

Ngoài ra, theo sáng chế, kháng thể có thể là kháng thể hai đặc hiệu hoặc đa đặc hiệu. Kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể là phân

từ hai đặc hiệu liên kết với hai hoặc nhiều vị trí liên kết hoặc các phân tử đích khác nhau.

Theo một vài phương án làm ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể đơn dòng liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV. Ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể đơn dòng của người hoặc được nhân hóa hoặc kháng thể khảm liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, và kháng thể theo sáng chế có thể gồm vùng ổn định chuỗi nặng của người và vùng ổn định chuỗi nhẹ của người. Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể chuỗi đơn, và kháng thể theo sáng chế có thể là đoạn Fab, và có thể là đoạn biến đổi chuỗi đơn (single-chain variable fragment - scFv), và có thể là lớp kháng thể IgG. Tốt hơn là, kháng thể theo sáng chế có thể là scFv.

Theo sáng chế, kháng thể đơn dòng có thể được sản xuất bằng các phương pháp kháng thể đơn dòng thông thường, và gen kháng thể được tổng hợp có thể được biểu hiện và được tinh sạch bằng cách chèn chúng vào trong vector để biểu hiện kháng thể, tốt hơn là pcDNA, pCI, pCMV hoặc pCEP4. Ngoài ra, sự biến đổi do virus hoặc chất có khả năng gây ung thư của tế bào lympho B có thể được sử dụng, và nó có thể được tạo ra trên nền tảng của trình tự của kháng thể đơn dòng của chuột được điều chế sử dụng hệ thống của chuột. Ví dụ, sử dụng công nghệ sinh học phân tử chuẩn, ADN mã hóa globulin miễn dịch chuỗi nặng và chuỗi nhẹ thu được từ tế bào lai của chuột, và trình tự globulin miễn dịch không phải của chuột có thể được chứa nó.

Theo một vài phương án làm ví dụ, sáng chế đề xuất kháng thể bao gồm khung trong đó axit amin được thế bằng khung kháng thể từ mỗi trình tự dòng tế bào mầm VH hoặc VL của người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

Theo một phương án làm ví dụ khác, sáng chế đề xuất axit nucleic gồm trình tự nucleotit mã hóa polypeptit bao gồm chuỗi nhẹ chứa một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 1, 2, 3, 4 và 5, và polypeptit bao gồm chuỗi nặng bao gồm một trong các trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 6, 7, 8, 9 và 10. Theo một phương án, axit nucleic có thể là một trong các trình tự axit nucleic bất kỳ được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 và 170, và được trình bày ở bảng 17 sau đây (các phần in đậm là các vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL), và các phần gạch chân là các vùng biến đổi chuỗi nặng (VH)).

Bảng 17

SEQ ID NO	Kháng thể	Trình tự axit nucleic
161	Ab1 scFv	<u>GAGCTCACACTCACGCAGTCTCCAGCCACCCTG</u> <u>TCTTTGTCTCCAGGGGAAACAGCCACCCTCTCC</u> <u>TGCGGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCACCAACTAC</u> <u>TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCTGGCG</u> <u>CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAGCAGG</u> <u>GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGT</u> <u>GGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC</u> <u>AGACTGGCGCCTGAAGATTCTGCGGTGTATTAC</u> <u>TGTCAGCAATATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCG</u> <u>GCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAAGGTGGTT</u> <u>CCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCGGTGGCTCGG</u> <u>GCGGTGGTGGGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGG</u> <u>CCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGT</u> <u>CTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCACCT</u> <u>ATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA</u> <u>GGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTC</u> <u>TGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAATTCCAGGGCA</u> <u>GAGTCACCATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACA</u> <u>GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGA</u> <u>CACGGCCGTGTATTACTGTGCGGTACCAGTAGTAC</u> <u>CAGCTGCCAGCGGCCCTTTTGACTACTGGGGCCAG</u> <u>GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCC</u>
162	Ab2 scFv	<u>GAGCTCGTGGTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCT</u> <u>GGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGT</u> <u>TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATACT</u> <u>GTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCC</u> <u>CCCAAACCTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGC</u> <u>CCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCA</u> <u>AGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTG</u> <u>GGCTCCAGGCTGACGATGAGGCTGATTATTACT</u> <u>GCCAGTCCTTTGACAGCAGCCTGAATGATTGGG</u> <u>TGTTTCGGCGGGGGCACCAAGCTGACCGTCCTAG</u> <u>GCGGTGGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCG</u> <u>GTGGCTCGGGCGGTGGTGGGGAGGTGCAGCTGGTG</u> <u>GAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTC</u> <u>CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTT</u> <u>CAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTC</u> <u>CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGT</u> <u>AGTAGTAGTCGTTACATATTCTACGCAGACTCAGT</u> <u>GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCA</u> <u>AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA</u> <u>GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGCCT</u> <u>AGGATATTGTAGTGGTGGTAGCTGCTACGGGTTCC</u> <u>CGGAAGGTGGGAATGCTTTTGATATCTGGGGCCAA</u>

		<u>GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA</u>
163	Ab3 scFv	GAGCTCGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCT GGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGC ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTAT GATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACA GCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAAT CGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGC TCCAAGTCTGACACCTCAGCCTCCCTGGCCATC AGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTAT TACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGC CAGGTGGTATTCTGGCGGAGGCACCAAGCTGACC GTCCTAGGCGGTGGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCT GGTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGCAGGTGCA GCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCC AGCCCCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGA AATCATTCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAATTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGT GACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GAGGTGATTATTATGATAGTAGTGGTGCCTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
164	Ab4 scFv	GAGCTCGTGCTGACTCAGCCACCTTCAGCGTCT GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGT TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACT GTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCCGGAACGGCC CCCAAACCTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGC CCCCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCA AGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACT GCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTTATGTCT TCGGAACCTGGCACCAAGGTGACCGTCCTAGGCG GTGGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCGGTG GCTCGGGCGGTGGTGGGGAGGTGCAGCTGGTGGAG TCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAG TAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGT AGTAGTCGTTACATATTCTACGCAGACTCAGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGA ACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGCCTAGG ATATTGTAGTGGTGGTAGCTGCTACGGGTTCCCGG AAGGTGGGAATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGG ACAATGGTCACCGTCTCTTCA
165	Ab5 scFv	GAGCTCGTGGTGACCCAGGAGCCCTCACTGACT

		GTGCCCCCAGGAGGGACAGTCACTCTCACCTGT GGCTCCAGCACTGGACCTGTCACCACTACTCAG TATCCCTACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCCAG GCCCCCAGGACACTCATTTATGATACCAACAAC AGACACCCCTGGACACCTGCCCCGCTTCTCAGGC TCCCTCCTTGGGGGCAAGGCTGCCCTGACCCTT TCGGGAGCGCAGCCTGAGGATGACGCTTAGTAT TATTGCTTGCTCACCTCTGCTAGCGCTCCTTGGG TGTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTAG GCGGTGGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCG GTGGCTCGGGCGGTGGTGGGCAGGTGCAGCTGGTG CAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTTC CCTGAGACTCTCCTGTTTCAGCCTCTGGATTACCTT CAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGACTGGAATATGTTTCAGCTATTAGT AGTGATGGGGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGT GAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTTCAAATGAGCAGTCTGAGA GCTGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGTGAACGA TGGCAGCTCGAACCATTGTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCCACCGTCTCCTCA
166	Ab6 scFv	GAGCTCGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGTGTCA GTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAAGATTACCTGT GGGGGTGACGACATTGGAAGTAAACTGTGCAA TGGTACCAACAGACCTCAGGCCAGGCCCTGTG CTGGTCGTCTATGACGATAGCGACCGGCCCTCA GGGATCCCTGAGCGATTCTCCGGCGCCAACCTCT GGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTTC GAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTGAG GTGTGGGACGGCAGAAGTGATCATGTGGTTTTTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGCGGT GGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCGGTGGC TCGGGCGGTGGTGGGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTC TGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG <u>AAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACATCTTTACC</u> <u>AACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGG</u> <u>GAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG</u> <u>GTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAA</u> <u>GGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAGGTCCATCAG</u> <u>CACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCT</u> <u>CGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACTAAAG</u> <u>CTCCGGGGGTTTTTCGGGCGGCTATGGTTCAGGGAG</u> <u>ACGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG</u> <u>TCACCGTCTCCTCA</u>
167	Ab7 scFv	GAGCTCGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCT GCGGCCCCAGGACTGAAGGTCACCATCTCCTGC TCTGGAAGCAGCTCTAACATTGGGAATAATGTT

		GTATCCTGGTACCAGCAACTCCCAGGAACAGCC CCCAAACTCCTCATTTATGACGATAACCGGCGA CCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCC AAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGACATCACC GGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTACTAC TGC GCAACATGGGATGGCAGCCTGACTGCTGGC CGTGTGTTGTTTCGGCAGTGGCACCAAGCTGACC GTCCTAGGTGGTGGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCT GGTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGCAGGTGCA GCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG <u>GGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGA</u> <u>TACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCG</u> <u>CCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGG</u> <u>ATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAACCAGATACAGC</u> <u>CCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCAACCATCTCAGCCGA</u> <u>CAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCA</u> <u>GCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT</u> <u>GCGAGACTAAAGCTCCGGGGGTTTTTCGGGCGGCTA</u> <u>TGGTTCAGGGAGCCGCTACTTTGACTACTGGGGCC</u> <u>AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA</u>
168	Ab8 scFv	GAGCTCGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGTGTCA GTGGCCCCAGCAATGACGGCCAAGATTACCTGT GGGGGTGACGACATTGGAAGTACTACTGTGCAA TGGTACCAACAGACCTCAGGCCAGGCCCTGTG CTGGTCGTCTATGACGATAGCGACCGGCCCTCA GGGATCCCTGAGCGATTCTCCGGCGCCAACTCT GGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTC GAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTGAG GTGTGGGACGGCAGAAGTGATCATGTGGTTTTTC GGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGCGGT GGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCGGTGGC TCGGGCGGTGGTGGGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTC TGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTG AAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACATCTTTACC AACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGG GAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG GTGACTCTGATAACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAA GGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAGGTCCATCAG CACCGCCAACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCT CGGACACCGCCCTGTATTACTGTGCGAGACTAAAG CTCCGGGGGTTTTTCGGGCGGCTATGGTTCAGGGAG ACGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG TCACCGTCTCCTCA
169	Ab9 scFv	GAGCTCGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCT GGGACCCCCGGGAAGAGGGTCAGTATGTCTTGT TCTGGAAGTAGGTCCAACATCGGAGGTAATGTT GTGAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAAAGGCC

		CCCAAACTCTTCATCTACAATAATGATCAGCGGC CCTCAGGGGTCCCTGACCGAGTCTCTGGCTCCA AGTCAGGCACCTCAGTCTCCGTGGCCATCAGTG GGCTCCAGCCTGAAGATGAGGCTGATTATTACT GTGCAGCTTGGGATGACATCCTGAATGGTGTGG TCTTCGGCGGAGGGACCCAGCTGACCGTCCTCG GCGGTGGTTCCTCTAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCG GTGGCTCGGGCGGTGGTGGGCAGGTGCAGCTGGTG <u>CAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCCGGGGAGT</u> <u>CTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACA</u> <u>TCACCAACTACTGGATCGGGTGGGTGCGCCAGCTG</u> <u>CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTA</u> <u>TCCTGGTGACTCCGACACCAGATATAGCCCGTCCTT</u> <u>CCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA</u> <u>TCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG</u> <u>GCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAAT</u> <u>TCGAGTTATCGGATTCTATGATAGTAGCCCCCGCC</u> <u>CTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA</u> <u>CCGTCTCCTCA</u>
170	Ab10 scFv	GAGCTCGTGATGACTCAGTCTCCATCTTCCCTG TCCGCATCTGTGGGAGACACAGTCACCATCACT TGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTACACCTATTTA AATTGGTATCACCAGACACCAGGGAAAGCCCCCT AAACTCCTGATTTCTGCTGCATCTAGTTTGCAA GTGGTGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTC TGCAACCTGAGGATTTTGCAACGTACTACTGTC AACAGTATGCGGATGTCCCGGTCACTTTTCGGCG GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAAGGTGGTTCCTC TAGATCTTCCTCCTCTGGTGGCGGTGGCTCGGGCGG TGGTGGGGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAG <u>GCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC</u> <u>TGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGGCTATGGC</u> <u>ATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT</u> <u>GGAGTGGGTGGCACTTATATCATATGATGGAAGTA</u> <u>ATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATT</u> <u>ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTA</u> <u>TCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGG</u> <u>CTGTGTATTACTGTGCGAAAGATCGGGATTACTTTG</u> <u>GTTTCAGGGTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACC</u> <u>CTGGTCACCGTCTCCTCA</u>

Theo một phương án làm ví dụ khác, kháng thể theo sáng chế có thể gồm trình tự axit amin có ít nhất 90%, 95%, 97%, 98% hoặc 99% trình tự tương đồng với một trong các trình tự axit amin bất kỳ được bộc lộ trong các bảng 1 đến 16 nêu trên, bên trong phạm vi mà tính đặc hiệu kháng thể đối với glycoprotein vỏ của SFTSV được duy

trì. Ngoài ra, axit nucleic có thể biểu hiện kháng thể theo sáng chế có thể bao gồm axit nucleic có ít nhất 90%, 95%, 97%, 98% hoặc 99% trình tự tương đồng với một trong các trình tự axit nucleic bất kỳ được bộc lộ trong bảng 17 bên trên.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất vector và tế bào vật chủ bao gồm axit nucleic. Vector theo sáng chế có thể bao gồm axit nucleic mã hóa trình tự axit amin của kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc, hoặc axit nucleic mã hóa axit amin của kháng thể liên kết với Gn. Mặt khác, vector theo sáng chế có thể biểu hiện kháng thể hai đặc hiệu, bằng cách bao gồm tất cả hai loại axit nucleic.

