(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) **1-0042453**

(51)[8] **A61K 47/68**; C07K 16/00

(13) **B**

(21) 1-2018-06031
(22) 12/06/2017
(86) PCT/JP2017/021672 12/06/2017
(87) WO2017/213267 14/12/2017
(30) 62/348,410 10/06/2016 US
(45) 27/01/2025 442
(43) 25/03/2019 372A
(73) Eisai R&D Management CO., LTD. (JP)
6-10 Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 1128088, Japan
(72) SPIDEL Jared (US); ALBONE Earl (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) GLOBULIN MIỄN DỊCH ĐƯỢC LIÊN HỢP, PHƯƠNG PHÁP TẠO RA GLOBULIN MIỄN DỊCH ĐƯỢC LIÊN HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2018-06031

(57) Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch đã được liên hợp và các phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp bằng cách sử dụng transglutaminaza của vi khuẩn.

Các đơn liên quan

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn tạm thời Mỹ số 62/348,410 được nộp ngày 10 tháng 6 năm 2016, toàn bộ nội dung của đơn này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Danh mục trình tự

Đơn sáng chế này chứa danh mục trình tự được nộp kèm theo và toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến globulin miễn dịch được liên hợp với lysin và phương pháp tạo ra chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tác dụng có lợi của các kháng thể đơn dòng được phát triển từ nghiên cứu đơn giản đến các ứng dụng điều trị và chẩn đoán. Khả năng liên hợp của các kháng thể với các tác nhân chức năng thậm chí còn làm mở rộng thêm chức năng của chúng. Việc sản xuất các kháng thể đã được liên hợp thường liên quan tới thể liên hợp của phần tử liên kết, dược chất, hoặc tác nhân chức năng khác để hoạt hóa các gốc lysin xystein trên chuỗi nặng (heavy chain - HC) và chuỗi nhẹ (light chain - LC) của kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody - mAb). Xem Deonarain, *et al.,* "Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates", Expert Opinion in Drug Discovery (2015), 10(5): 463-481. Thể liên hợp lysin thường làm trung gian bởi hóa học trên cơ sở sucxinimit (NHS) hoặc trên cơ sở isothioxyanat. Thể liên hợp trên cơ sở xystein cần khử một phần kháng thể để phá vỡ một vài liên kết disulfua bên trong chuỗi, từ đó tạo ra chuỗi bên chứa thiol tự do. Sau đó, tác nhân chức năng hoạt hóa thiol có thể phản ứng với nhóm thiol tự do trên kháng thể để tạo ra thể liên hợp kháng thể-dược chất (antibody-drug conjugate - ADC). Cả hai phương pháp này đều làm cải biến nhiều lysin hoặc xystein,

từ đó tạo ra hỗn hợp dị thể chứa ADC có sự phân bố tỷ lệ giữa dược chất trên kháng thể (drug-to-antibody ratio - DA) và đoạn cải biến dược chất ở các vị trí ngẫu nhiên.

Nỗ lực gần đây nhằm sử dụng các kỹ thuật liên hợp đặc hiệu vị trí như cách để tạo ra sản phẩm ADC đồng nhất với DAR xác định tạo nên một số phương pháp bao gồm kỹ thuật xystein không cặp đôi, hợp nhất các axit amin không có trong tự nhiên, và cải biến enzym đặc hiệu vị trí. Trong khi các phương pháp này tạo ra các sản phẩm đồng nhất, thì mỗi phương pháp này vẫn có các nhược điểm. Việc liên hợp trên cơ sở xystein cần có bước bổ sung để loại bỏ xystein, bắt giữ glutathion, hoặc thậm chí là chuỗi nhẹ từ xystein không cặp đôi. Xem, *ví dụ,* Junutula, *et al.,* "Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to antibody Improves Therapeutic Index", Nature Biotechnology, (2008) 26:925-932; Chen, *et al.,* "Charge-based Analysis of Antibodies with Engineered Cysteines", MAbs (2009) 1(6): 563-571; Gomez, *et al.,* "*Effect of temperature, pH, dissolved oxygen, and hydrolysate on the formation of triple light chain antibodies in cell culture*" Biotechnol Progress (2010), 26: 1438-1445. Ngoài ra, tính không ổn định huyết thanh của hóa học trên cơ sở maleimit hiện được sử dụng cho thể liên hợp trên cơ sở xystein đã được chứng minh bắt nguồn từ mối quan tâm đối với việc giảm hiệu lực hoặc độc tính ngoài đích. Alley, *et al.,* "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(3): 759-765; Shen, *et al.,* "Conjugation site modulates the *in vivo* stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates", Nature Biotechnology (2012) 30: 184-189. Việc hợp nhất axit amin không có trong tự nhiên đòi hỏi sự biểu hiện trong hệ trên cơ sở tế bào hoặc không chứa tế bào được cải biến di truyền. Hallam, *et al.,* "Unnatural Amino Acids in Novel Antibody Conjugates", Future Med. Chem. (2014) 6(11): 1309-1324. Ngoài ra, sự có mặt của axit amin không có trong tự nhiên có thể kích hoạt đáp ứng sinh miễn dịch ở bệnh nhân. Tuy nhiên, các cải biến enzym đặc hiệu vị trí có thể sử dụng axit amin kiểu hoang, tự nhiên trong trình tự kháng thể, nhờ đó giảm thiểu được các thay đổi về tính sinh miễn dịch. Ngoài ra, các liên kết sau dịch mã thường được tạo ra bởi các enzym cải biến protein là rất ổn định.

Việc cải biến enzym đặc hiệu vị trí của các protein được nghiên cứu bằng cách sử dụng họ các protein được gọi là transglutaminaza mà xúc tác sự tạo thành liên kết isopeptit ổn định giữa nhóm γ-carboxyamit (nhóm cho axyl) của glutamin và nhóm ε-

amino (nhóm nhận axyl) của lysin (xem Fig. 1) (xem, *ví dụ,* Yokoyama, *et al.,* "Properties and Applications of Microbial Transglutaminase", Appl. Microbiol. Biotech. (2004) 64: 47-454; Strop, "Versatility of Microbial Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry, (2014) 25(5): 855-862; Kieliszek *et al.,* "Microbial Transglutaminase and its Application in the Food Industry", Folia Microbiol (2014) 59:241-250). Gần đây, một vài nhóm đã được nghiên cứu bằng cách dùng transglutaminaza như cách để tạo ra ADC (xem, *ví dụ,* Josten *et al.,* "Use of Microbial Transglutaminase for the Enzymatic Biotinylation of Antibodies", J. Immunol Methods, (2000) 240:47-54; Mindt *et al.,* "Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine Using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(1): 271-278); Jeger, *et al.,* "Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase" Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2010) 49: 9995-9997; Strop *et al.,* "Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates", Chem Biol (2013) 20(2):161-167; Dennler *et al.,* "Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody–Drug Conjugates", Bioconjugate Chemistry (2014) 25(3): 569-578; Siegmund, *et al.,* "Locked by Design: A Conformationally Constrained Transglutaminase Tag Enables Efficient Site-Specific Conjugation", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2015) 54(45):13420-13424). Transglutaminaza được tìm thấy trong vi sinh vật từ vi khuẩn đến người có liên quan về mặt cấu trúc và chức năng, mỗi loài đều liên quan tới quy trình tế bào đặc hiệu. Transglutaminaza của vi khuẩn (transglutaminaza của vi khuẩn) đã được tách ra từ vi khuẩn *Streptomyces mobaraensis* được sử dụng sâu rộng trong ngành công nghiệp thực phẩm đến các protein liên kết ngang cùng với các ứng dụng khác nhau. Bên cạnh chi phí sản xuất thấp, đây còn là kỹ thuật liên hợp hấp dẫn do tác dụng của nó trong khoảng pH rộng, muối, và điều kiện nhiệt độ.

Mặc dù đã hơn hai thập kỷ nghiên cứu, nhưng tính đặc hiệu cơ chất của transglutaminaza của vi khuẩn vẫn chưa được xác định rõ ràng. Nói chung, các glutamin hoặc lysin trên các vòng biểu hiện chứa các gốc liền kề kỵ nước hoặc mang điện tích dương được ưu tiên. Xem, Taguchi *et al.,* "Substrate specificity analysis of microbial transglutaminase using proteinaceous protease inhibitors as natural model substrates",

J. Biochem. (2000) 128:415-425; Sugimura *et al.,* "Identification of preferred substrate sequences of microbial transglutaminase from Streptomyces mobaraensis using a phage-displayed peptide library", Arch. Biochem. Biophys. (2008) 477:379-383; Tagami *et al.,* "Substrate specificity of microbial transglutaminase as revealed by three-dimensional docking simulation and mutagenesis", Protein Eng. Des. Sel. (2009) 22:747-752. Nhận thấy rằng nội dung về glutamin cho axyl là quan trọng hơn so với lysin nhận axyl. Xem, *ví dụ,* Ohtsuka *et al.,* "Substrate specificities of microbial transglutaminase for primary amines", J. Agric. Food Chem. (2000) 48: 6230-6233; Ohtsuka *et al.,* "Comparison of substrate specificities of transglutaminases using synthetic peptides as acyl donors", Biosci. Biotechnol. Biochem. (2000) 64: 2608-2613; Gundersen *et al.,* "Microbial transglutaminase displays broad acyl-acceptor substrate specificity", Appl. Microbiol. Biotechnol. (2013) 98:219-230. Thực vậy, cơ chất cho axyl tối thiểu cần có nhóm N-carboxybenzyloxl có đầu tận cùng N (CBZ), tiếp đó là glutamin và glyxin có đầu tận cùng C (CBZ-L-glutaminylglyxin hoặc Z-Gln-Gly) trong khi đó chất nhận axyl tối thiểu là amoniac.

Do tính đặc hiệu kém đối với amin nhận axyl bởi transglutaminaza của vi khuẩn, nên nghiên cứu chủ yếu hướng tới việc chuyển amin của gốc glutamin của kháng thể. Xem, Josten *et al.,* Mindt *et al.,* Jeger *et al.,* Strop *et al.,* Dennler *et al.,* và Siegmund *et al.,* được nêu trên. Trái ngược với thông báo trước đó (Josten et al. 2000) mô tả quá trình biotinyl hóa qua trung gian mTGaza của kháng thể bằng cách sử dụng cơ chất nhận axyl, một vài nhóm gần đây đã chỉ ra rằng có sự cải biến hoặc không cải biến mTGaza của các kháng thể kiểu hoang bởi cùng cơ chất hoặc các cơ chất tương tự. Các dữ liệu này đã xác nhận được rằng mặc dù có nhiều glutamin được biểu hiện trong dung môi, nhưng vẫn chưa có nội dung thích hợp về việc chuyển amin bởi mTGaza (Mindt et al. 2008; Jeger et al. 2010; Strop et al. 2013).

Cũng có suy đoán rằng việc sử dụng cơ chất trên cơ sở nhóm cho amin để chuyển amin lysin có thể thu được sản phẩm ADC khác loại do có nhiều lysin hoạt hóa trên bề mặt của IgG (Josten et al. 2000; Jeger et al. 2010). IgG của người bao gồm trung bình 80 lysin, 80-90% trong số đó được dự đoán được biểu hiện trong dung môi (Gautier *et al.,* "Lysine Conjugated Properties in Human IgGs Studied by Integrating High-Resolution Native Mass Spectrometry and Bottom-Up Proteomics", Proteomics (2015)

15(16):2756-2765; dữ liệu không được thể hiện), và codon có đầu tận cùng C của IgG_1, IgG_2, IgG_3, và IgG_4 là lysin (Ellison *et al.,* DNA (1981) 1:11-18; Ellison *et al.*. ("Ellison *et al.*. 2"), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1982) 79:1984-1988; Ellison *et al.,* Nucleic Acid Res. (1982) 10:4071-4079). Tuy nhiên, IgG có nguồn gốc từ huyết thanh không có lysin (Wang *et al.,* J. Immunol. (1980) 125:1048-1054; Edelman *et al.,* Proc Natl Acad. Sci. USA (1969) 63:78-85; Frangione *et al.,* Biochemistry (1980) 19:4304-4308; Pink *et al.,* Biochem. J. (1970) 117:33-47). Cũng có quan sát tương tự đối với IgD (White *et al.,* Science (1985) 228:733-737; Lin *et al.,* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1981) 78:504-508; Shinoda *et al.,* Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1981) 78:785-789). Sự biểu hiện tái tổ hợp của IgG1 trong các tế bào HEK293 và CHO cũng tạo ra protein không có Lys447 có đầu tận cùng C (Ellison *et al.*; Harris *et al.,* Eur. J. Biochem. (1990) 194:611-620; Harris, J. Chromatogr. A (1995) 705:129-134; Dick *et al.,* Biotechnol. Bioeng. (2008) 100:1132-1143).

Cho đến nay, nhận thấy rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sử dụng cơ chất trên cơ sở nhóm cho amin để chuyển amin lysin có thể tạo ra sản phẩm ADC khác loại do lượng lớn lysin hoạt hóa trên bề mặt của IgG (Josten *et al.* và Jeger *et al.*) và, do đó, việc sử dụng cơ chất trên cơ sở nhóm cho amin để chuyển amin các gốc lysin trên globulin miễn dịch còn bị hạn chế.

Do đó, vẫn có nhu cầu về việc cải biến enzym đặc hiệu vị trí của globulin miễn dịch để tạo ra thể liên hợp mà có khả năng liên hợp có thể dự đoán được. Điều này cho phép tạo ra ADC có DAR tương đối đồng nhất.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

[NPL 1]: Deonarain, et al., "Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates", Expert Opinion in Drug Discovery (2015), 10(5): 463-481

[NPL 2]: Junutula, et al., "Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to an Antibody Improves Therapeutic Index", Nature Biotechnology, (2008) 26:925-932

[NPL 3]: Chen, et al., "Charge-based Analysis of Antibodies with Engineered Cysteines", MAbs (2009) 1(6): 563-571

[NPL 4]: Gomez, et al., "Effect of temperature, pH, dissolved oxygen, and hydrolysate on the formation of triple light chain antibodies in cell culture" Biotechnol Progress (2010), 26: 1438-1445

[NPL 5]: Alley, et al., "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(3): 759-765

[NPL 6]: Shen, et al., "Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates", Nature Biotechnology (2012) 30: 184-189

[NPL 7]: Hallam, et al., "Unnatural Amino Acids in Novel Antibody Conjugates", Future Med. Chem. (2014) 6(11): 1309-1324

[NPL 8]: Yokoyama, et al., "Properties and Applications of Microbial Transglutaminase", Appl. Microbiol. Biotech. (2004) 64: 47-454

[NPL 9]: Strop, "Versatility of Microbial Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry, (2014) 25(5): 855-862

[NPL 10]: Kieliszek et al., "Microbial Transglutaminase and its Application in the Food Industry", Folia Microbiol (2014) 59:241-250

[NPL 11]: Josten et al., "Use of Microbial Transglutaminase for the Enzymatic Biotinylation of Antibodies", J. Immunol Methods, (2000) 240:47-54

[NPL 12]: Mindt et al., "Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine Using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(1): 271-278

[NPL 13]: Jeger, et al., "Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase" Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2010) 49: 9995-9997

[NPL 14]: Strop et al., "Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates", Chem Biol (2013) 20(2):161-167

[NPL 15]: Dennler et al., "Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody-Drug Conjugates", Bioconjugate Chemistry (2014) 25(3): 569-578

[NPL 16]: Siegmund, et al., "Locked by Design: A Conformationally Constrained Transglutaminase Tag Enables Efficient Site-Specific Conjugation", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2015) 54(45):13420-13424

[NPL 17]: Taguchi et al., "Substrate specificity analysis of microbial transglutaminase using proteinaceous protease inhibitors as natural model substrates", J. Biochem. (2000) 128:415-425

[NPL 18]: Sugimura et al., "Identification of preferred substrate sequences of microbial transglutaminase from Streptomyces mobaraensis using a phage-displayed peptide library", Arch. Biochem. Biophys. (2008) 477:379-383

[NPL 19]: Tagami et al., "Substrate specificity of microbial transglutaminase as revealed by three-dimensional docking simulation and mutagenesis", Protein Eng. Des. Sel. (2009) 22:747-752

[NPL 20]: Ohtsuka et al., "Substrate specificities of microbial transglutaminase for primary amines", J. Agric. Food Chem. (2000) 48: 6230-6233

[NPL 21]: Ohtsuka et al., "Comparison of substrate specificities of transglutaminases using synthetic peptides as acyl donors", Biosci. Biotechnol. Biochem. (2000) 64: 2608-2613

[NPL 22]: Gundersen et al., "Microbial transglutaminase displays broad acyl-acceptor substrate specificity", Appl. Microbiol. Biotechnol. (2013) 98:219-230

[NPL 23]: Gautier et al., "Lysine Conjugated Properties in Human IgGs Studied by Integrating High-Resolution Native Mass Spectrometry and Bottom-Up Proteomics", Proteomics (2015) 15(16):2756-2765

[NPL 24]: Ellison et al., DNA (1981) 1:11-18

[NPL 25]: Ellison et al.. ("Ellison et al.. 2"), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1982) 79:1984-1988

[NPL 26]: Ellison et al., Nucleic Acid Res. (1982) 10:4071-4079

[NPL 27]: Wang et al., J. Immunol. (1980) 125:1048-1054

[NPL 28]: Edelman et al., Proc Natl Acad. Sci. USA (1969) 63:78-85

[NPL 29]: Frangione et al., Biochemistry (1980) 19:4304-4308

[NPL 30]: Pink et al., Biochem. J. (1970) 117:33-47

[NPL 31]: White et al., Science (1985) 228:733-737

[NPL 32]: Lin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1981) 78:504-508

[NPL 33]: Shinoda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1981) 78:785-789

[NPL 34]: Harris et al., Eur. J. Biochem. (1990) 194:611-620

[NPL 35]: Harris, J. Chromatogr. A (1995) 705:129-134

[NPL 36]: Dick et al., Biotechnol. Bioeng. (2008) 100:1132-1143

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng khi không quan sát thấy sự cải biến của lysin của globulin miễn dịch kiểu hoang bởi transglutaminaza của vi khuẩn, thì khi gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền được đưa vào globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, transglutaminaza của vi khuẩn có thể sử dụng gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền làm chất nhận axyl. Bất ngờ là, thể liên hợp của gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền bằng cách sử dụng transglutaminaza của vi khuẩn dẫn tới việc hợp nhất đặc hiệu vị trí và có thể dự đoán được của các tác nhân chức năng được liên hợp. Hơn nữa, kỹ thuật di truyền các gốc lysin thành vùng ổn định có ứng dụng lớn đối với globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, mà không liên quan tới vùng biến đổi và tính đặc hiệu gắn kết của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp, phương pháp này bao gồm bước cho globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó tiếp xúc với transglutaminaza của vi khuẩn và tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl và trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà đã được đột biến thành gốc lysin, trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin, và trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác

nhân chẩn đoán, trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin đã được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này trên tác nhân chức năng, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp, phương pháp này bao gồm bước i) cho globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó tiếp xúc với transglutaminaza của vi khuẩn và cơ chất cho axyl, trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền và trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin và nhóm phản ứng, trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này, và bước ii) tạo liên hợp tác nhân chức năng với nhóm phản ứng của cơ chất cho axyl này, trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nặng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nặng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ. Theo phương án khác, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ kappa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ kappa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ lambđa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ lambđa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng biến đổi. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không có mặt ở vùng biến đổi.

Theo một phương án, nhóm phản ứng của cơ chất cho axyl này được liên hợp với tác nhân chức năng bằng hóa học click.

Theo một phương án, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành

gốc lysin được chọn từ nhóm bao gồm: Threonin 135 (T135K), Serin 136 (S136K), Leuxin 193 (L193K), Axit aspartic 221 (D221K), Threonin 223 (T223K), Histidin 224 (H224K), Threonin 225 (T225K), Methionin 252 (M252K), Asparagin 297 (N297K), hoặc Prolin 445 (P445K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, Leuxin 201 (L201K) hoặc Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, hoặc Axit glutamic 213 (E213K) trên chuỗi nhẹ lambđa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, chuỗi nặng (trước khi đột biến) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:18. Theo phương án khác, chuỗi nhẹ kappa (trước khi đột biến) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:19. Theo phương án khác, chuỗi nhẹ lambđa (trước khi đột biến) chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:20.

Theo một phương án, chuỗi nặng còn chứa gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó gốc axit amin này không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C ở vị trí 448 là leuxin.

Theo một phương án, đoạn cài xen gốc lysin là gốc lysin mà được chèn vào giữa Serin 191 và Serin 192 hoặc giữa Serin 192 và Leuxin 193 trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch là phần gắn kết mảnh-kháng nguyên (fragment-antigen binding - Fab'), và trong đó gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được chọn từ nhóm bao gồm: Axit aspartic 221 (D221K), Threonin 223 (T223K), Histidin 224 (H224K), Threonin 225 (T225K), Prolin 228 (P228K), Prolin 230 (P230K), và Axit glutamic 233 (E233K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, Fab' chứa vùng bản lề nguyên vẹn. Theo phương án khác, Fab' chứa vùng bản lề được cắt cụt.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, còn chứa gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin thứ hai hoặc gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và trong

đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này. Theo phương án khác, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 136 (S136K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Threonin 135 (T135K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Leuxin 201 (L201K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Vẫn theo phương án khác, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Threonin 135 (T135K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, chuỗi nặng còn chứa gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó gốc axit amin này không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo một khía cạnh khác, gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C ở vị trí 448 là leuxin.

Theo một phương án, globulin miễn dịch còn chứa gốc lysin thứ ba được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin thứ ba được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là đoạn cài xen gốc lysin thứ ba hoặc gốc axit amin thứ ba có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin thứ ba được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này. Theo một phương án, gốc axit amin thứ nhất có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 136 (S136K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch,

hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Asparagin 297 (N297K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ ba có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ ba được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, còn chứa gốc lysin thứ tư được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin thứ tư được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin thứ tư hoặc gốc axit amin thứ tư có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin thứ tư được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này. Theo phương án khác, gốc axit amin thứ nhất có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 136 (S136K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Asparagin 297 (N297K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, gốc axit amin thứ ba có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ ba được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ tư có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ tư được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Prolin 445 (P445K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, gốc axit amin nằm trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, việc tạo đột biến gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền thành axit amin bất kỳ không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit và việc tạo đột biến gốc axit amin nằm trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền thành axit amin bất kỳ không phải là gốc axit

amin có tính axit, tạo ra trình tự tối ưu đối với vị trí lysin nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền.

Theo một phương án, gốc axit amin nằm trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là đoạn cài xen gốc axit amin không có tính axit, hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit mà được đột biến thành gốc axit amin không có tính axit. Theo một phương án, gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là đoạn cài xen gốc axit amin, trong đó đoạn cài xen gốc axit amin là đoạn cài xen gốc axit amin không có tính axit và đoạn cài xen gốc không phải là prolin, hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit hoặc gốc prolin có trong tự nhiên, mà được đột biến thành gốc axit amin không có tính axit và gốc không phải là prolin. Theo một phương án, gốc axit amin không có tính axit là lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, prolin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Theo một phương án, đoạn cài xen gốc axit amin không có tính axit là đoạn cài xen lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, prolin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Theo một phương án, axit amin không có tính axit và gốc không phải là prolin là lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Theo một phương án, gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit là axit aspartic hoặc axit glutamic.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nặng mà còn chứa ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó ít nhất một gốc axit amin này không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C ở vị trí 448 là leuxin.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nhẹ chứa đoạn cài xen gồm một đến bốn axit amin bổ sung nằm sau xystein 214, trong đó đoạn cài xen gốc lysin là gốc lysin mà được chèn vào nằm sau một đến bốn axit amin bổ sung, và trong đó gốc leuxin được chèn vào sau gốc lysin. Theo phương án khác, đoạn cài xen gồm một đến bốn axit amin bổ sung nằm sau xystein 214, gốc lysin mà được chèn vào sau một đến bốn axit amin bổ sung, và gốc leuxin mà

được chèn vào sau gốc lysin chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm: GKL, GGKL, GGSKL, và GGSGKL.