Theo một phương án làm ví dụ, sáng chế đề xuất (1) đoạn ADN tái tổ hợp thứ nhất mã hóa chuỗi nặng của kháng thể theo sáng chế, và (2) đoạn ADN tái tổ hợp thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế. Theo một phương án làm ví dụ khác, sáng chế đề xuất tế bào vật chủ bao gồm đoạn ADN tái tổ hợp mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ theo sáng chế, tương ứng. Theo một vài phương án làm ví dụ, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó là kháng thể đơn dòng của người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó.

Để biểu hiện polynucleotit mã hóa kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ của SFTSV theo sáng chế, các vector biểu hiện khác nhau có thể được sử dụng. Để sản xuất kháng thể trong tế bào vật chủ động vật có vú, cả hai vector biểu hiện dựa trên virus và không phải virus có thể được sử dụng. Ví dụ, các vector như pcADN, pCI, pCMV hoặc pCEP4, và tương tự và các tế bào vật chủ như HEK293, CHO hoặc CHO-DG44, và tương tự có thể được sử dụng.

Tế bào vật chủ mang và biểu hiện kháng thể theo sáng chế có thể là tế bào prokaryotic hoặc eukaryotic. Ví dụ, tế bào vật chủ có thể là *E.Coli*, tốt hơn là, *E.coli* ER2738, HB2151, BL21 và tương tự, và chúng có thể hữu dụng cho việc tách dòng và biểu hiện polynucleotit theo sáng chế. Ngoài ra, là các vật chủ vi sinh khác, *Bacillus*, ví dụ, *Bacillus subtilis* hoặc các vi khuẩn đường ruột khác, ví dụ, *Salmonella* hoặc *Serratia*, hoặc các loài *Pseudomonas* khác nhau có thể được sử dụng. Để biểu hiện kháng thể theo sáng chế, các vi sinh vật khác, ví dụ, nấm men có thể được sử dụng, và tế bào côn trùng kết hợp với vector baculovirus cũng có thể được sử dụng.

Theo một vài phương án làm ví dụ ưu tiên, tế bào vật chủ động vật có vú có thể

được sử dụng cho việc biểu hiện và điều chế glycoprotein vỏ SFTSV liên kết polypeptit theo sáng chế. Ví dụ, nó có thể là dòng tế bào lai biểu hiện gen globulin miễn dịch nội sinh hoặc dòng tế bào động vật có vú mang vector biểu hiện ngoại sinh. Hơn nữa, nó có thể bao gồm ví dụ, dòng tế bào CHO, dòng tế bào Cos, tế bào HeLa, dòng tế bào u tủy, dòng tế bào HEK, tế bào B được biến đổi và tế bào lai, là các tế bào người và động vật bất kỳ. Ngoài ra, nhiều dòng tế bào vật chủ thích hợp có thể tiết ra globulin miễn dịch có thể được sử dụng, và tốt hơn là, HEK293, CHO hoặc CHO-DG44 có thể được sử dụng.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm để chẩn đoán SFTSV bao gồm một hoặc nhiều loại glycoprotein vỏ SFTSV liên kết phân tử (ví dụ, kháng thể liên kết Gc hoặc Gn hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó). Chế phẩm để chẩn đoán theo sáng chế có thể được sử dụng hữu ích để thăm dò, phân lập hoặc tinh sạch SFTSV. Ngoài ra, chế phẩm có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều loại tác nhân khác thích hợp cho việc chẩn đoán SFTSV. Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp để chẩn đoán SFTSV bằng cách sử dụng kháng thể theo sáng chế. Phương pháp có thể được sử dụng để thăm dò hoặc chẩn đoán định lượng và định tính SFTSV. Cụ thể là, phương pháp chẩn đoán có thể bao gồm xét nghiệm chẩn đoán để xác định sự biểu hiện của glycoprotein vỏ và/hoặc axit nucleic của SFTSV và chức năng của glycoprotein vỏ của SFTSV từ mẫu sinh học (ví dụ, máu, huyết thanh, tế bào hoặc mô) hoặc đối tượng đang bị hoặc đang có nguy cơ phát triển SFTS. Theo sáng chế, sự thăm dò bao gồm phân tích định tính và/hoặc định lượng, và bao gồm thăm dò sự tồn tại và không có mặt và thăm dò hiệu giá virut, và phương pháp này đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, và những người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể lựa chọn phương pháp thích hợp để tiến hành sáng chế.

Theo sáng chế, việc thăm dò chẩn đoán hoặc chẩn đoán SFTSV có thể được dò bằng phân tích miễn dịch phóng xạ, thẩm tách western, ELISA (phân tích hấp thụ miễn dịch liên kết enzym) hoặc thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, v.v. mà dò phức hợp kháng thể-kháng nguyên. Theo sáng chế, kháng nguyên có thể được gắn nhãn bằng nhãn như vật liệu có hoạt tính phóng xạ, enzym hoặc vật liệu huỳnh quang, v.v..

Theo một phương án, phương pháp chẩn đoán theo sáng chế có thể sử dụng phức hợp trong đó kháng thể đối với glycoprotein vỏ của SFTSV được kết hợp với các hạt từ tính. Cụ thể là, phương pháp có thể dò, phân lập hoặc tinh sạch SFTSV một cách hiệu

quả, sử dụng phức hợp trong đó kháng thể đặc hiệu đối với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc hoặc Gn được kết hợp với các hạt từ tính. Kháng thể đối với phức hợp glycoprotein vỏ SFTSV - hạt từ tính kết hợp với SFTSV tồn tại trong đối tượng sử dụng các đặc tính của kháng thể và ở thời điểm đó, khi các hạt từ tính bị kéo bởi lực từ, virus và các vật liệu khác trong đối tượng bị tách ra, do đó làm tinh sạch hiệu quả virus. Virus được tinh sạch bằng cách này tương đối hữu dụng cho sự phân lập ARN, vì các tạp chất đã loại bỏ, và thông qua đó, số liệu kết quả tinh sạch chất lượng tốt có thể thu được. Ngoài ra, sự đáp ứng hóa miễn dịch sử dụng kháng thể khác có thể được xử lý đối với virus được gắn vào các hạt từ tính, và qua đó, SFTSV tồn tại trong đối tượng có thể được xác định nhanh chóng. Sơ đồ biểu diễn của phương pháp chẩn đoán này được thể hiện trong FIG. 4.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất kit chẩn đoán SFTSV bao gồm kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ của SFTSV. Kit này có thể gồm một hoặc nhiều kháng thể bất kỳ đã nêu trên và thuốc thử để dò phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Là thuốc thử để dò phức hợp kháng nguyên-kháng thể, thuốc thử được sử dụng để phân tích miễn dịch phóng xạ, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay - phân tích hấp thụ miễn dịch liên kết enzym) hoặc phân tích miễn dịch huỳnh quang và tương tự có thể được sử dụng.

Ví dụ, để thăm dò phản ứng miễn dịch, thuốc thử thăm dò có thể được gắn nhãn trực tiếp hoặc gián tiếp ở dạng kẹp giữa. Trong trường hợp phương pháp gắn nhãn trực tiếp, mẫu huyết thanh được sử dụng cho phân tích, v.v. có thể được gắn nhãn bằng nhãn huỳnh quang như Cy3 hoặc Cy5. Trong trường hợp phương pháp kẹp giữa, sự thăm dò có thể được tiến hành bằng cách kết hợp protein đích với kháng thể thăm dò được gắn nhãn, sau sự kết hợp mẫu huyết thanh không được gắn nhãn bằng phân tích trong đó thuốc thử thăm dò được gắn trước. Trong trường hợp phương pháp kẹp giữa, vì độ nhạy và tính đặc hiệu có thể tăng lên, sự thăm dò ở mức độ pg/mL là có khả năng. Ngoài ra, vật liệu có tính phóng xạ, vật liệu màu, hạt từ tính hoặc hạt điện tử dày đặc và tương tự có thể được sử dụng làm vật liệu gắn nhãn. Kính hiển vi đồng tiêu cự có thể được sử dụng cho độ mạnh huỳnh quang, và ví dụ, có thể thu được từ Affymetrix, Inc. hoặc Agilent Technologies, Inc, v.v..

Kit theo sáng chế cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung cần thiết cho phân tích liên kết, và ví dụ, có thể bao gồm thêm đệm liên kết, thuốc thử cần

để điều chế mẫu, ống tiêm để thu máu hoặc đối chứng âm tính và/hoặc dương tính. Kit theo sáng chế có thể bao gồm các thuốc thử thăm dò khác nhau có thể được cung cấp cho phân tích ELISA, phân tích kit nhanh bằng que thử, vi phân tích (microarray), khuếch đại gen, hoặc phân tích miễn dịch, v.v. theo các khía cạnh phân tích, và các thuốc thử thăm dò thích hợp có thể được chọn lọc theo các khía cạnh phân tích.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm kháng thể liên kết với glycoprotein vỏ SFTSV theo sáng chế. Tốt hơn là, được phẩm có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị SFTS. Kháng thể theo sáng chế có thể ngăn ngừa hoặc điều trị hiệu quả SFTS, bằng cách trung hòa SFTSV và phong bế sự phát triển của virut.

Theo sáng chế, chế phẩm có thể chứa thêm một hoặc nhiều loại chất khác thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến SFTSV. Chất mang có thể được sử dụng cho được phẩm có thể tăng cường hiệu quả của chế phẩm, hoặc làm ổn định chế phẩm, hoặc điều chế chế phẩm dễ dàng. Chất mang được dụng có thể bao gồm dung môi sinh lý được chấp nhận, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất đẳng trương hoặc chất làm chậm hấp thụ và tương tự.

Theo sáng chế, được phẩm có thể được cung cấp bằng nhiều phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, và đường và/hoặc phương pháp cung cấp có thể khác nhau phụ thuộc vào kết quả mong muốn. Được phẩm có thể được cung cấp bằng các phương pháp cung cấp, ví dụ, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, trong màng bụng hoặc dưới da, và tương tự. Theo đường cung cấp, hợp chất hoạt động, kháng thể có thể được phủ chất để bảo vệ hợp chất khỏi tác động của axit và các điều kiện tự nhiên khác mà có thể làm bất hoạt hợp chất.

Theo sáng chế, chế phẩm có thể là dịch vô trùng. Để thu được độ lỏng thích hợp, ví dụ, chất phủ như là lexitin hoặc chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng. Ngoài ra, chế phẩm có thể bao gồm chất đẳng trương (ví dụ, đường, polyalcohol, mannitol, sorbitol, và natri clorit, v.v.) hoặc chất làm chậm hấp thụ (nhôm monostearat hoặc gelatin, v.v.).