Theo một phương án, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I) hoặc (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

trong đó Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin; Gln là gốc axit amin glutamin; mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin; m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và Y là tác nhân chức năng.

Theo một phương án, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I), và trong đó Z là nhóm CBZ; trong đó L là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etyl amin (-NH($(CH_2)_2$)-) hoặc propyl amin (-NH($(CH_2)_3$)-); và trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án, L là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, L chứa một hoặc nhiều axit amin và gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I), trong đó Z là nhóm CBZ, và trong đó L là axit amin. Theo một phương án, L là Gly; m bằng 1; và n bằng 1. Theo phương án khác, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (II), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 2, 3 hoặc 4; và ít nhất một L là Gly; và ít nhất một L là gốc PEG. Theo phương án khác, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (II), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 4; một L là Gly và mỗi nhóm trong ba nhóm L còn lại là gốc PEG. Theo phương án khác, tác nhân chức năng Y là auristatin F.

Theo một phương án, cơ chất cho axyl này có công thức (III) hoặc (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

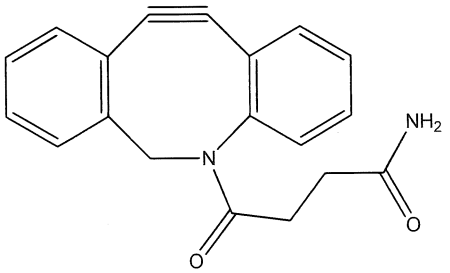
trong đó Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin; Gln là gốc axit amin glutamin; mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20

nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon này có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ này có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin; m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và X là nhóm phản ứng.

Theo một phương án, L là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, khi n bằng 2-5, ít nhất một L chứa một hoặc nhiều axit amin và L còn lại là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo một phương án, cơ chất cho axyl này có công thức (III), và trong đó Z là nhóm CBZ; trong đó L là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etyl amin (-NH($(CH_2)_2$)-) hoặc propyl amin (-NH($(CH_2)_3$)-); và trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (III), trong đó Z là nhóm CBZ, và trong đó L là axit amin. Theo một phương án, L là Gly; n bằng 1; và m bằng 1. Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (IV), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly.

Theo phương án khác, X là nhóm phản ứng được chọn từ nhóm bao gồm (1R,8S,9s)-bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmetanol (BCN),

[Công thức hóa học 1]



(dibenzoxyclooctyn; DBCO), trans-xycloocten (TCO), azido (N_3), alkyn, tetrazin metylxyclopropen, norbornen, hydrazit/hydrazin, và aldehyt.

Theo một phương án, tác nhân trị liệu là kháng thể hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, tác nhân hóa trị liệu, dược chất, tác nhân có hoạt tính phóng xạ, tác nhân gây độc tế bào, chất kháng sinh, phân tử nhỏ, axit nucleic, hoặc polypeptit. Theo phương án khác, tác nhân chẩn đoán là nhóm huỳnh quang, chất nhuộm phát huỳnh quang, nuclit phóng xạ, hoặc enzym.

Theo một phương án, transglutaminaza của vi khuẩn có nguồn gốc từ *Streptomyces mobaraensis*.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó là globulin miễn dịch của IgG_1, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của IgG_2, IgG_3, hoặc IgG_4, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, globulin miễn dịch là globulin miễn dịch của IgA_1, IgA_2, hoặc IgM. Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của IgD hoặc IgE, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó hoặc globulin miễn dịch được làm giống như của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch khảm hoặc globulin miễn dịch không phải của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ. Theo một phương án, không có liên kết ngang nội phân tử, nghĩa là, không có liên kết disulfua, giữa hai chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1 hoặc nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả globulin miễn dịch đã được liên hợp chứa globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó và tác nhân chức năng, trong đó globulin miễn dịch chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền và trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl, trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin, và tác nhân chức năng là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, được liên hợp với gốc glutamin của cơ chất cho axyl của tác nhân chức năng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi

nặng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nặng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ. Theo phương án khác, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ kappa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ kappa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ lambđa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ lambđa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng biến đổi. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không có mặt ở vùng biến đổi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả globulin miễn dịch đã được liên hợp chứa globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó và tác nhân chức năng, trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền và trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền được liên hợp với gốc glutamin trên cơ chất cho axyl, trong đó cơ chất cho axyl này còn chứa nhóm phản ứng, nhóm phản ứng được liên hợp với tác nhân chức năng, trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nặng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nặng. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ. Theo phương án khác, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ kappa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ kappa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở chuỗi nhẹ lambđa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở vùng ổn định của chuỗi nhẹ lambđa. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt ở

vùng biến đổi. Theo một phương án, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không có mặt ở vùng biến đổi.

Theo một phương án, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được chọn từ nhóm bao gồm: Threonin 135 (T135K), Serin 136 (S136K), Leuxin 193 (L193K), Axit aspartic 221 (D221K), Threonin 223 (T223K), Histidin 224 (H224K), Threonin 225 (T225K), Methionin 252 (M252K), Asparagin 297 (N297K), hoặc Prolin 445 (P445K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, Leuxin 201 (L201K) hoặc Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, hoặc Axit glutamic 213 (E213K) trên chuỗi nhẹ lambđa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, chuỗi nặng (trước khi đột biến) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:18. Theo một phương án, chuỗi nhẹ kappa (trước khi đột biến) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:19. Theo một phương án, chuỗi nhẹ lambđa (trước khi đột biến) chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:20.

Theo một phương án, chuỗi nặng còn chứa gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó gốc axit amin này không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C ở vị trí 448 là leuxin.

Theo phương án khác, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C sau vị trí 214, trong đó ít nhất một gốc axit amin là GGSGKL (glyxin glyxin serin glyxin lysin leuxin). Theo phương án khác, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nhẹ mà còn bao gồm ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C sau vị trí 214, trong đó ít nhất một gốc axit amin là GGSGKL. Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nhẹ bao gồm đoạn cài xen của trình tự GGSGKL nằm sau xystein 214.

Theo một phương án, đoạn cài xen gốc lysin là gốc lysin mà được chèn vào giữa Serin 191 và Serin 192 hoặc giữa Serin 192 và Leuxin 193 trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó là phần gắn kết mảnh-kháng nguyên (Fab), và trong đó gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được chọn từ nhóm bao gồm: Axit aspartic 221 (D221K), Threonin 223 (T223K), Histidin 224 (H224K), Threonin 225 (T225K), Prolin 228 (P228K), Prolin 230 (P230K), và Axit glutamic 233 (E233K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, Fab này chứa vùng bản lề nguyên vẹn. Theo phương án khác, Fab chứa vùng bản lề được cắt cụt.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, còn bao gồm gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai, và trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin thứ hai của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này. Theo phương án khác, gốc axit amin thứ nhất có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin là Serin 136 (S136K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai là Serin 202 (S202K). Theo phương án khác, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Threonin 135 (T135K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là leuxin 201 (L201K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Vẫn theo phương án khác, gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Threonin 135 (T135K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo phương án khác, chuỗi nặng còn chứa ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó ít nhất một gốc axit amin không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo một phương án, ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C ở vị trí 448 là leuxin.

Theo một phương án, globulin miễn dịch còn bao gồm gốc axit amin thứ ba có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ ba, và trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin thứ ba của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này. Theo phương án khác, gốc axit amin thứ nhất có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin là Serin 136 (S136K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai là Asparagin 297 (N297K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ ba có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ ba là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, còn bao gồm gốc axit amin thứ tư có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ tư, và trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin thứ tư của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này. Theo phương án khác, gốc axit amin thứ nhất có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin là Serin 136 (S136K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ hai là Asparagin 297 (N297K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, gốc axit amin thứ ba có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ ba là Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và gốc axit amin thứ tư có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin thứ tư là Prolin 445 (P445K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, gốc axit amin nằm trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, việc tạo đột biến gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền thành axit amin bất kỳ không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit và việc tạo đột biến gốc axit amin nằm trước gốc

lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền thành axit amin bất kỳ không phải là gốc axit amin có tính axit, tạo ra trình tự tối ưu đối với vị trí lysin nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền.

Theo một phương án, gốc axit amin nằm trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là đoạn cài xen gốc axit amin không có tính axit, hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit mà được đột biến thành gốc axit amin không có tính axit. Theo một phương án, gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là đoạn cài xen gốc axit amin, trong đó đoạn cài xen gốc axit amin là gốc axit amin không có tính axit và đoạn cài xen gốc không phải là prolin, hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit hoặc gốc prolin có trong tự nhiên, mà được đột biến thành gốc axit amin không có tính axit và gốc không phải là prolin. Theo phương án khác, gốc axit amin không có tính axit là lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, prolin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Theo phương án khác nữa, đoạn cài xen gốc axit amin không có tính axit là đoạn cài xen lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, prolin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Vẫn theo phương án khác nữa, axit amin không có tính axit và gốc không phải là prolin là lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Vẫn theo phương án khác nữa, gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit là axit aspartic hoặc axit glutamic.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nặng mà còn bao gồm ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó ít nhất một gốc axit amin không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Theo phương án khác, ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C ở vị trí 448 là leuxin.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nhẹ bao gồm đoạn cài xen gồm một đến bốn axit amin bổ sung nằm sau xystein 214, trong đó đoạn cài xen gốc lysin là gốc lysin mà được chèn vào sau một đến bốn axit amin bổ sung, và trong đó gốc leuxin được chèn vào sau gốc lysin. Theo phương án khác, đoạn cài xen gồm một đến bốn axit amin bổ sung nằm sau xystein 214,

gốc lysin mà được chèn vào sau một đến bốn axit amin bổ sung, và gốc leuxin mà được chèn vào sau gốc lysin chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm: GKL, GGKL, GGSKL, và GGSGKL.

Theo một phương án, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I) hoặc (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

trong đó Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin; Gln là gốc axit amin glutamin; mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin; m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và Y là tác nhân chức năng.

Theo một phương án, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I), và trong đó Z là nhóm CBZ; trong đó L là gốc polyetylen glycol (PEG) (-$O((CH_2)_2)$-), etyl amin (-$NH((CH_2)_2)$-) hoặc propyl amin (-$NH((CH_2)_3)$-); và trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo phương án khác, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I), trong đó Z là nhóm CBZ, và trong đó L là axit amin. Theo một phương án, L là Gly; m bằng 1; và n bằng 1. Theo một phương án, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (II), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly. Theo một phương án, L là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, L chứa một hoặc nhiều axit amin và gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, tác nhân chức năng Y là auristatin F.

Theo một phương án, cơ chất cho axyl này có công thức (III) hoặc (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

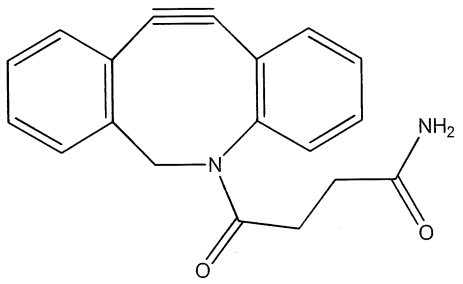
trong đó Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin; Gln là gốc axit amin glutamin; mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử

cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin; m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và X là nhóm phản ứng.

Theo một phương án, cơ chất cho axyl này có công thức (III), và trong đó Z là nhóm CBZ; trong đó L là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etyl amin (-NH($(CH_2)_2$)-) hoặc propyl amin (-NH($(CH_2)_3$)-); và trong đó n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (III), trong đó Z là nhóm CBZ, và trong đó L là axit amin. Theo một phương án, L là Gly; m bằng 1; và n bằng 1. Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (IV), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly. Theo một phương án, L là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, khi n bằng 2-5, Sau đó ít nhất một L chứa một hoặc nhiều axit amin và một hoặc nhiều L chứa gốc polyetylen glycol (PEG).

Theo một phương án, X là nhóm phản ứng được chọn từ nhóm bao gồm (1R,8S,9s)-bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmetanol (BCN),

[Công thức hóa học 2]



(dibenzoxyclooctyn; DBCO), trans-xycloocten (TCO), azido (N_3), alkyn, tetrazin metylxyclopropen, norbornen, hydrazit/hydrazin, và aldehyt.