Theo sáng chế, được phẩm có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và được tiến hành thông thường, và tốt hơn là, có thể được điều chế ở điều kiện GMP. Được phẩm có thể bao gồm liều dùng có hiệu quả trị liệu hoặc

liều dùng công hiệu của kháng thể liên kết glycoprotein vỏ SFTSV. Ngoài ra, mức độ liều dùng của các thành phần hoạt động trong dược phẩm có thể đủ để đạt được hiệu quả điều trị mà không gây độc cho bệnh nhân.

Theo sáng chế, liều điều trị có thể được chuẩn độ để tối ưu độ an toàn và tính hiệu quả. Khi kháng thể theo sáng chế được cung cấp một cách có hệ thống, phạm vi liều dùng có thể là khoảng 0,0001 đến 100 mg, thông thường hơn là 0,01 đến 15 mg trên mỗi 1 kg cân nặng của vật chủ. Phương pháp điều trị làm ví dụ đòi hỏi cung cấp có hệ thống hai tuần một lần, hoặc một tháng một lần, hoặc mỗi ba đến sáu tháng một lần. Theo một số phương pháp cung cấp có hệ thống, liều dùng là, và theo một số phương pháp, liều dùng có thể được điều chỉnh để đạt được nồng độ kháng thể huyết thanh từ 1 đến 1000 $\mu\text{g/mL}$ theo một số phương pháp cung cấp hệ thống và 25 đến 500 $\mu\text{g/mL}$ theo một số phương pháp. Mặt khác, khi cung cấp tần suất thấp được yêu cầu, kháng thể có thể được cung cấp bởi tác nhân giải phóng theo thời gian. Liều dùng và tần suất có thể được làm khác theo nửa đời của kháng thể ở bệnh nhân. Theo các mục đích dự phòng, liều dùng tương đối thấp có thể được cung cấp tại các khoảng thời gian tương đối không thường xuyên trong một khoảng thời gian dài.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị SFTS sử dụng dược phẩm này. Phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị có thể gồm việc cung cấp chế phẩm chứa kháng thể theo sáng chế ở lượng có hiệu quả trị liệu. “Lượng có hiệu quả trị liệu” đề cập đến lượng kháng thể theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa nó mà có hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh SFTS.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng glycoprotein vỏ SFTSV liên kết kháng thể để tạo ra chế phẩm chẩn đoán SFTSV. Để tạo ra chế phẩm chẩn đoán, kháng thể hoặc chế phẩm chứa chúng theo sáng chế có thể bao gồm các thành phần bổ sung như chất mang được chấp nhận, v.v..

Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng glycoprotein vỏ SFTSV liên kết kháng thể. Kháng thể liên kết đặc hiệu với SFTSV theo sáng chế có thể được sử dụng để chẩn đoán SFTSV, và có thể được sử dụng là sự chẩn đoán sử dụng việc xác định sự biểu hiện của glycoprotein vỏ và/hoặc axit nucleic của SFTSV và chức năng của protein từ đối tượng đang bị hoặc đang có nguy cơ phát triển SFTS. Ngoài ra, kháng thể theo sáng

chế có thể được sử dụng là việc sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị SFTS gây ra bởi SFTSV đối với người đang có nguy cơ phát triển hoặc đang bị SFTS.

Các hiệu quả tích cực

Kháng thể theo sáng chế có thể liên kết đặc hiệu với glycoprotein vỏ của SFTSV, Gc hoặc Gn, và do đó SFTSV có thể được dò hoặc được chuẩn đoán một cách hiệu quả và SFTS có thể được điều trị, sử dụng kháng thể theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ, v.v. sẽ được mô tả chi tiết để tạo điều kiện cho sự hiểu biết về sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ theo sáng chế có thể được cải biến thành nhiều dạng khác nhau, và phạm vi của sáng chế không nên được hiểu là bị giới hạn bởi các ví dụ sau đây. Các ví dụ theo sáng chế được đề xuất để mô tả sáng chế một cách đầy đủ hơn đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ 1: Tạo ra tế bào

Tế bào Vero thu được từ thận của khỉ xanh Châu Phi được mua từ Ngân hàng dòng tế bào Hàn Quốc, và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong điều kiện cacbon đioxit 5% với môi trường Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 (Welgene) được bổ sung 2% huyết thanh nhau thai bò bất hoạt nhiệt (Gibco) và penixillin-streptomycin (Gibco).

Ví dụ 2: Tạo ra chủng virus

Virus SFTS được sử dụng trong thí nghiệm này là KF358691 được phân lập từ mẫu huyết thanh của bệnh nhân nữ 63 tuổi được nhập viện ở Bệnh viện Đại học Quốc gia Seoul và chết năm 2012 [Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. Emerging infectious diseases. 2013;19(11):1892-4.]. Virus đã phân lập được cấy truyền vào lớp đơn của tế bào Vero và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong môi trường cacbon đioxit 5%. Virus được sinh trưởng trong tế bào Vero và toàn bộ thử nghiệm được thực hiện ở đời virus thứ ba của sự nuôi cấy virus. Sử dụng phương pháp Reed-Muench, liều lây nhiễm nuôi cấy mô 50% (TCID₅₀) được chuẩn độ trong tế bào Vero.

Ví dụ 3: Tạo ra glycoprotein virus SFTS tái tổ hợp và protein dung hợp kháng thể đoạn

biến đổi chuỗi đơn

Trình tự axit amin của glycoprotein của virus SFTS sử dụng trong thí nghiệm này đã được báo cáo trước đây [Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerging infectious diseases*. 2013;19(11):1892-4.]. Để có được mạch ADN mã hóa glycoprotein virus SFTS, trình tự ADN được tối ưu hóa codon người tương ứng với trình tự axit amin của glycoprotein virus SFTS của SEQ ID NO 171 (Số gia nhập GenBank AGT98506, axit amin 20-452 đối với glycoprotein Gn, các axit amin 563-1035 đối với glycoprotein Gc) được tổng hợp (GenScript).

Để biểu hiện quá mức glycoprotein virus SFTS tái tổ hợp Gc và Gn mà được dung hợp với vùng Fc globulin miễn dịch G1 (IgG1) người (Gc-Fc, Gn-Fc) hoặc dung hợp với vùng ổn định chuỗi k Ig của người (Gc-Ck, Gn-Ck), gen mã hóa glycoprotein SFTS được tạo ra theo phương pháp đã bộc lộ trong [Park S, Lee DH, Park JG, Lee YT, Chung J. A sensitive enzyme immunoassay for measuring cotinine in passive smokers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411(17-18):1238-42.], [Lee Y, Kim H, Chung J. An antibody reactive to the Gly63-Lys68 epitope of NT-proBNP exhibits O-glycosylation-independent binding. *Experimental & molecular medicine*. 2014;46:e114.].

Đầu tiên, trình tự ADN thu được bằng cách khuếch đại vùng Fc của IgG1 người sử dụng hai loại mồi (5'-GAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCAC-3') và (5'-GGATCCTCATTTACCCGGGGACAGGGAG-3') từ thư viện cADN có nguồn gốc từ tủy người (Clontech Laboratories), hoặc vùng ổn định được tổng hợp của chuỗi k Ig người (UniProtKB/Swiss-Prot: P01834.1) được cải biến để được đặt ở phía ADN 3' của trình tự gen để được bổ sung. Trình tự gen để được bổ sung được tách dòng trong vector pCEP4 cải biến (Invitrogen) để có thể bổ sung gen bằng enzym giới hạn SfiI.

Dòng kháng thể được sản xuất ở dạng protein dung hợp vùng Fc IgG1 người - đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv-Fc) sử dụng ADN mã hóa scFv của mỗi dòng. Sau đó, vector này được chuyển vào trong tế bào HEK293F (Invitrogen) bằng cách sử dụng polyetylenimin (Polysciences), và tế bào được chuyển được nuôi cấy trong môi trường biểu hiện FreeStyle™ 293 chứa 100 U/L penixillin-streptomycin. Protein dung hợp glycoprotein virus SFTS tái tổ hợp được biểu hiện quá mức được tinh sạch thông qua

sức ký ái lực sử dụng cột A/KappaSelect và hệ thống sắc ký tinh khiết AKTA (GE Healthcare).

Ví dụ 4: Xây dựng thư viện kháng thể và quy trình chọn lọc ái lực

Các tế bào đơn nhân máu ngoại biên của bệnh nhân được phục hồi từ SFTS được thu thập sử dụng dung dịch Ficoll-Paque (GE Healthcare). Toàn bộ ARN được tách sử dụng thuốc thử TRIzol (Invitrogen), và cADN được tổng hợp từ toàn bộ ARN sử dụng kit tổng hợp cADN mạch thứ nhất SuperScript III với mỗi oligo(dT). Sử dụng cADN, thư viện biểu hiện thực khuẩn thể (phage-display) của đoạn biến đổi chuỗi đơn (single chain variable fragment - scFv) của người được xây dựng sử dụng vector phagemid pComb3XSS. Ngoài ra, để chọn lọc dòng scFv từ thư viện, như được bộc lộ trong [Barbas CF, Burton DR, Scott JK, Silverman GJ. Phage display: a laboratory manual: CSHL Press; 2004.], 4 vòng chọn lọc ái lực được tiến hành. 3 μ g protein dung hợp vùng Fc IgG1 người glycoprotein virus SFTS tái tổ hợp Gc hoặc Gn (Gc-Fc, Gn-Fc) được sử dụng để phủ 5×10^6 hạt epoxy Dynabeads M-270 từ tính (Invitrogen) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất cho mỗi vòng sàng lọc của kỹ thuật chọn lọc ái lực (biopanning). Và sau đó hạt này liên kết với protein được sử dụng cho quy trình chọn lọc ái lực.

Ví dụ 5: Sàng lọc kháng thể đoạn biến đổi chuỗi đơn đối với virus SFTS

Để chọn lọc dòng kháng thể đơn liên kết với glycoprotein virus SFTS, dòng thực khuẩn thể được chọn lọc từ vòng cuối của biopanning, và thực khuẩn thể biểu hiện scFv được tạo ra đối với phân tích miễn dịch enzym thực khuẩn thể. Đĩa vi phiếm (Corning) được phủ bằng được phủ bằng 100 ng protein dung hợp vùng ổn định chuỗi k Ig người Gc, Gn tái tổ hợp (Gc-Ck, Gn-Ck) trên mỗi giếng ở 4°C qua đêm. Giếng này được khóa bằng 3% (khối lượng/thể tích) BSA trong 100 μ l PBS ở 37°C trong 1 giờ, và được nuôi cấy với 50 μ l dịch nổi nuôi cấy chứa thực khuẩn thể ở 37°C trong 2 giờ, và được rửa bằng 0,05% (thể tích/thể tích) Tween20 trong 150 μ l PBS ba lần. Sau đó, 50 ml kháng thể kháng M13 liên kết peroxidaza cải ngựa (horseradish peroxidase - HRP) được chứng cất trong đệm khóa (1:5000) được bổ sung vào mỗi giếng, và sau đó đĩa này được nuôi cấy ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi rửa bằng 150 μ l PBST 0,05%, 50 μ l dung dịch cơ chất axit 2,2-azino-bis-3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonic (ABTS) (Pierce) được bổ sung vào mỗi giếng, và được nuôi cấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Và sau đó độ hấp thụ của mỗi giếng được đo ở 405 nm sử dụng đầu đọc vi phiếm (Labsystems).

Ví dụ 6: Phân tích sự trung hòa

Kháng thể dung hợp scFv-Fc đặc hiệu virus SFTS (100µl/ml) được pha loãng hàng loạt để giảm 10 lần mỗi lần là 0,01 µl/ml. Các scFv của mỗi nồng độ được pha trộn ở thể tích đương lượng virus SFTS 100 TCID₅₀ (chủng KF358691) và được nuôi cấy ở 37°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp virus-kháng thể được chuyển đến lớp đơn của tế bào Vero trong buồng hiển vi đồng tiêu cự 8 giếng và được nuôi cấy ở 37°C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ hỗn hợp virus-kháng thể, mẫu được nuôi cấy trong môi trường RPMI-1640 chứa FBS 2% và kháng sinh ở 37°C dưới điều kiện cacbon đioxit 5%. Tế bào Vero trong buồng hiển vi đồng tiêu cự 8 giếng được sử dụng cho phân tích miễn dịch huỳnh quang (immune fluorescence assay - IFA). Tất cả các thí nghiệm này được tiến hành ba lần và hiệu quả trung hòa tương đối được đo bằng việc so sánh với MAb 4-5 [Xiling Guo et al. A human antibody neutralizing SFTS virus, an emerging hemorrhagic fever virus, 2013. Clin. Vaccine Immunol. 2013;20(9):1426-32.] là đối chứng dương tính và kháng thể kháng virus bệnh newcastle (newcastle disease virus - NDV) là đối chứng âm tính.

Ví dụ 7: Phân tích miễn dịch huỳnh quang (IFA) và phép đo cường độ huỳnh quang

Hiệu quả trung hòa tương đối được đo sử dụng phân tích miễn dịch huỳnh quang (IFA). Tế bào được hoặc không được điều trị bằng hỗn hợp virus-kháng thể có hoặc không có Ab10, MAb 4-5 (đối chứng dương), kháng NDV (đối chứng âm) được nuôi cấy trong 2 ngày. Tế bào được cố định bằng paraformaldehyt 4% trong muối đệm phosphat (PBS) trong 1 giờ. Sau khi khoá và thấm trên các lam kính bằng triton X-100 0,1% trong huyết thanh thai bò (BSA) 1%, chúng được nuôi cấy cùng với kháng thể Ab6 dòng glycoprotein Gn kháng virus SFTS (5µl/ml) ở 4°C qua đêm. Tế bào được rửa và nuôi cấy với IgG kháng người được liên kết với chất phát tín hiệu huỳnh quang isothiocyanat (fluorescein isothiocyanate – FITC) (Pierce) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. 4',6-diamidino-2-phenylindol dihydroclorua (DAPI) được sử dụng để nhuộm nhân tế bào. Các mẫu được thí nghiệm với kính hiển vi đồng tiêu cự (Leica, Buffalo Grove, IL, USA). Cường độ tín hiệu huỳnh quang được đo sử dụng máy tính được hỗ trợ phần mềm Bộ ứng dụng Leica huỳnh quang tiên tiến (Leica application suite advanced fluorescence - LAS AF). Các ảnh hiển vi được chụp tại 5 vùng của mỗi lam kính sử dụng đèn x10/0,3, và 3 giá trị trung bình được sử dụng để phân tích. Tín hiệu DAPI được thiết lập ở ánh sáng laze đi-ốt màu xanh 405 nm và Alexa 488 được điều chỉnh bằng laze ion Argon.

Ví dụ 8: Sản xuất kháng thể scFv kháng virus SFTS

Thư viện scFv người được sàng lọc sinh học đối với glycoprotein virus SFTS tái tổ hợp. Sau 4 vòng sàng lọc, dòng kháng thể được sàng lọc bằng phân tích hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA). Kết quả chỉ ra rằng 10 dòng (Ab1 đến 5 đối với Gc và Ab6 đến 10 đối với Gn) nhận ra virus SFTS thông qua ELISA. Kết quả phân tích ELISA được thể hiện trong FIG. 2, và trình tự axit amin của mỗi dòng kháng thể được thể hiện trong FIG. 1.

Ví dụ 9: Hoạt tính trung hòa của kháng thể đối với virus SFTS

Hoạt tính trung hòa của kháng thể scFv-hFc được tinh sạch đối với virus SFTS được thử nghiệm trên các tế bào Vero. Trong số 10 dòng (Ab1 đến Ab10) được thử nghiệm, Ab10 biểu hiện hoạt tính trung hòa mạnh nhất. Kháng thể scFv-hFc Ab10 (100 μ l/ml) được pha loãng 10 lần và chuẩn độ đối với virus SFTS 100 TCID₅₀ (chủng KF358691). Kết quả phân tích miễn dịch huỳnh quang và phép đo cường độ huỳnh quang của sự lây nhiễm SFTSV được thể hiện trong FIG. 3.

Trong phân tích miễn dịch huỳnh quang (IFA), tế bào xử lý bằng Ab10 (100 μ l/ml) biểu hiện sự lây nhiễm virus ít nhất và hoạt tính trung hòa của nó phụ thuộc liều dùng. Nói theo cách khác, lượng Mab 10 được điều trị càng nhiều, số lượng tế bào bị nhiễm virus SFTS càng nhỏ. So sánh với Mab 4-5 (đối chứng dương), Ab10 thể hiện hoạt tính trung hòa cao đáng kể. Kháng thể đối chứng âm tất cả đều không thể hiện hoạt tính trung hòa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể gắn kết đặc hiệu với Gc là glycoprotein vỏ của virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu, trong đó kháng thể bao gồm:

a) LCDR1 của SEQ ID No: 21, LCDR2 của SEQ ID No: 41, LCDR3 của SEQ ID No: 61, HCDR1 của SEQ ID No: 26, HCDR2 của SEQ ID No: 46, và HCDR3 của SEQ ID No: 66;

b) LCDR1 của SEQ ID No: 22, LCDR2 của SEQ ID No: 42, LCDR3 của SEQ ID No: 62, HCDR1 của SEQ ID No: 27, HCDR2 của SEQ ID No: 47, và HCDR3 của SEQ ID No: 67;

c) LCDR1 của SEQ ID No: 23, LCDR2 của SEQ ID No: 43, LCDR3 của SEQ ID No: 63, HCDR1 của SEQ ID No: 28, HCDR2 của SEQ ID No: 48, và HCDR3 của SEQ ID No: 68;

d) LCDR1 của SEQ ID No: 24, LCDR2 của SEQ ID No: 44, LCDR3 của SEQ ID No: 64, HCDR1 của SEQ ID No: 29, HCDR2 của SEQ ID No: 49, và HCDR3 của SEQ ID No: 69; hoặc

e) LCDR1 của SEQ ID No: 25, LCDR2 của SEQ ID No: 45, LCDR3 của SEQ ID No: 65, HCDR1 của SEQ ID No: 30, HCDR2 của SEQ ID No: 50, và HCDR3 của SEQ ID No: 70.

2. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể gắn kết đặc hiệu với Gc là glycoprotein vỏ của virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu, trong đó kháng thể bao gồm:

a) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 1 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 6;

b) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 2 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 7;

c) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 3 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 8;

d) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 4 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 9; hoặc

e) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 5 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 10.

3. Kháng thể gắn kết đặc hiệu với Gn là glycoprotein vỏ của virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu, trong đó kháng thể bao gồm:

a) LCDR1 của SEQ ID No: 101, LCDR2 của SEQ ID No: 121, LCDR3 của SEQ ID No: 141, HCDR1 của SEQ ID No: 106, HCDR2 của SEQ ID No: 126, và HCDR3 của SEQ ID No: 146;

b) LCDR1 của SEQ ID No: 102, LCDR2 của SEQ ID No: 122, LCDR3 của SEQ ID No: 142, HCDR1 của SEQ ID No: 107, HCDR2 của SEQ ID No: 127, và HCDR3 của SEQ ID No: 147;

c) LCDR1 của SEQ ID No: 103, LCDR2 của SEQ ID No: 123, LCDR3 của SEQ ID No: 143, HCDR1 của SEQ ID No: 108, HCDR2 của SEQ ID No: 128, và HCDR3 của SEQ ID No: 148;

d) LCDR1 của SEQ ID No: 104, LCDR2 của SEQ ID No: 124, LCDR3 của SEQ ID No: 144, HCDR1 của SEQ ID No: 109, HCDR2 của SEQ ID No: 129, và HCDR3 của SEQ ID No: 149; hoặc

e) LCDR1 của SEQ ID No: 105, LCDR2 của SEQ ID No: 125, LCDR3 của SEQ ID No: 145, HCDR1 của SEQ ID No: 110, HCDR2 của SEQ ID No: 130, và HCDR3 của SEQ ID No: 150.

4. Kháng thể theo điểm 3, trong đó kháng thể gắn kết đặc hiệu với Gn là glycoprotein vỏ của virus gây sốt nặng với hội chứng giảm tiểu cầu, trong đó kháng thể bao gồm:

a) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 81 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 86;

b) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 82 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 87;

c) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 83 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 88;

d) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 84 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 89; hoặc

e) chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 85 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID No: 90.

5. Chế phẩm để chẩn đoán hoặc phát hiện SFTSV bao gồm kháng thể theo điểm 1.

6. Bộ kit để chẩn đoán hoặc phát hiện SFTSV bao gồm kháng thể theo điểm 1.

7. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 1.

Dòng liên kết glycoprotein Gc

	LFR1	LCDR1	LFR2	LCDR2	LFR3	LCDR3	LFR4
H1Gc1A02	: ELTLTQSPATLSLSPETATLSL	GASQSVSTNYLA	WYQQLPGTAPRLIIY	DASRAT	GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPDSAVYIC	QQYGSPLT	FGGGTKLEIK
H1Gc1A04	: ELVVTQPPSVSGAPGQRTVISC	SGSSSNIGNNTVN	WYQQLPGTAPKLLIY	SNNQRPS	GVDPDRFSGSGGTASAIITGLQADDEADYIC	QSFDSLNDWV	FGGGTKLTVL
H1Gc1F07	: ELELTQPPSVSGAPGQRTVISC	TGSSSNIGAGYDVH	WYQQLPGTAPKLLIY	GNSNRPS	GVDPDRFSGSGSDTSASIAISGLRSEDEADYIC	AAWDDSLNQWV	FGGGTKLTVL
H1Gc3B09	: ELVLTQPPSASGTPGQRTVISC	SGSSSNIGSNTVN	WYQQLPGTAPKLLIY	SNNQRPP	GVDPDRFSGSGGTASAIISGLQSEDEADYIC	QSYDSSLNV	FGGTGKTVL
H1Gc3E02	: ELVVTQEPSTLTPPGTVTITC	GSSTGPVTITQPY	WFQQLPGQAPRTLIY	DTNNRHP	WTPARFSGSLIGKAALTSLGAQPEDDA-YIC	LITSASAPWV	FGGGTKLTVL
	LFR1	LCDR1	LFR2	LCDR2	LFR3	LCDR3	LFR4
H1Gc1A02	: QVQLVQSGPEVKKPGSVKVSCKAS	GGTFSTYALS	WVRQAPGQGLEWMG	GIIPISGTANYAQRKQFQ	RVTITADESTAYMELSSLRSEDTAVYICA	VPV-----VPAASGPPDYWG	QGTILVTYSS
H1Gc1A04	: EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAAS	GFTFSYSNMN	WVRQAPGKGLEWYS	SISSSRIFYVADSVKG	RTTISRDNKNSLIYQMNSLRAEDTAVYICA	SLGVCSSGSCYGFPEGGNAFDIWG	QGTMTVTYSS
H1Gc1F07	: QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	GGFSGIYKWS	WIRQPPKGLEWIG	ELIHSGSINYNPSLKS	RVTISVDATSKNQFSLKLTSSVTAEDTAVYICA	RGDYD-----SSGAFDYWG	QGTILVTYSS
H1Gc3B09	: EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAAS	GFTFSYSNMN	WVRQAPGKGLEWYS	SISSSRIFYVADSVKG	RTTISRDNKNSLIYQMNSLRAEDTAVYI--	SLGYCSCGSCYGFPEGGNAFDIWG	QGTMTVTYSS
H1Gc3E02	: QVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCSAS	GFTFSYAMH	WVRQAPGKGLEWYS	AISSDGSSTYVADSVKG	RTTISRDNKNTLYIQMSSLRAEDTAVYICV	NDG-----SSNHFDYWG	QGTILVTYSS