Theo một phương án, tác nhân trị liệu là kháng thể hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, tác nhân hóa trị liệu, dược chất, tác nhân có hoạt tính phóng xạ, tác nhân gây độc tế bào, chất kháng sinh, phân tử nhỏ, axit nucleic, hoặc polypeptit. Theo phương án khác, tác nhân chẩn đoán là nhóm huỳnh quang, chất nhuộm phát huỳnh quang, nuclit phóng xạ, hoặc enzym.

Theo một phương án, transglutaminaza của vi khuẩn có nguồn gốc từ *Streptomyces mobaraensis*.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của IgG_1, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo phương án khác, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của IgG_2, IgG_3, hoặc IgG_4, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của IgA_1, IgA_2, hoặc IgM, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch của IgD hoặc IgE, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó là globulin miễn dịch của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, hoặc globulin miễn dịch được làm giống như của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, là globulin miễn dịch khảm hoặc globulin miễn dịch không phải của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ. Theo một phương án, không có liên kết nang nội phân tử giữa hai chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1 hoặc nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1.

Theo một phương án, tác nhân chức năng là kháng thể, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và tác nhân chức năng gắn kết với cùng một kháng nguyên hoặc gắn kết với các kháng nguyên khác nhau.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch dễ tạo liên hợp. Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả plasmit chứa axit nucleic. Theo phương án khác, sáng chế mô tả tế bào phân lập chứa plasmit.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả dược phẩm chứa globulin miễn dịch đã được liên hợp và chất mang dược dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả globulin miễn dịch đã được liên hợp được sản xuất bởi phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế globulin miễn dịch được liên hợp với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này trước khi tạo liên hợp tác nhân chức năng với nhóm phản ứng của cơ chất cho axyl này. Theo một phương án, bước tinh chế này bao gồm phương pháp trên cơ sở kích thước, như sắc ký hoặc lọc áp lực. Theo phương án khác, bước tinh chế này bao gồm tách trên cơ sở điện tích, như sắc ký trao đổi anion hoặc cation. Theo phương án khác, bước tinh chế này bao gồm bước trên cơ sở ái lực, như sắc ký Protein A hoặc Protein G và sắc ký tương tác kỵ nước (hydrophobic interaction chromatography - HIC).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Bản chất kỹ thuật của sáng chế, cũng như phần mô tả chi tiết dưới đây, được hiểu rõ hơn khi nghiên cứu kết hợp với các hình vẽ kèm theo. Nhằm mục đích minh họa các phương pháp đã nêu, và globulin miễn dịch đã được liên hợp, các hình vẽ minh họa các phương án được thể hiện trong bản mô tả này; tuy nhiên, các phương pháp và globulin miễn dịch đã được liên hợp là không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể nêu trong bản mô tả này. Trong các hình vẽ sau:

Fig. 1: Fig. 1 thể hiện phản ứng transglutaminaza, trong đó transglutaminaza xúc tác sự tạo thành liên kết isopeptit giữa glutamin cho axyl và lysin nhận axyl cùng với việc giải phóng phân tử amoniac.

Fig. 2: Fig. 2 thể hiện các cấu trúc của Z-Gln-Gly axyl- cơ chất cho làm ví dụ.

Fig. 3: Fig. 3 thể hiện các con đường tổng hợp Z-Gln-Gly axyl-cơ chất cho làm ví dụ.

Fig. 4: Fig. 4A, 4B, và 4C thể hiện lysin được biểu hiện trong dung môi (trình diện dạng que) ở cấu trúc tinh thể Fab và Fc của IgG_1 của người; (**Fig. 4A**) Fab VH-CH1 và Vκ-Cκ, (**Fig. 4B**) Fab VH-CH1 và Vλ-Cλ, và (**Fig. 4C**) Fc CH2 và CH3 được xác định bằng cách sử dụng Discovery Studio 4.5 với bán kính dò là 1,4 Å.

Fig. 5: Fig. 5A, 5B, 5C, 5D, 5E, và 5F thể hiện phân tích ESI-MS các kháng thể được tiếp xúc với chất cho axyl và transglutaminaza của vi khuẩn. Các kháng thể được tiếp xúc với lượng mol Z-Gln-Gly-CAD-biotin dư gấp 50 lần và 1U/mL transglutaminaza của vi khuẩn qua đêm ở 37°C. Sau khi phân giải và khử IdeS, các khối LC, Fd, và Fc được xác định bởi ESI-MS.

Fig. 6: Fig. 6 thể hiện trình tự của IgG_1 của người, các miền ổn định kappa, và lambđa. Lysin chứa miền ổn định được biểu hiện trong dung môi trên cơ sở cấu trúc tinh thể 1FC1 (Fcγ) , 4F3F (CH1 và Cκ), và 4HK0 (Cλ) được in đậm; lysin trong các vòng được gạch chân. Miền ổn định được đánh số theo hệ đánh số EU.

Fig. 7-1: Fig. 7-1 và Fig. 7-2 thể hiện khả năng liên hợp của của CH1 và mAb đột biến bản lề đã được tinh chế được sàng lọc để chuyển amin bằng cách ủ mTGaza với Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C. Các mAb đã được biotinyl hóa được phát hiện bởi ELISA như được mô tả chi tiết trong phần Nguyên liệu và phương pháp và đơn vị phát huỳnh quang tương đối (relative fluorescent unit - RFU) được phân tích. Các khối của HC và LC được phân tích bằng ESI-MS (dữ liệu không được thể hiện) và tỷ lệ phần trăm liên hợp được xác định.

Fig. 7-2: Fig. 7-1 và Fig. 7-2 thể hiện khả năng liên hợp của của CH1 và mAb đột biến bản lề đã được tinh chế được sàng lọc để chuyển amin bằng cách ủ mTGaza với Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C. Các mAb đã được biotinyl hóa được phát hiện bởi ELISA như được mô tả chi tiết trong phần Nguyên liệu và phương pháp và đơn vị phát huỳnh quang tương đối (relative fluorescent unit - RFU) được phân tích. Các khối của HC và LC được phân tích bằng ESI-MS (dữ liệu không được thể hiện) và tỷ lệ phần trăm liên hợp được xác định.

Fig. 8: Fig. 8 thể hiện khả năng liên hợp của CH1, CH2, CH3 và mAB đột biến bản lề được xác định trước đó là có hiệu quả liên hợp cao nhất. Các mAb được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các mẫu được phân giải bằng IdeS, được khử, và được phân tích bằng ESI-MS, và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định. DAR được xác định bằng cách chia Δkhối cho khối lượng của Z-Gln-Gly-CAD-biotin

Fig. 9: Fig. 9 thể hiện hiệu quả liên hợp của các mAb với nhiều chất nhận axyl với các chất cho axyl khác nhau. MAb được ủ với Z-Gln-Gly-N3, Z-Gln-Gly-PEG2-BCN, hoặc Z-Gln-Gly-PEG2-AuF và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các khối của LC đã được khử được phân tích bằng LC-MS (dữ liệu không được thể hiện), và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định.

Fig. 10: Fig. 10 thể hiện sự sắp hàng của các isotyp Fc của IgG. Trình tự axit amin cơ bản của Fc của IgG1, 2, 3, và 4 của người được sắp hàng và sự khác nhau được đánh dấu. Các gốc Met252, Asn297, và Pro445 của IgG1được biểu thị bằng X.

Fig. 11: Fig. 11 thể hiện Fab's với chất nhận axyl được liên hợp với vị trí cho axyl Q295 và/hoặc Q297 ở thể đột biến mAb. Kháng thể 01-N297Q được ủ với Các thể đột biến Fab' lysin và mTGaza qua đêm ở 37°C. Các mẫu được khử và được phân tích bằng SDS-PAGE bằng cách sử dụng 4-12% gel Bis-Tris polyacrylamit. Khối lượng của FabCH1-HC đime xấp xỉ 75 kDa và FabCH1-HC-FabCH1 trime xấp xỉ 100 kDa.

Fig. 12: Fig. 12 minh họa các vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền nằm trong mAb. Các vị trí của các gốc được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền với vị trí nhận axyl được đánh dấu trong (A) Fab (4F3F) HC và LC và (B) Fc (1FC1).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương pháp và globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế có thể được hiểu một cách dễ dàng hơn bằng cách đề cập tới phần mô tả chi tiết sau có liên quan đến các hình vẽ kèm theo, là một phần của sáng chế này. Cần phải hiểu rằng các phương pháp và globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế là không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả và/hoặc thể hiện trong bản mô tả này, và các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể chỉ nằm mục đích minh họa chứ không được dự định giới hạn ở các phương pháp hoặc globulin miễn dịch đã được liên hợp nêu trong yêu cầu bảo hộ.

Nếu không có qui định cụ thể khác, việc mô tả bất kỳ theo cơ chế hoặc cách thức tác động hoặc lí do cải tiến chỉ có nghĩa là nhằm mục đích minh họa, và các phương pháp và globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế không bị bắt buộc bởi sự chính xác hoặc không chính xác của cơ chế hoặc cách thức tác động hoặc lí do cải tiến bất kỳ.

Bản mô tả này đề cập tới globulin miễn dịch đã được liên hợp và các phương pháp tạo ra chúng. Khi phần mô tả bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ đối với dấu hiệu hoặc phương án liên quan tới globulin miễn dịch đã được liên hợp, thì dấu hiệu hoặc phương án này có thể áp dụng tương đương với các phương pháp tạo ra chúng. Tương tự, khi phần mô tả bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ đối với dấu hiệu hoặc phương án liên quan tới

phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp, thì dấu hiệu hoặc phương án này có thể áp dụng tương đương với globulin miễn dịch đã được liên hợp.

Việc đề cập tới giá trị số cụ thể bao gồm ít nhất một giá trị cụ thể, nêu không có qui định rõ ràng khác. Khi khoảng các giá trị được biểu hiện, thì phương án khác bao gồm từ một giá trị cụ thể và/hoặc đến giá trị cụ thể khác. Ngoài ra, việc đề cập tới các giá trị nằm trong các khoảng bao gồm mỗi và từng giá trị nằm trong khoảng đó. Tất cả các khoảng được bao hàm và có thể kết hợp được.

Khi các giá trị được thể hiện ở dạng xấp xỉ, bằng cách sử dụng "khoảng" nằm trước, thì cần hiểu rằng giá trị cụ thể tạo ra phương án khác.

Cần hiểu rằng các dấu hiệu nhất định của các phương pháp và globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế, để cho rõ ràng, được nêu trong bản mô tả này trong nội dụng của các phương án riêng rẽ, cũng có thể được đưa ra ở dạng kết hợp với một phương án. Ngược lại, để cho ngắn gọn, các dấu hiệu khác nhau của các phương pháp và globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế được mô tả trong nội dung của một phương án, cũng có thể được đưa ra riêng rẽ hoặc kết hợp bất kỳ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng từ số ít "một" và cũng bao gồm dạng từ số nhiều.

Các thuật ngữ khác nhau liên quan tới các khía cạnh của phần mô tả được sử dụng trong bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ. Các thuật ngữ này được đưa ra với nghĩa ban đầu trong lĩnh vực kỹ thuật trừ khi có chỉ dẫn khác. Các thuật ngữ khác đã được đưa ra cụ thể được phân tích theo cách phù hợp với định nghĩa nêu trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "khoảng" khi được sử dụng khi đề cập tới khoảng số, ngưỡng, hoặc giá trị cụ thể được sử dụng để chỉ ra rằng các giá trị được đề cập có thể thay đổi tới mức nhiều nhất là 10% so với giá trị đã nêu. Do đó, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng để bao hàm các biến thiên ± 10% hoặc nhỏ hơn, các biến thiên ± 5% hoặc nhỏ hơn, các biến thiên ± 1% hoặc nhỏ hơn, các biến thiên ± 0,5% hoặc nhỏ hơn, hoặc các biến thiên ± 0,1% hoặc nhỏ hơn so với giá trị cụ thể.

Nói chung, thuật ngữ "được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền" dùng để chỉ việc xử lý các phân tử axit nucleic hoặc polypeptit bằng cách tổng hợp (*ví dụ,* bằng kỹ thuật tái tổ hợp, tổng hợp peptit in vitro, bằng cách liên hợp peptit hóa học hoặc do enzym, hoặc bằng các phương pháp khác thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "gốc axit amin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền" dùng để chỉ gốc axit amin không có trong tự nhiên trong nội dung về trình tự. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "gốc axit nucleic được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền" dùng để chỉ gốc axit nucleic không có trong tự nhiên trong nội dung về trình tự. Các thuật ngữ này bao gồm, ví dụ, trình tự polypeptit hoặc trình tự axit nucleic chứa một hoặc nhiều thay đổi axit amin hoặc nucleotit, bao gồm đoạn bổ sung, khuyết hoặc thế, so với trình tự polypeptit hoặc trình tự axit nucleic tương ứng có trong tự nhiên, trong đó các thay đổi này được đưa vào bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp. Ví dụ, "gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền" là gốc lysin không tồn tại trong trình tự polypeptit tương ứng có trong tự nhiên, hoặc kiểu hoang, và được đưa vào polypeptit, bằng cách tạo đột biến gốc axit amin đã tồn tại, hoặc bằng cài xen gốc lysin, khi trình tự của kiểu hoang và dạng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền được sắp hàng. Gốc axit amin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là gốc axit amin tổng hợp. Ví dụ, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là gốc lysin tổng hợp.

Theo một phương án, "gốc axit amin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền" là đoạn cài xen gốc axit amin. Ví dụ, gốc axit amin hoặc các gốc axit amin có thể được chèn vào giữa hai gốc axit amin có trong tự nhiên. Theo phương án khác, "gốc axit amin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền" là gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc axit amin khác. Ví dụ, gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có thể là gốc axit amin có trong tự nhiên (*ví dụ,* histidin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, valin, alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, prolin, serin, hoặc tyrosin) mà được tạo đột biến, *ví dụ,* bằng cách sử dụng kỹ thuật ADN tái tổ hợp, thành gốc lysin. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này có thể được tạo ra dễ dàng trình tự polypeptit được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền thích hợp theo khía cạnh này của sáng chế. Trình tự polypeptit được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có thể được sản xuất bởi các phương pháp bất kỳ, bao gồm, ví dụ, tổng hợp peptit, polypeptit, hoặc protein.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "cài xen" hoặc "bổ sung" dùng để chỉ các thay đổi trong trình tự axit amin hoặc nucleotit dẫn đến việc bổ sung lần lượt một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc nucleotit, khi so sánh với phân tử có trong tự nhiên (*ví dụ*, trình tự kiểu hoang). Việc cài xen hoặc bổ sung một hoặc nhiều gốc axit amin có thể xảy ra bên

trong-ở giữa gốc axit amin. Theo cách khác, việc cài xen có thể xảy ra ở đầu tận cùng N của trình tự axit amin. Theo cách khác, việc cài xen có thể xảy ra ở đầu tận cùng C của trình tự axit amin.

Thuật ngữ "axit amin tự nhiên," "gốc axit amin có trong tự nhiên," "axit amin có trong tự nhiên" hoặc "gốc axit amin có trong tự nhiên" dùng để chỉ axit amin có trong tự nhiên mà thường xuất hiện trong nội dung về trình tự polypeptit kiểu hoang. Mặt khác, "axit amin tự nhiên" không được tạo đột biến hoặc thay đổi theo cách bất kỳ để khác với gốc axit amin có mặt trong trình tự ban đầu, *ví dụ,* trình tự có trong tự nhiên. "Axit amin tự nhiên" bao gồm axit amin ở vị trí bất kỳ trong trình tự polypeptit (*ví dụ,* các gốc axit amin bên trong) và cũng là axit amin bất kỳ ở đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của trình tự polypeptit.

Thuật ngữ "cơ chất cho axyl" dùng để chỉ nhóm có nhóm axyl tận cùng trên nó. Tốt hơn, nếu "cơ chất cho axyl" chứa gốc glutamin. Cơ chất cho axyl có thể tùy ý chứa nhóm phản ứng khác. Theo phương án thứ nhất, cơ chất cho axyl này được liên kết cộng hóa trị với tác nhân chức năng. Theo phương án thứ hai, cơ chất cho axyl này không được liên kết với tác nhân chức năng. Theo một phương án, cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin và nhóm phản ứng. Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này chứa một hoặc nhiều phần tử liên kết, như nêu tiếp trong bản mô tả này. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, tuỳ ý có phần tử liên kết nằm giữa cơ chất cho axyl và tác nhân chức năng hoặc nằm giữa cơ chất cho axyl và nhóm phản ứng.

Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng trong bản mô tả này, theo nghĩa rộng được dùng để chỉ phân tử globulin miễn dịch (Ig) bất kỳ bao gồm bốn chuỗi polypeptit, hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L). Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng trong bản mô tả này, cũng dùng để chỉ phần gắn kết với kháng nguyên, thể đột biến, biến thể, hoặc dẫn xuất bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch, có đặc điểm gắn kết với epitop quan trọng của phân tử Ig. Các dạng đột biến, biến thể, hoặc dẫn xuất của kháng thể đã biết trong lĩnh vực này và các phương án không giới hạn của chúng được thảo luận trong bản mô tả này. Theo một phương án, kháng thể là kháng thể được làm giống như của người. Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể của người. Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể khảm. Theo phương án khác, kháng thể là kháng thể không phải của người.

Trong kháng thể có chiều dài đầy đủ, mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (trong bản mô tả này được viết tắt là HCVR hoặc VH) và vùng ổn định của chuỗi nặng. Vùng ổn định của chuỗi nặng bao gồm ba miền, CH1, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (trong bản mô tả này được viết tắt là LCVR hoặc VL) và vùng ổn định của chuỗi nhẹ. Vùng ổn định của chuỗi nhẹ bao gồm một miền, CL. Các vùng VH và VL có thể được chia nhỏ thành các vùng siêu biến, được gọi là vùng xác định tính bổ trợ (complementarity determining region - CDR), được nằm rải rác với các vùng được bảo toàn hơn, được gọi là vùng khung (framework region - FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn FR, được bố trí từ đầu tận cùng amino đến đầu tận carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Các phân tử globulin miễn dịch có thể là loại bất kỳ (*ví dụ,* IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), nhóm (*ví dụ,* IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 và IgA_2) hoặc phân nhóm.

Thuật ngữ "phần gắn kết với kháng nguyên" của kháng thể (hoặc đơn giản là "phần kháng thể"), như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ một hoặc nhiều mảnh kháng thể có khả năng gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên. Đã nhận thấy rằng chức năng gắn kết với kháng nguyên của kháng thể có thể được thực hiện bởi mảnh kháng thể có chiều dài đầy đủ. Các phương án về kháng thể này cũng có thể dạng đặc hiệu lưỡng tính, đặc hiệu kép, hoặc đa đặc hiệu; Gắn kết đặc hiệu với hai hoặc nhiều kháng nguyên khác nhau. Ví dụ về các mảnh gắn kết bao hàm trong thuật ngữ "phần gắn kết với kháng nguyên" của kháng thể bao gồm (i) mảnh Fab, mảnh hoá trị một bao gồm các miền VL, VH, CL và CH1; (ii) mảnh Fab', Fab chứa vùng bản lề không được liên kết bởi disulfua bằng cách khử nhẹ hoặc bằng cách tạo đột biến hoặc làm khuyết xystein; (iii) mảnh $F(ab')_2$, mảnh hóa trị hai chứa hai mảnh Fab được liên kết bởi cầu disulfua ở vùng bản lề; (iv) mảnh Fd bao gồm các miền VH và CH1; (v) mảnh Fv bao gồm các miền VL và VH của nhánh đơn của kháng thể, (vi) mảnh dAb (Ward *et al.,* (1989) Nature 341:544-546, Winter *et al.,* Công bố đơn PCT WO 90/05144 A1 được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn), bao gồm miền biến đổi đơn lẻ; và (vii) vùng xác định tính bổ trợ (CDR) được phân lập. Hơn thế nữa, mặc dù hai miền của mảnh Fv, VL và VH, được mã hóa bởi các gen riêng rẽ, nhưng có thể được gắn với nhau, bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp, bằng phần tử liên kết tổng hợp mà có thể tạo ra chuỗi protein đơn lẻ trong đó các vùng VL và VH bắt cặp với nhau để tạo ra phân tử

hóa trị một (được gọi là Fv chuỗi đơn (scFv); xem *ví dụ,* Bird *et al.* (1988) Science 242:423-426; và Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Các kháng thể chuỗi đơn này cũng được dự định để bao hàm trong thuật ngữ "phần gắn kết với kháng nguyên" của kháng thể. Dạng khác của các kháng thể chuỗi đơn, như kháng thể kép cũng được bao hàm. Kháng thể kép là kháng thể hóa trị hai, đặc hiệu lưỡng tính trong đó các miền VH và VL được biểu hiện trên chuỗi polypeptit đơn, nhưng bằng cách sử dụng phần tử liên kết đủ ngắn để cho phép bắt cặp giữa hai miền trên cùng một chuỗi, nhờ đó khiến cho các miền phải bắt cặp với các miền bổ trợ của chuỗi khác và tạo ra hai vị trí gắn kết với kháng nguyên (xem *ví dụ,* Holliger, P., *et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., *et al.* (1994) Structure 2:1121-1123). Các phần gắn kết với kháng thể là đã biết trong lĩnh vực này (Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5).

"Axit amin có tính axit" dùng để chỉ axit amin có điện tích âm ở độ pH sinh lý. Axit amin có tính axit được mã hóa di truyền bao gồm axit aspartic (Asp; D) và axit glutamic (Glu; E).

"Axit amin không có tính axit" dùng để chỉ axit amin không phải là axit amin có tính axit. Axit amin không có tính axit bao gồm arginin (Arg; R), histidin (His; H), lysin (Lys; K), serin (Ser; S); threonin (Thr; T), asparagin (Asn; N), glutamin (Gln; Q), xystein (Cys; C), glyxin (Gly; G), prolin (Pro; P), alanin (Ala; A), valin (Val; V); isoleuxin (Ile; I), leuxin (Leu; L), methionin (Met; M), phenylalanin (Phe; F), tyrosin (Tyr; Y), và tryptophan (Trp; W).

"Axit amin có tính bazơ" dùng để chỉ axit amin có điện tích dương ở độ pH sinh lý. Axit amin có tính bazơ được mã hóa di truyền bao gồm histidin (His; H), lysin (Lys, K), và arginin (Arg; R).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "mẫu sinh học" dùng để chỉ mẫu thu được từ đối tượng, bao gồm mẫu của mô sinh học hoặc có nguồn gốc từ dịch lỏng thu được *in vivo* hoặc *in vitro*. Các mẫu này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, dịch thể (*ví dụ,* máu, huyết tương, huyết thanh, sữa, dịch tủy, cổ trướng, hoặc nước tiểu), các cơ quan, mô, bộ phận, và các tế bào được tách ra từ động vật có vú bao gồm, người. Mẫu sinh học cũng có thể bao gồm các phần của mẫu sinh học bao gồm các mô (*ví dụ,* bộ phận của

cơ quan hoặc mô). Mẫu sinh học cũng có thể bao gồm các phần chiết từ mẫu sinh học, ví dụ, kháng nguyên từ dịch sinh học *(ví dụ,* máu hoặc nước tiểu).

Thuật ngữ "hóa học click" dùng để chỉ phản ứng cụ thể để tổng hợp protein và/hoặc tạo liên hợp có hiệu suất cao, tính chọn lọc cao, tin cậy và sạch. Xem, *ví dụ,* King *et al.,* Developments in the Field of Bioorthagonal Bond Forming Reactions – Past and Present Trends", Bioconjug. Chem., (2014) 25(5): 825-839; McKay *et al.,* "Click Chemistry in Complex Mixtures: Bioorthagonal Bioconjugation", Chem. Biol., (2014) 21(9): 1075-1101.