Dòng liên kết glycoprotein Gn

	LFR1	LCDR1	LFR2	LCDR2	LFR3	LCDR3	LFR4
H1Gn2A08	: ELALTQPPSVSVAPGKTAKITC	GGDDIGSKTVQ	WYQQTSGQAPVLVY	DDSDRES	GIPERFSGANGTATLTISRVEAGDEADYIC	QVWMDGRSDHV	FGGGTKLTVL
H1Gn2B05	: ELVLTQPPSVSAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNNVWS	WYQQLPGTAPKLLIY	DNRRRES	GIPDRFSGSGGTASATLDTIGLQDGEADYIC	ATWDDSLTAGRVL	FGSGTKLTVL
H1Gn2F05	: ELALTQPPSVSVAPAMTAKITC	GGDDIGSTTVQ	WYQQTSGQAPVLVY	DDSDRES	GIPERFSGANGTATLTISRVEAGDEADYIC	QVWMDGRSDHV	FGGGTKLTVL
H1Gn2G10	: ELELTQPPSVSGTPGKRVSMSC	SGSRSNIGGNVN	WYQQLPGKAPKLLIY	NNDRRES	GVDPDRVSGSGGTSTSVSAISGLQPEDEADYIC	AAWDDILNGV	FGGTQLTVL
H1Gn3H10	: ELVMTQSPSSLSASVGDVTITC	RASQSIYTYLN	WYHQTGKAPKLLIS	AASSLQS	GVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDEATYIC	QQYADVPT	FGGGTKLEIK
	LFR1	LCDR1	LFR2	LCDR2	LFR3	LCDR3	LFR4
H1Gn2A08	: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS	GYIFTNWTG	WVRQMPGKGLEWM	GIIPGSDTRYSPSFQ	QVTISADRSISTAYTLQWSSLKASDTAMYICA	RLKLRFSGSGYSGRRYFDYWG	QGTILVTYSS
H1Gn2B05	: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS	GYSTFYWTG	WVRQMPGKGLEWM	GIIPGSDTRYSPSFQ	QVTISADKSISTAYTLQWSSLKASDTAMYICA	RLKLRFSGSGYSGRRYFDYWG	QGTILVTYSS
H1Gn2F05	: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS	GYIFTNWTG	WVRQMPGKGLEWM	GIIPGSDTRYSPSFQ	QVTISADRSISTANLQWSSLKASDTALYICA	RLKLRFSGSGYSGRRYFDYWG	QGTILVTYSS
H1Gn2G10	: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS	GYNTNWTG	WVRQLPGKGLEWM	GIIPGSDTRYSPSFQ	QVTISADKSISTAYTLQWSSLKASDTAMYICA	RIRVIGFYD--SSPPPLEFDYWG	QGTILVTYSS
H1Gn3H10	: EVQLVESGGGVQFGRSLRLSCAAS	GFTFSGYGIH	WVRQAPGKGLEWV	ALISYDGNKYVADSVKG	RTTISRDNKNTLYIQMNSLRAEDTAVYICA	KDR-----DYFSGG--PFDYWG	QGTILVTYSS

Fig. 1

Fig. 2

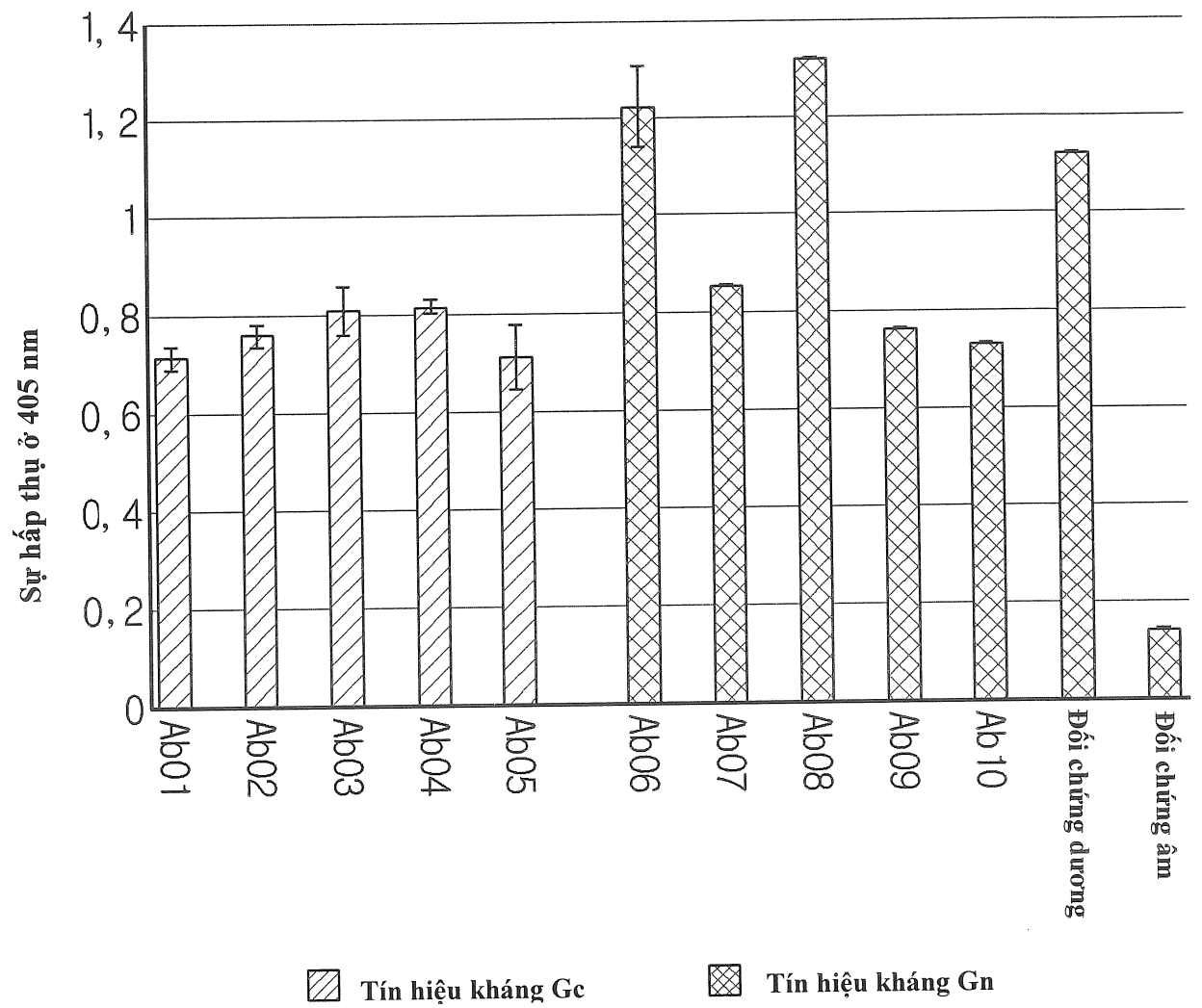
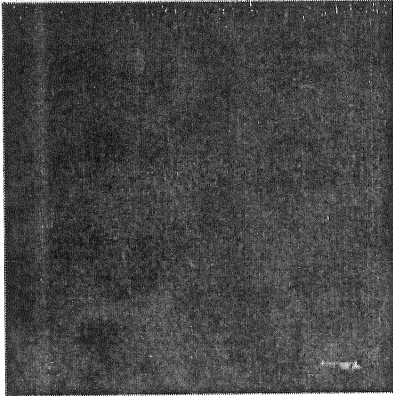


Fig. 3A

Đối chứng không lây nhiễm



Đối chứng lây nhiễm

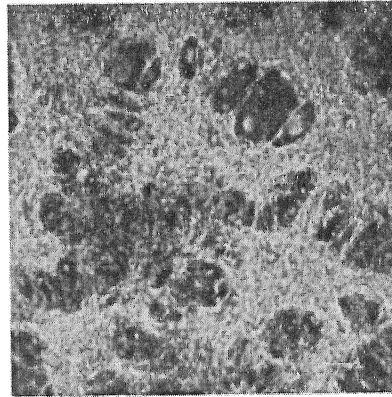
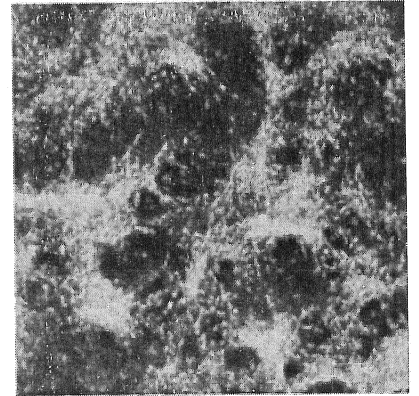
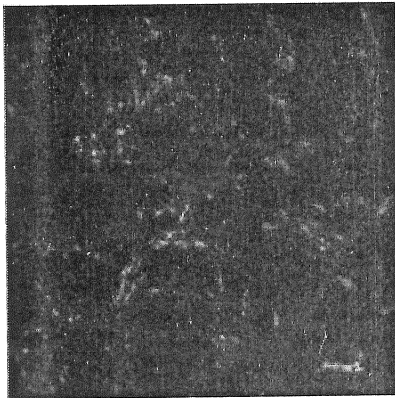
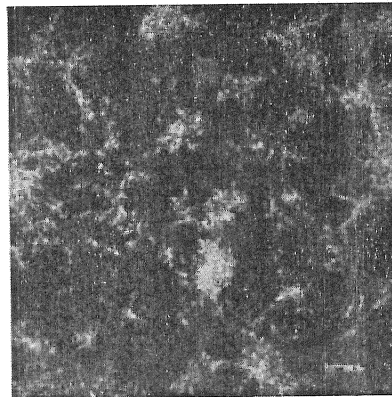
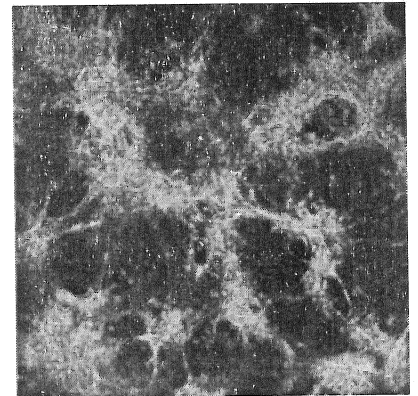
MAb 4-5 (100 μ g/ml)Ab10 (100 μ g/ml)Ab10 (10 μ g/ml)Ab10 (1 μ g/ml)

Fig 3B

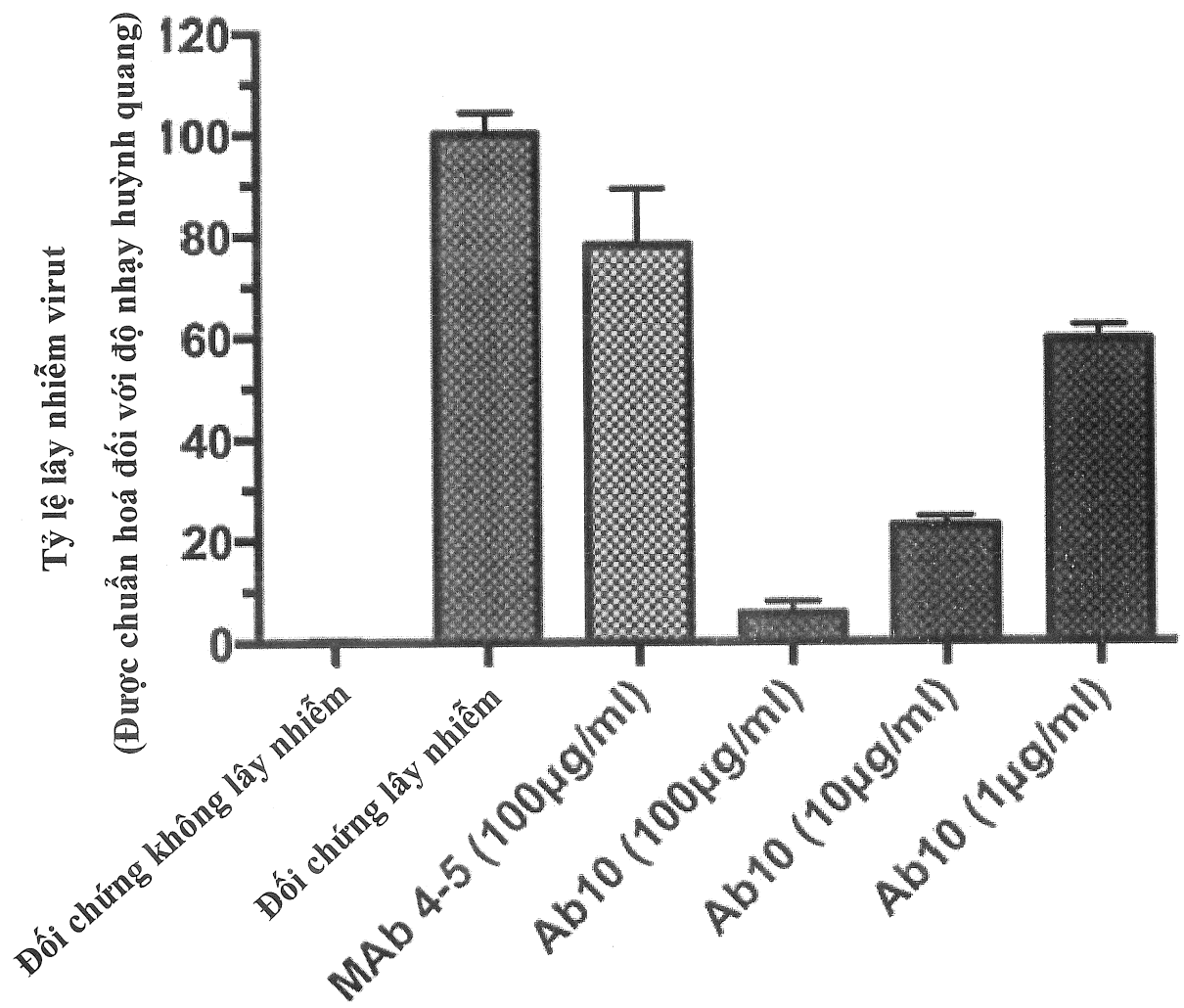
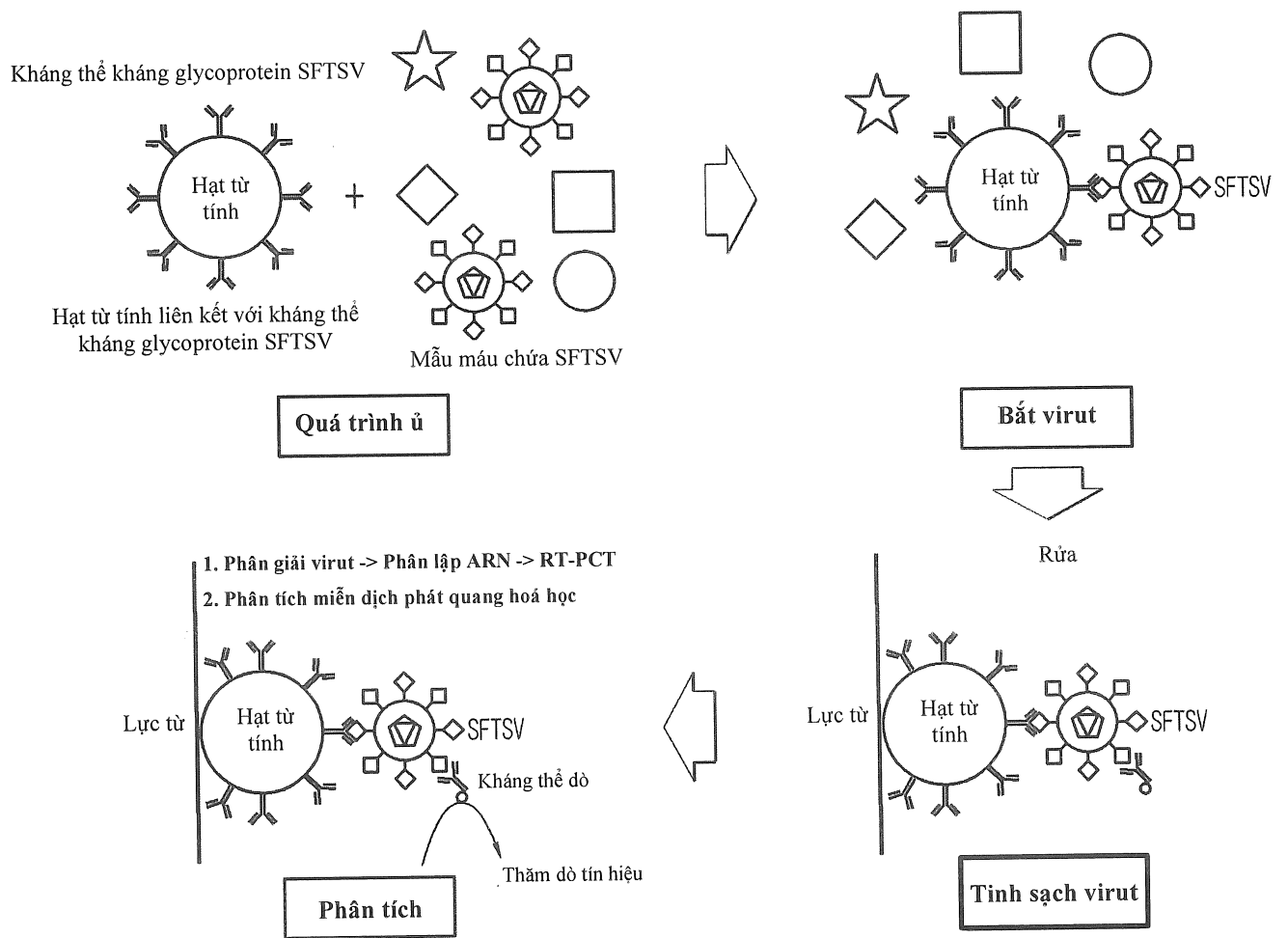


Fig. 4



<110> Seoul National University R&DB FOUNDATION

<120> KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI GLYCOPROTEIN VỎ CỦA VIRUT GÂY SỐT NẶNG VỚI HỘI CHỨNG GIẢM TIÊU CẦU, CHẾ PHẨM, BỘ KIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> SNU-2016-0371-PC / SNUE-2017-0074 / PCT17-029

<150> KR 10-2016-0034727

<151> 23-03-2016

<160> 171

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nhẹ Ab1

<400> 1

Glu Leu Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nhẹ Ab2

<400> 2

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

<210> 3
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab3

<400> 3
 Glu Leu Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Asp Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95
 Leu Asn Gly Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 4
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab4

<400> 4
 Glu Leu Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105

<210> 5
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab5

<400> 5
 Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Pro Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Pro Val Thr Thr Thr
 20 25 30
 Gln Tyr Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Asp Thr Asn Asn Arg His Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
 65 70 75 80

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

Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 6
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng Ab1

<400> 6
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Val Pro Val Val Pro Ala Ala Ser Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 7
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng Ab2

<400> 7
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Arg Tyr Ile Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ser Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Gly Phe Pro Glu
100 105 110

Gly Gly Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 8
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng Ab3

<400> 8
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Ile His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng Ab4

<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Arg Tyr Ile Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Ser
85 90 95
Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Gly Phe Pro Glu Gly Gly
100 105 110
Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 10
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng Ab5

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Val Asn Asp Gly Ser Ser Asn His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 LFR1

<400> 11
 Glu Leu Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 12
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 LFR1

<400> 12
 Glu Leu Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 13
 <211> 22

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 LFR1

<400> 13
 Glu Leu Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 14
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 LFR1

<400> 14
 Glu Leu Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 15
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 LFR1

<400> 15
 Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Pro Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys
 20

<210> 16
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 HFR1

<400> 16
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 17
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 HFR1

<400> 17
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 18
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 HFR1

<400> 18
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
 20 25

<210> 19
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 HFR1

<400> 19
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 20
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 HFR1

<400> 20
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 21
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 LCDR1

<400> 21
 Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 22
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 LCDR1

<400> 22
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 23
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 LCDR1

<400> 23

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 LCDR1

<400> 24

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 LCDR1

<400> 25

Gly Ser Ser Thr Gly Pro Val Thr Thr Thr Gln Tyr Pro Tyr
1 5 10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab1 HCDR1

<400> 26

Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab2 HCDR1

<400> 27
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5 10

<210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 HCDR1

<400> 28
 Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 29
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 HCDR1

<400> 29
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5 10

<210> 30
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 HCDR1

<400> 30
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
 1 5 10

<210> 31
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab1 LFR2

<400> 31

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Leu	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab2 LFR2

<400> 32

Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 LFR2

<400> 33

Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 LFR2

<400> 34

Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 LFR2

<400> 35

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab1 HFR2

<400> 36

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 37

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab2 HFR2

<400> 37

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

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 HFR2

<400> 38

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 HFR2

<400> 39

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

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 HFR2

<400> 40

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab1 LCDR2

<400> 41

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab2 LCDR2

<400> 42

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 LCDR2

<400> 43
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ab4 LCDR2

<400> 44
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ab5 LCDR2

<400> 45
Asp Thr Asn Asn Arg His Pro
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ab1 HCDR2

<400> 46
Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47
<211> 17
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab2 HCDR2

<400> 47

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Arg Tyr Ile Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 48

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 HCDR2

<400> 48

Glu Ile Ile His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 HCDR2

<400> 49

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Arg Tyr Ile Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 HCDR2

<400> 50

Ala Ile Ser Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 51
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 LFR3

<400> 51
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 52
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 LFR3

<400> 52
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 53
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 LFR3

<400> 53
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Thr Ser Ala Ser

1 5 10 15
 Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 54
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 LFR3

<400> 54
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 55
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 LFR3

<400> 55
 Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Asp Ala Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 56
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 HFR3

<400> 56
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 57
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 HFR3

<400> 57
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 58
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 HFR3

<400> 58
 Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 59
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 HFR3

<400> 59
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 20 25

<210> 60
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 HFR3

<400> 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 20 25 30

<210> 61
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 LCDR3

<400> 61
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 LCDR3

<400> 62
 Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Asp Trp Val
 1 5 10

<210> 63
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 LCDR3

<400> 63

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Gln Val Val
1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 LCDR3

<400> 64

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

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 LCDR3

<400> 65

Leu Leu Thr Ser Ala Ser Ala Pro Trp Val
1 5 10

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab1 HCDR3

<400> 66

Val Pro Val Val Pro Ala Ala Ser Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
1 5 10 15

<210> 67

<211> 24

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab2 HCDR3

<400> 67

Ser Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Gly Phe Pro Glu Gly
1 5 10 15

Gly Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly
20

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab3 HCDR3

<400> 68

Arg Gly Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
1 5 10 15

<210> 69

<211> 24

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 HCDR3

<400> 69

Ser Leu Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Gly Phe Pro Glu Gly
1 5 10 15

Gly Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly
20

<210> 70

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 HCDR3

<400> 70

Asn Asp Gly Ser Ser Asn His Phe Asp Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 71
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 LFR4

<400> 71
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 72
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 LFR4

<400> 72
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 73
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 LFR4

<400> 73
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 74
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 LFR4

<400> 74
 Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 LFR4

<400> 75
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 76
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 HFR4

<400> 76
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 77
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 HFR4

<400> 77
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 78
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 HFR4

<400> 78
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab4 HFR4

<400> 79
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab5 HFR4

<400> 80
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 81
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab6

<400> 81
 Glu Leu Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asp Ile Gly Ser Lys Thr Val
 20 25 30
 Gln Trp Tyr Gln Gln Thr Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 82
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab7

<400> 82
 Glu Leu Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Gly Ser Leu
 85 90 95
 Thr Ala Gly Arg Val Leu Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 83
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab8

<400> 83
 Glu Leu Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Ala Met
 1 5 10 15
 Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asp Ile Gly Ser Thr Thr Val
 20 25 30
 Gln Trp Tyr Gln Gln Thr Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 84
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab9

<400> 84
 Glu Leu Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Arg Val Ser Met Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn
 20 25 30

Val Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Phe
 35 40 45

Ile Tyr Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Val Ser
 50 55 60

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

Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu
 85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 85
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nhẹ Ab10

<400> 85

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

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 86
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng Ab6

<400> 86
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Lys Leu Arg Gly Phe Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 87
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng Ab7

<400> 87
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Lys Leu Arg Gly Phe Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Ser
 100 105 110
 Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 88
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng Ab8

<400> 88
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Asn
 65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Lys Leu Arg Gly Phe Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Arg
 100 105 110

Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 89
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng Ab9

<400> 89
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ile Arg Val Ile Gly Phe Tyr Asp Ser Ser Pro Pro Pro Leu
 100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 90
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng Ab10

<400> 90
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Asp Tyr Phe Gly Ser Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 91
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 LFR1

<400> 91
 Glu Leu Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ala Lys Ile Thr Cys
 20

<210> 92
 <211> 22
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 LFR1

<400> 92

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 93

<211> 22

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 LFR1

<400> 93

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

Thr Ala Lys Ile Thr Cys
20

<210> 94

<211> 22

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 LFR1

<400> 94

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

Arg Val Ser Met Ser Cys
20

<210> 95

<211> 25

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 LFR1

<400> 95
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 96
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 HFR1