Thuật ngữ "được làm giống như khảm", "khảm", "kháng thể khảm" và các thuật ngữ tương tự dùng để chỉ globulin miễn dịch chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ, nghĩa là, vùng gắn kết với kháng nguyên, từ một nguồn hoặc các loài và ít nhất một phần của vùng ổn định của chuỗi nặng và vùng ổn định của chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ nguồn hoặc các loài khác nhau. Các phần này có thể được gắn hóa học với nhau bằng kỹ thuật thông thường (*ví dụ,* tổng hợp) hoặc được điều chế thành polypeptit liền kề bằng cách sử dụng phương pháp kỹ thuật di truyền (*ví dụ,* ADN mã hóa các phần protein của kháng thể khảm có thể được biểu hiện để tạo ra chuỗi polypeptit liền kề). Dạng khác của "globulin miễn dịch khảm" bao hàm bởi sáng chế là các dạng trong đó lớp hoặc phân lớp được cải biến hoặc thay đổi so với dạng của globulin miễn dịch ban đầu (còn được gọi là "globulin miễn dịch chuyển lớp"). Trong bản mô tả này, globulin miễn dịch khảm được ký hiệu là "xi". Trong bản mô tả này, "globulin miễn dịch khảm" và các thuật ngữ tương tự dùng để chỉ trình tự của globulin miễn dịch chứ không phải là quy trình được sử dụng để tạo ra kháng thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tác nhân chức năng" dùng để chỉ tác nhân có đặc tính điều trị, chẩn đoán, hoặc đặc tính chức năng khác. Theo một phương án, tác nhân chức năng có thể là tác nhân trị liệu. Theo phương án khác, tác nhân chức năng có thể là tác nhân chẩn đoán. Tác nhân chức năng có thể là phân tử lớn hoặc phân tử nhỏ. Tác nhân chức năng phân tử lớn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể và phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Phân tử nhỏ tác nhân chức năng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tác nhân hóa trị liệu, tác nhân gây độc tế bào, chất kháng sinh, các hợp chất hữu cơ khác mà có thể điều hòa quy trình sinh học (*ví dụ,* dược chất), và polypeptit.

Thuật ngữ "được làm giống như của người", "globulin miễn dịch được làm giống như của người" và các thuật ngữ tương tự dùng để chỉ globulin miễn dịch trong đó vùng khung hoặc "vùng xác định tính bổ trợ" (CDR) được cải biến để bao gồm CDR của globulin miễn dịch có tính đặc hiệu khác nhau khi so sánh với tính đặc hiệu của globulin miễn dịch ban đầu. Đối với hầu hết các phần, globulin miễn dịch được làm giống như của người là globulin miễn dịch của người (globulin miễn dịch nhận) trong đó các gốc từ vùng siêu biến của chất nhận được thay thế bằng các gốc từ vùng siêu biến của loài không phải là người (globulin miễn dịch cho) như chuột nhắt, chuột, thỏ hoặc loài sinh trưởng không phải người có tính đặc hiệu, ái lực, và hiệu quả mong muốn. Trong một số trường hợp, các gốc FR của globulin miễn dịch của người được thay thế bằng gốc không phải của người tương ứng. Hơn thế nữa, globulin miễn dịch được làm giống như của người có thể chứa các gốc mà không tìm thấy trong globulin miễn dịch nhận hoặc trong globulin miễn dịch cho. Các cải biến này được tạo ra để tinh chế tiếp tính năng của globulin miễn dịch. Nói chung, globulin miễn dịch được làm giống như của người về cơ bản là bao gồm tất cả trong số ít nhất một, và thông thường hai, miền biến đổi, trong đó tất cả hoặc về cơ bản là tất cả vòng siêu biến tương ứng với vòng của globulin miễn dịch không phải của người và tất cả hoặc về cơ bản là tất cả các FR là miền của trình tự globulin miễn dịch của người. Globulin miễn dịch được làm giống như của người có thể tuỳ ý cũng bao gồm ít nhất một phần của miền ổn định của globulin miễn dịch (Fc), thông thường là miền của globulin miễn dịch của người. Xem, *ví dụ,* Riechmann, L., *et al.,* Nature 332 (1988) 323-327; và Neuberger, M. S., *et al.,* Nature 314 (1985) 268-270. Trong bản mô tả này, "globulin miễn dịch được làm giống như của người" và các thuật ngữ tương tự dùng để chỉ trình tự của globulin miễn dịch chứ không phải là quy trình sử dụng để tạo ra globulin miễn dịch.

Thuật ngữ "tác nhân chẩn đoán" dùng để chỉ hợp chất mà có thể được sử dụng để nghiên cứu ghi ảnh in vivo như CT, MRI và tia X và/hoặc nghiên cứu ghi ảnh *in vitro*. Ví dụ không giới hạn về các tác nhân chẩn đoán bao gồm nhóm huỳnh quang, chất nhuộm phát huỳnh quang, nuclit phóng xạ, và enzym.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch cho" dùng để chỉ globulin miễn dịch không phải là người tạo nên trình tự axit amin của vùng biến đổi của nó, CDR, hoặc các mảnh chức năng khác hoặc các chất tương tự của nó với globulin miễn dịch được làm giống như

của người, và từ đó tạo ra globulin miễn dịch được làm giống như của người có tính đặc hiệu kháng nguyên và hoạt tính trung hòa của globulin miễn dịch cho.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch nhận" dùng để chỉ globulin miễn dịch khác loại với globulin miễn dịch cho, mà tạo ra trình tự axit amin của vùng khung của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của nó và/hoặc vùng ổn định của của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của nó với globulin miễn dịch được làm giống như của người. Globulin miễn dịch nhận có thể có nguồn gốc từ động vật có vú bất kỳ. Theo các phương án được ưu tiên, globulin miễn dịch nhận không sinh miễn dịch ở người. Tốt hơn, nếu globulin miễn dịch nhận là globulin miễn dịch của người.

"Được làm giống như của người" dùng để chỉ quy trình tạo ra globulin miễn dịch được làm giống như của người và bao gồm quy trình bất kỳ để tạo ra globulin miễn dịch được làm giống như của người có các đặc điểm nêu trên, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, quy trình làm giống như của người *in silico*, t CDR của loài/vật chủ được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền thành globulin miễn dịch của người, thế gốc của vùng khung của globulin miễn dịch khảm để ghép đôi với vùng khung tương ứng của người, v.v..

"Globulin miễn dịch," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ protein bao gồm một hoặc nhiều polypeptit về cơ bản là được mã hóa bởi các gen globulin miễn dịch bao gồm chuỗi nhẹ kappa và lambđa và chuỗi nặng alpha, gamma, delta, epsilon và mu. "chuỗi nhẹ" có chiều dài đầy đủ của globulin miễn dịch (khoảng 25 Kd hoặc 214 axit amin) được mã hóa bởi gen của vùng biến đổi ở đầu tận cùng NH_2 (khoảng 110 axit amin) và gen của vùng ổn định kappa hoặc lambđa ở đầu tận COOH. "Chuỗi nặng" có chiều dài đầy đủ của globulin miễn dịch (khoảng 50 Kd hoặc 446 axit amin), được mã hóa tương tự bởi gen của vùng biến đổi (khoảng 116 axit amin) và một trong số các gen của vùng ổn định khác nêu trên, *ví dụ,* gamma (mã hóa khoảng 330 axit amin). "Globulin miễn dịch" bao gồm: (a) polypeptit của globulin miễn dịch, nghĩa là, các polypeptit của họ globulin miễn dịch mà chứa vị trí gắn kết với kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên đặc hiệu, bao gồm tất cả isotyp của globulin miễn dịch (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD, và IgY), các lớp (*ví dụ,* IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, IgA_2), các phân lớp, và các dạng monome và polyme khác nhau của mỗi isotyp, Trừ khi có quy định cụ thể; và (b) các biến thể được thế bảo toàn của polypeptit của globulin

miễn dịch này được gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên. Globulin miễn dịch thường được mô tả trong, ví dụ, Harlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988).

Thuật ngữ "transglutaminaza của vi khuẩn" dùng để chỉ loại transferaza xúc tác phản ứng chuyển axyl. Phương án được ưu tiên bao gồm việc sử dụng transglutaminaza của vi khuẩn để xúc tác phản ứng chuyển axyl giữa gốc thứ nhất chứa gốc glutamin (chất cho axyl) và gốc thứ hai chứa nhóm amin bậc một (chất nhận axyl). Tốt hơn, nếu gốc glutamin hoạt hóa được tiếp xúc với dung môi.

Một dạng globulin miễn dịch nêu trong bản mô tả này tạo nên cấu trúc đơn vị cơ bản của kháng thể. Ví dụ, kháng thể có thể bao gồm cấu trúc tứ phân và bao gồm hai cặp giống nhau của chuỗi globulin miễn dịch, mỗi cặp có một chuỗi nhẹ và một chuỗi nặng. Nói chung, trong mỗi cặp này, chuỗi nhẹ và vùng biến đổi của chuỗi nặng có liên quan với nhau để liên kết với kháng nguyên, và vùng ổn định đáp ứng đối với chức năng tác động kháng thể.

Ngoài các kháng thể, globulin miễn dịch có thể tồn tại ở nhiều dạng khác bao gồm, ví dụ: mảnh gắn kết với kháng nguyên hoặc các phần của globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ, như Fv, Fab, $(Fab')_2$ và mảnh Fv; và dạng kháng thể khác như globulin miễn dịch chuỗi đơn (scFV và scFab), kháng thể kép, kháng thể tam, kháng thể tứ, các kháng thể tuyến tính, và kháng thể đa đặc hiệu, chẳng hạn. Xem, ví dụ, James D. Marks, Antibody Engineering, Chapter 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.).

Theo một phương án, globulin miễn dịch có thể chứa mảnh Fab. Theo phương án khác, globulin miễn dịch có thể chứa miền CH3. Theo phương án khác, globulin miễn dịch có thể chứa chuỗi nặng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “đặc hiệu miễn dịch” dùng để chỉ khả năng của globulin miễn dịch để gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên mà globulin miễn dịch được tạo ra và không gắn kết đặc hiệu với các peptit hoặc các protein khác. Globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên mà globulin miễn dịch đã được tạo ra có thể không gắn kết với các polypeptit hoặc các protein khác, hoặc có thể gắn két với các polypeptit hoặc các protein khác có ái lực gắn kết yếu hơn so với kháng nguyên mà globulin miễn dịch được tạo ra như được xác định bởi, ví dụ, thử nghiệm miễn dịch,

BIAcore, hoặc các thử nghiệm khác đã biết trong lĩnh vực này. Globulin miễn dịch gắn kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên mà globulin miễn dịch được tạo ra khi nó gắn kết với kháng nguyên có ái lực gắn kết mạnh hơn so với khi gắn kết với kháng nguyên liên kết ngang bất kỳ như được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật thử nghiệm, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) và thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA) (Xem, ví dụ, Paul, ed., Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York, pages 332-336 (1989) for a discussion regarding antibody speciticity.).

"Phần tử liên kết," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ vùng đệm, mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, để liên kết globulin miễn dịch (thông qua cơ chất cho axyl) với tác nhân chức năng hoặc nhóm phản ứng. Phần tử liên kết này có thể có khả năng phân tách (*ví dụ,* không bên trong axit hoặc dễ phân tách bởi proteaza) hoặc không có khả năng phân tách. Theo một phương án, phần tử liên kết là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, phần tử liên kết bao gồm một hoặc nhiều axit amin và gốc polyetylen glycol (PEG).

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" dùng để chỉ kháng thể có nguồn gốc từ dòng tế bào đơn, bao gồm dòng tế bào của sinh vật nhân chuẩn hoặc sinh vật nhân không có bất kỳ, hoặc dòng của thể thực khuẩn, và không phải phương pháp mà nó được tạo ra. Kháng thể đơn dòng biểu hiện tính đặc hiệu gắn kết đơn và ái lực đối với epitop cụ thể. Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" không chỉ giới hạn ở các kháng thể tạo ra bằng kỹ thuật lai.

"Tự nhiên" dùng để chỉ trình tự globulin miễn dịch kiểu hoang từ các loài trong đó globulin miễn dịch được tạo ra từ đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "phần trăm tương đồng" và các thuật ngữ tương tự được sử dụng để mô tả mối quan hệ trình tự giữa hai hoặc nhiều axit nucleic, polynucleotit, protein, hoặc polypeptit, và được hiểu trong nội dung của và kết hợp với các thuật ngữ bao gồm: (a) trình tự đối chiếu, (b) cửa sổ so sánh, (c) tương đồng trình tự và (d) phần trăm tương đồng trình tự.