<400> 96
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
 20 25

<210> 97
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab7 HFR1

<400> 97
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
 20 25

<210> 98
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 HFR1

<400> 98
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 99
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ab9 HFR1

<400> 99
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 100
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ab10 HFR1

<400> 100
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ab6 LCDR1

<400> 101
Gly Gly Asp Asp Ile Gly Ser Lys Thr Val Gln
1 5 10

<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 LCDR1

<400> 102

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

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 LCDR1

<400> 103

Gly Gly Asp Asp Ile Gly Ser Thr Thr Val Gln
 1 5 10

<210> 104

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 LCDR1

<400> 104

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn Val Val Asn
 1 5 10

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 LCDR1

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab6 LCDR1

<400> 106

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

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 LCDR1

<400> 107

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Ile	Gly
1				5					10

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 LCDR1

<400> 108

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

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 LCDR1

<400> 109

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

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 LCDR1

<400> 110

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr	Gly	Ile	His
1				5					10

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab6 LFR2

<400> 111

Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Ser	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
1				5					10					15

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 LFR2

<400> 112

Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 LFR2

<400> 113

Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Ser	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
1				5					10					15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 LFR2

<400> 114

Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Phe	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 LFR2

<400> 115

Trp	Tyr	His	Gln	Thr	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ser
1				5					10					15

<210> 116

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab6 HFR2

<400> 116

Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
1				5					10			

<210> 117

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 HFR2

<400> 117

Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
1				5					10			

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 HFR2

<400> 118

Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 1 5 10

<210> 119

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 HFR2

<400> 119

Trp Val Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 1 5 10

<210> 120

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 HFR2

<400> 120

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 1 5 10

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab6 LCDR2

<400> 121

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 LCDR2

<400> 122

Asp Asp Asn Arg Arg Pro Ser
 1 5

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 LCDR2

<400> 123

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 LCDR2

<400> 124

Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 LCDR2

<400> 125

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab6 HCDR2

<400> 126

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Gln Gly

<210> 127

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 HCDR2

<400> 127

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Gln Gly

<210> 128

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 HCDR2

<400> 128

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Gln Gly

<210> 129

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 HCDR2

<400> 129
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 1 5 10 15

Gln Gly

<210> 130
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab10 HCDR2

<400> 130
 Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly

<210> 131
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 LFR3

<400> 131
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 132
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab7 LFR3

<400> 132
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 133
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 LFR3

<400> 133
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 134
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab9 LFR3

<400> 134
 Gly Val Pro Asp Arg Val Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser
 1 5 10 15

Val Ala Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 135
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab10 LFR3

<400> 135
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 136
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 HFR3

<400> 136
 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 137
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab7 HFR3

<400> 137
 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 138
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 HFR3

<400> 138
 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Asn Leu Gln
 1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 139
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab9 HFR3

<400> 139
 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 140
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab10 HFR3

<400> 140
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 141
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 LCDR3

<400> 141
 Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val Val
 1 5 10

<210> 142
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab7 LCDR3

<400> 142
 Ala Thr Trp Asp Gly Ser Leu Thr Ala Gly Arg Val Leu
 1 5 10

<210> 143
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 LCDR3

<400> 143
 Gln Val Trp Asp Gly Arg Ser Asp His Val Val
 1 5 10

<210> 144
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab9 LCDR3

<400> 144
 Ala Ala Trp Asp Asp Ile Leu Asn Gly Val Val
 1 5 10

<210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab10 LCDR3

<400> 145
 Gln Gln Tyr Ala Asp Val Pro Val Thr
 1 5

<210> 146
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 HCDR3

<400> 146
 Arg Leu Lys Leu Arg Gly Phe Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Arg Arg
 1 5 10 15
 Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 20

<210> 147
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab7 HCDR3

<400> 147
 Arg Leu Lys Leu Arg Gly Phe Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Ser Arg
 1 5 10 15
 Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 20

<210> 148
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 HCDR3

<400> 148
 Arg Leu Lys Leu Arg Gly Phe Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Arg Arg
 1 5 10 15
 Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 20

<210> 149
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab9 HCDR3

<400> 149

Arg Ile Arg Val Ile Gly Phe Tyr Asp Ser Ser Pro Pro Pro Leu Phe
 1 5 10 15

Asp Tyr Trp Gly
 20

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 HCDR3

<400> 150

Lys Asp Arg Asp Tyr Phe Gly Ser Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
 1 5 10 15

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab6 LFR4

<400> 151

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 LFR4

<400> 152

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 153

<211> 10

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 LFR4

<400> 153
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 154
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab9 LFR4

<400> 154
 Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 155
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab10 LFR4

<400> 155
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 156
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 HFR4

<400> 156
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 157
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab7 HFR4

<400> 157
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 158
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab8 HFR4

<400> 158
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 159
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab9 HFR4

<400> 159
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab10 HFR4

<400> 160
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5

<210> 161
 <211> 744

<212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab1 scFv

<400> 161
 gagctcacac tcacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccacc 60
 ctctcctgcg gggccagtca gagtgtagc accaactact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggcctgg cgcccaggct cctcatctat gatgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggcg 240
 cctgaagatt ctgcggtgta ttactgtcag caatatggta gctcacctct cactttcggc 300
 ggagggacca agctggagat caaagggtgt tctcttagat cttcctcctc tgggtggcgt 360
 ggctcgggcg gtggtgggca ggtgcagctg gtgcagtctg ggctgaggt gaagaagcct 420
 gggctcctcg tgaagggtct ctgcaaggct tctggaggca ccttcagcac ctatgctatc 480
 agctgggtgc gacaggcccc tggacaaggc cttgagtgga tgggagggat catccctatc 540
 tctggtacag caaactacgc acagaaattc cagggcagag tcaccattac cgcggaagaa 600
 tccacgagca cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat 660
 tactgtgcgg taccagtagt accagctgcc agcggccctt ttgactactg gggccagggg 720
 accctgggtca ccgtctcctc agcc 744

<210> 162
 <211> 777
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab2 scFv

<400> 162
 gagctcgtgg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tctgtttctg gaagcagctc caacatcgga aataatactg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240
 gctgacgatg aggctgatta ttactgccag tcctttgaca gcagcctgaa tgattgggtg 300
 ttcggcgggg gcaccaagct gaccgtccta ggcggtgggt cctctagatc ttcctcctct 360

ggtggcggtg gctcgggcgg tgggtggggag gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcctg 420
 gtcaagcctg ggggggtccct gagactctcc tgtgcagcct ctggattcac cttcagtagc 480
 tatagcatga actgggtccg ccaggctcca gggaaggggc tggagtgggt ctcatccatt 540
 agtagtagta gtcgttacat attctacgca gactcagtga agggccgatt caccatctcc 600
 agagacaacg ccaagaactc actgtatctg caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg 660
 gctgtgtatt actgtgcgag cctaggatat tgtagtgggt gtagctgcta cgggttcccg 720
 gaaggtggga atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 777

<210> 163
 <211> 753
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab3 scFv

<400> 163
 gagctcgagc tgactcagcc accctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggctc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctgac acctcagcct ccctggccat cagtgggctc 240
 cgggtccgagg atgaggctga ttattactgt gcagcatggg atgacagcct gaatggccag 300
 gtgggtattcg gcggaggcac caagctgacc gtcctaggcg gtggttcctc tagatcttcc 360
 tcctctggtg gcgggtggctc gggcggtggg gggcaggtgc agctgcagga gtcggggccc 420
 ggactgggtga agccttcgga gaccctgtcc ctcacctgca ctgtctctgg tgggtccttc 480
 agtgggttact actggagctg gatccgccag cccccaggaa aggggctgga gtggattggg 540
 gaaatcattc atagtggaag caccaactac aaccctccc tcaagagtcg agtcaccata 600
 tcagtagaca cgtccaagaa ccaattctcc ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac 660
 acggctgtgt attactgtgc gagaggtgat tattatgata gtagtgggtgc ctttgactac 720
 tggggccagg gaaccctggg caccgtctcc tca 753

<210> 164
 <211> 774
 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab4 scFv

<400> 164

```

gagctcgtgc tgactcagcc accttcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc      60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc      120
cccggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtccct      180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggggtccag      240
tctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag ttatgtcttc      300
ggaactggca ccaaggtgac cgtcctaggc ggtgggtcct ctagatcttc ctctctgggt      360
ggcgggtggct cgggcggtgg tggggaggtg cagctgggtg agtctggggg aggottggtg      420
cagccggggg ggtccctgag actctcctgt gcagcctctg gattcacctt cagtagctat      480
agcatgaact gggtcgcga ggctccaggg aaggggctgg agtgggtctc atccattagt      540
agtagtagtc gttacatatt ctacgcagac tcagtgaagg gccgattcac catctccaga      600
gacaacgcca agaactcact gtatctgcaa atgaacagcc tgagagccga ggacacggct      660
gtgtattact gtgcgagcct aggatattgt agtggtggtg gctgctacgg gttcccggaa      720
ggtgggaatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca      774

```

<210> 165

<211> 741

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab5 scFv

<400> 165

```

gagctcgtgg tgaccagga gccctcactg actgtgcccc caggagggac agtcactctc      60
acctgtgggt ccagcactgg acctgtcacc actactcagt atccctactg gttccagcag      120
aagcctggcc agggccccag gacactcatt tatgatacca acaacagaca ccctgggaca      180
cctgcccgtc tctcaggctc cctccttggg ggcaaggctg cctgaccct ttcgggagcg      240
cagcctgagg atgacgctta gtattattgc ttgctcacct ctgctagcgc tccttgggtg      300
ttcggcgag gcaccaagct gaccgtccta ggcgggtggt cctctagatc ttctctctct      360

```

ggtggcggtg gctcgggcgg tgggtgggcag gtgcagctgg tgcagtctgg gggaggcttg 420
 gtccagcctg ggggggtccct gagactctcc tgttcagcct ctggattcac cttcagtagc 480
 tatgctatgc actgggtccg ccaggctcca gggaaggac tggaatatgt ttcagctatt 540
 agtagtgatg ggggtagcac atactacgca gactccgtga agggcagatt caccatctcc 600
 agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt caaatgagca gtctgagagc tgaggacacg 660
 gctgtatatt actgtgtgaa cgatggcagc tcgaaccatt ttgactactg gggccaggga 720
 accctgggtca ccgtctcctc a 741

<210> 166
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab6 scFv

<400> 166
 gagctcgccc tgactcagcc tccctccgtg tcagtggccc caggaaagac ggccaagatt 60
 acctgtgggg gtgacgacat tggaagtaaa actgtgcaat ggtaccaaca gacctcaggc 120
 caggcccctg tgctggctgt ctatgacgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctccggcg ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtg gacggcagaa gtgatcatgt ggttttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggcggg ggttcctcta gatcttctc ctctgggtggc 360
 ggtggctcgg gcggtggtgg gcagggtgcag ctggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 420
 cccggggagt ctctgaagat ctctgtgaag ggttctggat acatctttac caactactgg 480
 atcggtcggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcctggagt ggatggggat catctatcct 540
 ggtgactctg ataccagata cagcccgtcc ttccaaggcc aggtcaccat ctcagccgac 600
 aggtccatca gcaccgccta cctgcagtgg agcagcctga aggcctcgga caccgccatg 660
 tattactgtg cgagactaaa gctccggggg ttttcgggcg gctatggttc agggagacgc 720
 tactttgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 765

<210> 167
 <211> 777
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab7 scFv

<400> 167

gagctcgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggactgaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc taacattggg aataatgttg tctcctggta ccagcaactc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacgataacc ggcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
 actgggggacg aggccgatta ctactgcgca acatgggatg gcagcctgac tgctggccgt 300
 gtgttggtcg gcagtggcac caagctgacc gtcctaggtg gtggttcctc tagatcttcc 360
 tcctctggtg gcggtggctc gggcggtggt gggcaggtgc agctggtgca gtctggagca 420
 gaggtgaaaa agcccgggga gtctctgaag atctcctgta agggttctgg atacagcttt 480
 accagctact ggatcggctg ggtgcgccag atgcccgga aaggcctgga gtggatgggg 540
 atcatctatc ctggtgactc tgataccaga tacagcccgt ccttccaagg ccaggtcacc 600
 atctcagccg acaagtccat cagcaccgcc tacctgcagt ggagcagcct gaaggcctcg 660
 gacaccgcca tgtattactg tgcgagacta aagctccggg gggttttcggg cggctatggt 720
 tcagggagcc gctactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 777