(a) "Trình tự đối chiếu" là trình tự được xác định được sử dụng làm cơ sở để so sánh trình tự. Trình tự đối chiếu có thể là tập hợp con hoặc toàn bộ trình tự cụ thể; ví dụ, phân đoạn của trình tự cADC hoặc trình tự gen có chiều dài đầy

đủ, hoặc cADN hoặc trình tự gen hoàn chỉnh. Đối với các polypeptit, chiều dài làm ví dụ của trình tự polypeptit đối chiếu bao gồm ít nhất khoảng 16 axit amin, ít nhất khoảng 20 axit amin, ít nhất khoảng 25 axit amin, ít nhất khoảng 35 axit amin, ít nhất khoảng 50 axit amin, hoặc ít nhất khoảng 100 axit amin. Đối với axit nucleic, chiều dài làm ví dụ của trình tự axit nucleic đối chiếu bao gồm ít nhất khoảng 50 nucleotit, ít nhất khoảng 60 nucleotit, ít nhất khoảng 75 nucleotit, ít nhất khoảng 100 nucleotit, hoặc ít nhất khoảng 300 nucleotit, hoặc số nguyên bất kỳ nằm gần đó hoặc nằm giữa.

(b) "Cửa sổ so sánh" bao gồm việc đề cập đến phân đoạn liền kề và cụ thể của trình tự polynucleotit hoặc polypeptit, trong đó trình tự polynucleotit hoặc polypeptit có thể được so sánh với trình tự đối chiếu và trong đó một phần trình tự polynucleotit hoặc polypeptit trong cửa sổ so sánh có thể chứa đoạn bổ sung, thay thế, hoặc khuyết (tức là, các khoảng trống) so với trình tự đối chiếu (mà không bao gồm đoạn bổ sung, thay thế, hoặc khuyết) để sắp hàng tối ưu hai trình tự này. Cửa sổ so sánh làm ví dụ có thể có chiều dài ít nhất là 20 liền kề nucleotit hoặc axit amin, và tuỳ ý có thể là 30, 40, 50, 100, hoặc dài hơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng để tránh sự tương tự ở mức cao không đúng so với trình tự đối chiếu do sự bao hàm cả các khoảng trống trong trình tự polynucleotit hoặc polypeptit, hình phạt khoảng trống thường được đưa vào và được trừ cho số các cặp đôi.

(c) Các phương pháp sắp hàng trình tự để so sánh là đã biết trong lĩnh vực này. Việc sắp hàng tối ưu trình tự để so sánh có thể được tiến hành bởi thuật toán tương đồng vị trí của Smith and Waterman, Adv. Appl. Math., 2: 482, 1981; bởi thuật toán sắp hàng tương đồng của Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol., 48: 443, 1970; bởi nghiên cứu về phương pháp tương tự của Pearon and Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 8: 2444, 1988; bằng cách tiến hành được điện toán hóa các thuật toán này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: CLUSTAL trong chương trình PC/Gene bởi Intelligenetics, Mountain View, Calif., GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, và TFASTA trong gói phần mềm Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group (GCG), 7 Science Dr.,

Madison, Wis., USA; chương trình CLUSTAL được mô tả bởi Higgins and Sharp, Gene, 73: 237-244, 1988; Corpet, *et al.,* Nucleic Acids Research, 16:881-90, 1988; Huang, *et al.,* Computer Applications in the Biosciences, 8:1-6, 1992; và Pearon, *et al.,* Methods in Molecular Biology, 24:7-331, 1994. Họ chương trình BLAST có thể được sử dụng để nghiên cứu tính tương tự của cơ sở dữ liệu bao gồm: BLASTN đối với trình tự truy vấn nucleotit so với trình tự cơ sở dữ liệu nucleotit; BLASTX đối với trình tự truy vấn nucleotit so với trình tự cơ sở dữ liệu protein; BLASTP đối với trình tự truy vấn protein so với trình tự cơ sở dữ liệu protein; TBLASTN đối với trình tự truy vấn protein so với trình tự cơ sở dữ liệu nucleotit; và TBLASTX đối với trình tự truy vấn nucleotit so với trình tự cơ sở dữ liệu nucleotit. Xem, Current Protocols in Molecular Biology, Chapter 19, Ausubel, *et al.,* Eds., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York, 1995. Các phiên bản mới của chương trình nêu trên hoặc chương trình mới chắc chắn là có giá trị trong tương lai, và có thể được sử dụng cùng với sáng chế.

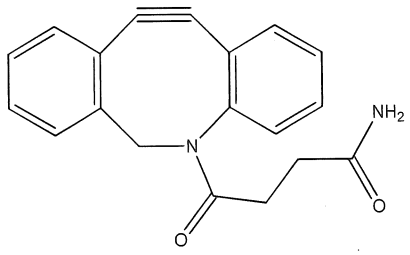
(d) "Phần trăm tương đồng" có nghĩa là giá trị được xác định bằng cách so sánh hai trình tự được sắp hàng tối ưu qua cửa sổ so sánh, trong đó một phần của trình tự polynucleotit hoặc polypeptit trong cửa sổ so sánh có thể chứa đoạn bổ sung, thế, hoặc khuyết (tức là, các khoảng trống) khi so sánh với trình tự đối chiếu (mà không bao gồm đoạn bổ sung, thế, hoặc khuyết) để sắp hàng tối ưu hai trình tự này. Phần trăm này được tính toán bằng cách xác định số vị trí tại đó bazơ axit nucleic hoặc gốc axit amin giống nhau xuất hiện trong cả hai trình tự để tạo ra số lượng vị trí đã bắt cặp, chia số lượng vị trí đã bắt cặp cho tổng số vị trí trong cửa sổ so sánh và nhân kết quả này với 100 để tạo ra phần trăm tương đồng trình tự.

"Lượng hữu hiệu dược dụng" dùng để chỉ lượng của globulin miễn dịch dùng để điều trị cho đối tượng.

"Chất mang dược dụng" dùng để chỉ các hợp phần của dược phẩm đối với globulin miễn dịch như được nêu trong bản mô tả này để dùng cho đối tượng. Ví dụ, chất mang dược dụng có thể trên cơ sở liposom, trên cơ sở lipit và/hoặc trên cơ sở hạt nano.

Thuật ngữ "nhóm phản ứng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm chức hóa học có thể phản ứng với các hợp chất khác, như tác nhân chức năng, để tạo ra ít nhất một liên kết cộng hoá trị. Theo một phương án, nhóm phản ứng là nhóm có tác dụng hoạt hóa trong phản ứng hóa học cặp đôi click. Ví dụ không giới hạn về nhóm phản ứng bao gồm (1R,8S,9s)-bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmetanol (BCN),

[Công thức hóa học 3]



(dibenzoxyclooctyn; DBCO), trans-xycloocten (TCO), azido (N_3), alkyn, tetrazin metylxyclopropen, norbornen, hydrazit/hydrazin, và aldehyt.

Thuật ngữ "đối tượng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ người hoặc vi sinh vật không phải người. Do đó, các phương pháp, globulin miễn dịch, và globulin miễn dịch đã được liên hợp nêu trong bản mô tả này có thể áp dụng cho cả các bệnh và các tình trạng bệnh ở người và thú y. Đối tượng có thể là "bệnh nhân," *tức là*, người sống hoặc vi sinh vật không phải người được nhận sự chăm sóc y tế đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc người hoặc vi sinh vật không phải người không bị bệnh nhất mà được nghiên cứu đối với các dấu hiệu về bệnh học hoặc có mặt/không có mặt của tình trạng bệnh cụ thể.

"Thế" dùng để chỉ việc thay thế một gốc axit amin bằng gốc axit amin khác. "Thế" bao gồm, ví dụ, đột biến sai nghĩa một hoặc nhiều cặp bazơ ADN mã hóa gốc axit amin hoặc biến đổi di truyền protein để trao đổi một axit amin này thành axit amin khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị" và các thuật ngữ tương tự dùng để chỉ sự làm giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc tần suất mắc các triệu chứng bệnh, loại trừ các triệu chứng bệnh và/hoặc nguyên nhân gây ra các triệu chứng này, làm giảm tần số hoặc xác suất mắc các triệu chứng bệnh và/hoặc nguyên nhân gây ra chúng, và cải thiện hoặc chữa lành các tổn thương gây ra bệnh, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp.

Thuật ngữ "tác nhân trị liệu" có nghĩa là phân tử lớn hoặc phân tử nhỏ mà có thể được dùng cho đối tượng cần điều trị để điều trị tình trạng bệnh. Các tác nhân trị liệu

có thể được dùng để điều trị, hoặc ngăn ngừa sự khởi phát, làm chậm sự tiến triển, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh ở đối tượng bị bệnh này. Các tác nhân trị liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, tác nhân hóa trị liệu, tác nhân có hoạt tính phóng xạ, tác nhân gây độc tế bào, chất kháng sinh, v.v.. Theo một phương án, tác nhân trị liệu là phân tử nhỏ. Theo phương án khác, tác nhân trị liệu là polypeptit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này "90% giống với" bao hàm ít nhất 90% giống, 91% giống, 92% giống, 93% giống, 94% giống, 95% giống, 96% giống, 97% giống, 98% giống, 99% giống, hoặc 100% giống so với mục đối chiếu (*ví dụ,* trình tự sinh học).

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong bản mô tả này: thể liên hợp kháng thể dược chất (ADC); tỷ lệ giữa dược chất và kháng thể (DAR); vùng khung (FR); vùng xác định tính bổ trợ (CDR); auristatin F (AuF); vùng chuỗi nặng biến đổi (VH); vùng chuỗi nhẹ biến đổi (VL); kappa biến đổi (Vκ); vùng ổn định gamma (Cγ); vùng ổn định kappa (Cκ); kháng thể đơn dòng (mAb); lysin ở vị trí axit amin 447 của chuỗi nặng của globulin miễn dịch, như được đánh số bằng cách sử dụng hệ đánh số EU (Lys447).

Tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp

Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp, các phương pháp này bao gồm các bước: cho globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, tiếp xúc với transglutaminaza của vi khuẩn và tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl, a) trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, b) trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin, và c) trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán, trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này trên tác nhân chức năng, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp, các phương pháp này bao gồm các bước: i) cho globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó tiếp xúc với transglutaminaza của vi khuẩn và cơ chất cho axyl, a) trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, b) trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin và nhóm phản ứng, trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này, và ii) tạo liên hợp tác nhân chức năng với nhóm phản ứng của cơ chất cho axyl này, trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp.

Quá trình tạo liên hợp có thể được thực hiện bằng cách hoà tan tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl trong dung dịch hòa tan và cho tác nhân chức năng đã được hòa tan tiếp xúc với globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và transglutaminaza của vi khuẩn trong dung dịch đệm tạo liên hợp. Quá trình tạo liên hợp cũng có thể được tiến hành bằng cách hoà tan cơ chất cho axyl trong dung dịch hòa tan và cho cơ chất cho axyl này tiếp xúc với globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và transglutaminaza của vi khuẩn trong dung dịch đệm tạo liên hợp.

Đối với tác nhân chức năng và cơ chất cho axyl không tan trong nước, dung dịch hòa tan thích hợp bao gồm dung môi hữu cơ, dễ trộn lẫn với nước như dimetylsulfoxit (DMSO). Đối với tác nhân chức năng và cơ chất cho axyl tan trong nước, dung dịch hòa tan thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước hoặc dung dịch nước đệm, như nước muối đệm phosphat, độ pH = 7,2 (1 x PBS) hoặc DPBS.

Các nồng độ thích hợp của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này bao gồm nằm trong khoảng từ 10 µM đến 800 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 25 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 40 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 55 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 70 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 90 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 75

mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 60 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 50 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 40 mM, hoặc nằm trong khoảng từ 10 mM đến 30 mM.

Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 10 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 25 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 50 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 100 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 250 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 500 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 750 µM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 1 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 10 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 20 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 30 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 40 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 50 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 60 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 70 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 80 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 90 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 100 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 150 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 200 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 250 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là

khoảng 300 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 350 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 400 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 450 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 500 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 550 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 600 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 650 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 700 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 750 mM. Theo một số phương án, nồng độ của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl này có thể là khoảng 800 mM.