<210> 168

<211> 765

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab8 scFv

<400> 168

gagctcgccc tgactcagcc tccctccgtg tcagtggccc cagcaatgac ggccaagatt 60
 acctgtgggg gtgacgacat tggaagtact actgtgcaat ggtaccaaca gacctcaggc 120
 caggccccctg tgctggctgt ctatgacgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctccggcg ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gacggcagaa gtgatcatgt gggttttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggcggt ggttcctcta gatcttcctc ctctggtggc 360
 ggtggctcgg gcggtgggtg gcaggtgcag ctgggtgcagt ctggagcaga ggtgaaaaag 420

cccgggggagt ctctgaagat ctctgtgaag ggttctggat acatctttac caactactgg 480
 atcggctggg tgcgccagat gcccgggaaa ggcctggagt ggatggggat catctatcct 540
 ggtgactctg ataccagata cagcccgctc ttccaaggcc aggtcaccat ctcagccgac 600
 aggtccatca gcaccgcaa cctgcagtgg agcagcctga aggcctcgga caccgcctg 660
 tattactgtg cgagactaaa gctccggggg ttttcgggcg gctatgggtc agggagacgc 720
 tactttgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 765

<210> 169
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Ab9 scFv

<400> 169
 gagctcgagc tgactcagcc accctcagtg tctgggaccc ccgggaagag ggtcagtatg 60
 tcttgttctg gaagtaggtc caacatcgga ggtaatgttg tgaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaaagg cccccaaact cttcatctac aataatgata agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgagtct ctggctccaa gtcaggcacc tcagtctccg tggccatcag tgggctccag 240
 cctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gcttgggatg acatcctgaa tgggtgtggtc 300
 ttcggcggag ggaccagct gaccgtcctc ggcggtgggt cctctagatc ttctcctct 360
 ggtggcggtg gctcgggcgg tgggtggcag gtgcagctgg tgcagtctgg agcagagggtg 420
 aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc tgtaagggtt ctggatacaa cttaccaaac 480
 tactggatcg ggtgggtgcg ccagctgccc gggaaaggcc tggagtggat ggggatcatc 540
 tatcctggtg actccgacac cagatatagc ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca 600
 gccgacaagt ccatcagcac cgctacctg cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc 660
 gccatgtatt actgtgagag aattcgagtt atcggattct atgatagtag ccccccggcc 720
 ttatttgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 765

<210> 170
 <211> 738
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Ab10 scFv

<400> 170

```

gagctcgtga tgactcagtc tccatcttcc ctgtccgcat ctgtgggaga cacagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttac acctatttaa attggtatca ccagacacca      120
gggaaagccc ctaaactcct gatttctgct gcatctagtt tgcaaagtgg tgtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaggattttg caacgtacta ctgtcaacag tatgcggatg tcccggtcac tttcggcgga      300
gggaccaagc tggagatcaa aggtggttcc tctagatctt cctcctctgg tggcgggtggc      360
tcgggcggtg gtggggaggt gcagctggtg gagtctgggg gaggcgtggt ccagcctggg      420
aggtccctga gactctctg tgcagcctct ggattcacct tcagtggcta tggcatacac      480
TGGGTCCGCC aggctccagg caaggggctg gagtgggtgg cacttatatc atatgatgga      540
agtaataaat actatgcaga ctccgtgaag ggccgattca ccatctccag agacaattcc      600
aagaacacgc tgtatctgca aatgaacagc ctgagagctg aggacacggc tgtgtattac      660
tgtgcgaaag atcgggatta ctttggttca gggttctttg actactgggg ccagggaacc      720
ctggtcaccg tctcctca                                         738

```

<210> 171

<211> 1073

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> màng glycoprotein polyprotein của SFTSV

<400> 171

```

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

```

Ser Tyr Tyr Pro Ala Glu Asn Ser Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Leu Leu
 85 90 95
 Ser Pro Cys Asp Ala Asp Trp Leu Gly Met Leu Val Val Lys Lys Ala
 100 105 110
 Lys Gly Ser Asp Met Ile Val Pro Gly Pro Ser Tyr Lys Gly Lys Val
 115 120 125
 Phe Phe Glu Arg Pro Thr Phe Asp Gly Tyr Val Gly Trp Gly Cys Gly
 130 135 140
 Ser Gly Lys Ser Arg Thr Glu Ser Gly Glu Leu Cys Ser Ser Asp Ser
 145 150 155 160
 Gly Thr Ser Ser Gly Leu Leu Pro Ser Asp Arg Val Leu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Asp Val Ala Cys Gln Pro Met Thr Pro Ile Pro Glu Glu Thr Phe Leu
 180 185 190
 Glu Leu Lys Ser Phe Ser Gln Ser Glu Phe Pro Asp Ile Cys Lys Ile
 195 200 205
 Asp Gly Ile Val Phe Asn Gln Cys Glu Gly Glu Ser Leu Pro Gln Pro
 210 215 220
 Phe Asp Val Ala Trp Met Asp Val Gly His Ser His Lys Ile Ile Met
 225 230 235 240
 Arg Glu His Lys Thr Lys Trp Val Gln Glu Ser Ser Ser Lys Asp Phe
 245 250 255
 Val Cys Tyr Lys Glu Gly Thr Gly Pro Cys Ser Glu Ser Glu Glu Lys
 260 265 270
 Thr Cys Lys Thr Ser Gly Ser Cys Arg Gly Asp Met Gln Phe Cys Lys
 275 280 285
 Val Ala Gly Cys Glu His Gly Glu Glu Ala Ser Glu Ala Lys Cys Arg
 290 295 300
 Cys Ser Leu Val His Lys Pro Gly Glu Val Val Val Ser Tyr Gly Gly
 305 310 315 320
 Met Arg Val Arg Pro Lys Cys Tyr Gly Phe Ser Arg Met Met Ala Thr
 325 330 335
 Leu Glu Val Asn Gln Pro Glu Gln Arg Ile Gly Gln Cys Thr Gly Cys
 340 345 350
 His Leu Glu Cys Ile Asn Gly Gly Val Arg Leu Ile Thr Leu Thr Ser
 355 360 365
 Glu Leu Lys Ser Ala Thr Val Cys Ala Ser His Phe Cys Ser Ser Ala

370	375	380
Thr Ser Gly Lys Lys Ser Thr Glu Ile Gln Phe His Ser Gly Ser Leu		
385	390	395 400
Val Gly Lys Thr Ala Ile His Val Lys Gly Ala Leu Val Asp Gly Thr		
	405	410 415
Glu Phe Thr Phe Glu Gly Ser Cys Met Phe Pro Asp Gly Cys Asp Ala		
	420	425 430
Val Asp Cys Thr Phe Cys Arg Glu Phe Leu Lys Asn Pro Gln Cys Tyr		
	435	440 445
Pro Ala Lys Lys Trp Leu Phe Ile Ile Ile Val Ile Leu Leu Gly Tyr		
	450	455 460
Ala Gly Leu Met Leu Leu Thr Asn Val Leu Lys Ala Ile Gly Ile Trp		
	465	470 475 480
Gly Ser Trp Val Ile Ala Pro Val Lys Leu Ile Phe Ala Ile Ile Lys		
	485	490 495
Lys Leu Met Arg Ala Val Ser Cys Leu Met Gly Lys Leu Met Asp Arg		
	500	505 510
Gly Arg Gln Val Ile His Glu Glu Ile Gly Glu Asn Arg Glu Gly Asn		
	515	520 525
Gln Asp Asp Val Arg Ile Glu Met Ala Arg Pro Arg Arg Val Arg His		
	530	535 540
Trp Met Tyr Ser Pro Val Ile Leu Thr Ile Leu Ala Ile Gly Leu Ala		
	545	550 555 560
Glu Ser Cys Asp Glu Met Val His Ala Asp Ser Lys Leu Val Ser Cys		
	565	570 575
Arg Gln Gly Ser Gly Asn Met Lys Glu Cys Val Thr Thr Gly Arg Ala		
	580	585 590
Leu Leu Pro Ala Val Asn Pro Gly Gln Glu Ala Cys Leu His Phe Thr		
	595	600 605
Ala Pro Gly Ser Pro Asp Ser Lys Cys Leu Lys Ile Lys Val Lys Arg		
	610	615 620
Ile Asn Leu Lys Cys Lys Lys Ser Ser Ser Tyr Phe Val Pro Asp Ala		
	625	630 635 640
Arg Ser Arg Cys Thr Ser Val Arg Arg Cys Arg Trp Ala Gly Asp Cys		
	645	650 655
Gln Ser Gly Cys Pro Pro His Phe Thr Ser Asn Ser Phe Ser Asp Asp		
	660	665 670

Trp Ala Gly Lys Met Asp Arg Ala Gly Leu Gly Phe Ser Gly Cys Ser
 675 680 685
 Asp Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Phe Asn Ala Ala Pro Ser
 690 695 700
 Cys Ile Phe Trp Arg Lys Trp Val Glu Asn Pro His Gly Ile Ile Trp
 705 710 715 720
 Lys Val Ser Pro Cys Ala Ala Trp Val Pro Ser Ala Val Ile Glu Leu
 725 730 735
 Thr Met Pro Ser Gly Glu Val Arg Thr Phe His Pro Met Ser Gly Ile
 740 745 750
 Pro Thr Gln Val Phe Lys Gly Val Ser Val Thr Tyr Leu Gly Ser Asp
 755 760 765
 Met Glu Val Ser Gly Leu Thr Asp Leu Cys Glu Ile Glu Glu Leu Lys
 770 775 780
 Ser Lys Lys Leu Ala Leu Ala Pro Cys Asn Gln Ala Gly Met Gly Val
 785 790 795 800
 Val Gly Lys Val Gly Glu Ile Gln Cys Ser Ser Glu Glu Ser Ala Arg
 805 810 815
 Thr Ile Lys Lys Asp Gly Cys Ile Trp Asn Ala Asp Leu Val Gly Ile
 820 825 830
 Glu Leu Arg Val Asp Asp Ala Val Cys Tyr Ser Lys Ile Thr Ser Val
 835 840 845
 Glu Ala Val Ala Asn Tyr Ser Ala Ile Pro Thr Thr Ile Gly Gly Leu
 850 855 860
 Arg Phe Glu Arg Ser His Asp Ser Gln Gly Lys Ile Ser Gly Ser Pro
 865 870 875 880
 Leu Asp Ile Thr Ala Ile Arg Gly Ser Phe Ser Val Asn Tyr Arg Gly
 885 890 895
 Leu Arg Leu Ser Leu Ser Glu Ile Thr Ala Thr Cys Thr Gly Glu Val
 900 905 910
 Thr Asn Val Ser Gly Cys Tyr Ser Cys Met Thr Gly Ala Lys Val Ser
 915 920 925
 Ile Lys Leu His Ser Ser Lys Asn Ser Thr Ala His Val Arg Cys Lys
 930 935 940
 Gly Asp Glu Thr Ala Phe Ser Val Leu Glu Gly Val His Ser Tyr Thr
 945 950 955 960
 Val Ser Leu Ser Phe Asp His Ala Val Val Asp Glu Gln Cys Gln Leu
 965 970 975

Asn Cys Gly Gly His Glu Ser Gln Val Thr Leu Lys Gly Asn Leu Ile
 980 985 990

Phe Leu Asp Val Pro Lys Phe Val Asp Gly Ser Tyr Met Gln Thr Tyr
 995 1000 1005

His Ser Thr Val Pro Thr Gly Ala Asn Ile Pro Ser Pro Thr Asp Trp
 1010 1015 1020

Leu Asn Ala Leu Phe Gly Asn Gly Leu Ser Arg Trp Ile Leu Gly Val
 1025 1030 1035 1040

Ile Gly Val Leu Leu Gly Gly Leu Ala Leu Phe Phe Met Ile Met Ser
 1045 1050 1055

Leu Phe Lys Leu Gly Thr Lys Gln Val Phe Arg Ser Arg Thr Lys Leu
 1060 1065 1070

Ala