Các nồng độ thích hợp của globulin miễn dịch bao gồm nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 100 mg/ml, nằm trong khoảng từ 0,5 mg/ml đến 20 mg/ml, nằm trong khoảng từ 1 mg/ml đến 20 mg/ml, nằm trong khoảng từ 5 mg/ml đến 20 mg/ml, nằm trong khoảng từ 10 mg/ml đến 20 mg/ml, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 15 mg/ml, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 12 mg/ml, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 10 mg/ml, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 5 mg/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 2 mg/ml, nằm trong khoảng từ 10 mg/ml đến 30 mg/ml, nằm trong khoảng từ 20 mg/ml đến 45 mg/ml, nằm trong khoảng từ 35 mg/ml đến 50 mg/ml, nằm trong khoảng từ 45 mg/ml đến 60 mg/ml, nằm trong khoảng từ 50 mg/ml đến 75 mg/ml, nằm trong khoảng từ 60 mg/ml đến 85 mg/ml hoặc nằm trong khoảng từ 80 mg/ml đến 100 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 0,1 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 0,5 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 1 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 2 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 5 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 10 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 15

mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 20 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 25 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 30 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 35 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 40 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 45 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 50 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 55 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 60 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 65 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 70 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 75 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 80 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 85 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 90 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 95 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của globulin miễn dịch có thể là khoảng 100 mg/ml.

Tỷ lệ thích hợp của tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch bao gồm nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 25:1 đến 75:1. Theo phương án khác, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 40:1 đến 60:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa ác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 3:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 4:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho

axyl:globulin miễn dịch có thể là 7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 10:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 11:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 12:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 13:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 14:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 15:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 16:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 17:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 19:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 20:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 25:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 30:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 35:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 40:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 45:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 50:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 60:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 70:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 80:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 90:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl:globulin miễn dịch có thể là 100:1.

Việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong nhiều dung dịch đệm liên hợp thích hợp bao gồm, ví dụ, DPBS, 1xPBS, độ pH = 7,2, natri phosphat, kali phosphat, natri borat, Tris, và HEPES, chẳng hạn. Nồng độ của dung dịch đệm liên hợp bao gồm nằm trong khoảng từ 5 mM đến 2 M, nằm trong khoảng từ 5 mM đến 1 M, nằm trong khoảng từ 5 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 5 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 20 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 30 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 45 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 60 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 75 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 90 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 75 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 60 mM, nằm trong khoảng từ 10 mM đến 45 mM, hoặc nằm trong khoảng từ 10 mM đến 30 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 10 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 20 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 30 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 40 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 50 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 60 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 70 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 80 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 90 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 100 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 250 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 500 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 750 mM. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 1 M. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 1,25 M. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 1,5 M. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 1,75 M. Theo một số phương án, nồng độ của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 2 M.

Dung dịch đệm liên hợp có thể còn bao gồm natri clorua. Nồng độ thích hợp của natri clorua bao gồm nằm trong khoảng từ 0 mM đến 2 M, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 1 M, nằm trong khoảng từ 1 M đến 2 M, nằm trong khoảng từ 500 mM đến 1,5 M, nằm trong khoảng từ 25 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 50 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 75 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 100 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 150 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 200 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 250 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 300 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 350 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 400 mM đến 500 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 400 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 350 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 300 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 250 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 200 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 150 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 100 mM, nằm trong khoảng từ 0 mM đến 50 mM, hoặc nằm trong khoảng từ 0 mM đến 25 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 25 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 50 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 75 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 100 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 150 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 200 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 250 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 300 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 350 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 400 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 500 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 750 mM. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 1 M. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 1,25 M. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 1,5 M. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 1,75 M. Theo một số phương án, nồng độ của natri clorua có thể là khoảng 2 M.

Độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể nằm trong khoảng từ 4 đến 9. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 8. Theo phương án khác, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể nằm trong khoảng

từ 6 đến 7. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 4. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 4,5. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 5. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 5,5. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 6,0. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 6,5. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 6,6. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 6,7. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 6,8. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 6,9. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,0. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,1. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,2. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,3. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,4. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,5. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,6. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,7. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,8. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 7,9. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 8,0. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 8,1. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 8,2. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 8,3. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 8,4. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 8,5. Theo một số phương án, độ pH của dung dịch đệm liên hợp có thể là khoảng 9.

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hòa tan tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl trong dung dịch đệm liên hợp, nồng độ cuối của dung môi hữu cơ, dễ trộn lẫn với nước trong dung dịch đệm liên hợp có thể nằm trong khoảng từ 0% đến 20%, nằm trong khoảng từ 2% đến 20%, nằm trong khoảng từ 5% đến 20%, nằm trong khoảng từ 8% đến 20%, nằm trong khoảng từ 11% đến 20%, nằm trong khoảng từ 16% đến 20%, nằm

trong khoảng từ 0% đến 18%, nằm trong khoảng từ 0% đến 15%, nằm trong khoảng từ 0% đến 12%, nằm trong khoảng từ 0% đến 10%, nằm trong khoảng từ 0% đến 8%, nằm trong khoảng từ 0% đến 6%, hoặc nằm trong khoảng từ 0% đến 2%.

Dung dịch đệm liên hợp có thể còn bao gồm propylen glycol để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hòa tan hoạt chất thiol trong dung dịch đệm liên hợp. Nồng độ thích hợp của propylen glycol bao gồm nằm trong khoảng từ 1% đến 50%, nằm trong khoảng từ 20% đến 50%, nằm trong khoảng từ 30% đến 50%, nằm trong khoảng từ 40% đến 50%, nằm trong khoảng từ 10% đến 40%, nằm trong khoảng từ 10% đến 30%, hoặc nằm trong khoảng từ 10% đến 20%. Theo một số phương án, nồng độ của propylen glycol có thể là khoảng 1% hoặc khoảng 5%. Theo một số phương án, nồng độ của propylen glycol có thể là khoảng 10%. Theo một số phương án, nồng độ của propylen glycol có thể là khoảng 20%. Theo một số phương án, nồng độ của propylen glycol có thể là khoảng 30%. Theo một số phương án, nồng độ của propylen glycol có thể là khoảng 40%. Theo một số phương án, nồng độ của propylen glycol có thể là khoảng 50%.

Dung dịch đệm liên hợp có thể còn bao gồm chất tẩy rửa không ion để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hòa tan của globulin miễn dịch đã được liên hợp trong dung dịch đệm liên hợp. Chất tẩy rửa không ion làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polysorbat-20 hoặc polysorbat-80. Nồng độ thích hợp của chất tẩy rửa không ion bao gồm nằm trong khoảng từ 0% đến 1%, nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1%, nằm trong khoảng từ 0,3% đến 1%, nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1%, nằm trong khoảng từ 0,7% đến 1%, nằm trong khoảng từ 0% đến 0,8%, nằm trong khoảng từ 0% đến 0,6%, nằm trong khoảng từ 0% đến 0,4%, hoặc nằm trong khoảng từ 0% đến 0,2%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,1%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,2%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,3%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,4%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,5%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,6%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,7%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,8%. Theo một số

phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 0,9%. Theo một số phương án, nồng độ của chất tẩy rửa không ion có thể là khoảng 1,0%.

Việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong khoảng từ 30 phút đến 48 giờ, trong khoảng từ 1 giờ đến 48 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 24 giờ, trong khoảng từ 24 giờ đến 48 giờ, trong khoảng từ 30 giờ đến 48 giờ, trong khoảng từ 36 giờ đến 48 giờ, trong khoảng từ 42 giờ đến 48 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 42 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 36 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 30 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 24 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 18 giờ, trong khoảng từ 2 giờ đến 12 giờ, khoảng 30 phút đến 1 giờ, khoảng 30 phút đến 2 giờ, hoặc trong khoảng từ 2 giờ đến 6 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong khoảng từ 30 phút. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong khoảng 1 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong khoảng từ 1,5 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 2 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 6 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 12 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 18 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 24 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 30 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 36 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 42 giờ. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện trong 48 giờ.

Nhiệt độ của việc tiếp xúc có thể nằm trong khoảng từ 4°C đến 50°C, nằm trong khoảng từ 18°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 20°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 22°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 24°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 26°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 28°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 30°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 32°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 34°C đến 37°C, nằm trong khoảng từ 18°C đến 34°C, nằm trong khoảng từ 18°C đến 32°C, nằm trong khoảng từ 18°C đến 30°C, nằm trong khoảng từ 18°C đến 28°C, nằm trong khoảng từ 18°C đến 26°C, hoặc nằm trong khoảng từ 18°C đến 24°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 4°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 18°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 20°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 22°C. Theo một số phương án, việc

tiếp xúc có thể được thực hiện ở 24°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 26°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 28°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 30°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 32°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 34°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 37°C. Theo một số phương án, việc tiếp xúc có thể được thực hiện ở 50°C.

Tác nhân chức năng hoặc cơ chất cho axyl không được hợp nâhts có thể được tách ra khỏi globulin miễn dịch đã được liên hợp bằng cách sắc ký khử muối bằng cách sử dụng nhiều nhựa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhựa G-25, nhựa G-50, Biogel P10, hoặc nhựa khác có giới hạn loại trừ khoảng 5.000-10.000 Da. Sắc ký có thể được thực hiện ở dạng cột hoặc dạng cột quay, tùy thuộc vào quy mô. Các dung dịch đệm thích hợp cho quá trình khử muối bao gồm, ví dụ, DPBS, 1xPBS, natri phosphat, kali phosphat, natri borat, Tris, hoặc dung dịch đệm trên cơ sở HEPES có thể thế trong 1x PBS.

Theo phương án thứ nhất, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl bao gồm gốc glutamin được liên hợp với gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền qua cơ chất cho axyl này. Theo phương án thứ nhất này, tác nhân chức năng được kết hợp với cơ chất cho axyl này trước khi liên hợp với globulin miễn dịch bằng cách cho nhóm phản ứng trên cơ chất cho axyl này phản ứng với tác nhân chức năng. Theo phương án thứ hai, cơ chất cho axyl này bao gồm gốc glutamin và nhóm phản ứng được liên hợp trước tiên với globulin miễn dịch, và sau đó nhóm phản ứng được gắn với tác nhân chức năng.

Cơ chất cho axyl có thể bao gồm phần tử liên kết, "L". Phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết không có khả năng phân tách hoặc phần tử liên kết có khả năng phân tách. Phần tử liên kết làm ví dụ bao gồm, ví dụ, phần tử liên kết chứa disulfua, phần tử liên kết trên cơ sở axetal, và phần tử liên kết trên cơ sở ketal. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết không có khả năng phân tách. Phần tử liên kết không có khả năng phân tách thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều axit amin, polyetylen glycol (PEG) hoặc alkyl. Theo một số phương án, phần tử liên kết có thể bao gồm PEG. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử

liên kết có khả năng phân tách. Phần tử liên kết có khả năng phân tách thích hợp bao gồm, ví dụ, valin-xitrulin-para aminobenzyl. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết chứa disulfua. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết trên cơ sở axetal. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết trên cơ sở ketal. Phần tử liên kết cũng có thể một hoặc nhiều axit amin, riêng lẻ hoặc kết hợp với phần tử liên kết khác như một hoặc nhiều nhóm PEG.

Cơ chất cho axyl này bao gồm gốc glutamin có thể có mặt trong, một phần, hoặc được gắn vào, tác nhân chức năng. Tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, nhóm huỳnh quang, chất tạo màu phát huỳnh quang, các polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, phần tử liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, axit nucleic (như ADN hoặc ARN) và dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm flophor. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm chất nhuộm phát huỳnh quang. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm polypeptit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm globulin miễn dịch. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm chất kháng sinh. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm axit nucleic (như ADN hoặc ARN). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm nuclit phóng xạ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm phân tử nhỏ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm chất tạo chelat (ví dụ, DOTA, CHX-A"-DTPA, NOTA, trong số các chất khác). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm lipit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm dạng kết hợp của tác nhân chức năng bất kỳ trong số tác nhân chức năng nêu trên.

Cơ chất cho axyl này (*tức là,* cơ chất cho axyl thứ nhất) có thể được gắn kết với cơ chất cho axyl hoặc phần tử liên kết thứ hai, cơ chất cho axyl hoặc phần tử liên kết thứ hai cần gắn kết với globulin miễn dịch thứ hai có vùng biến đổi của chuỗi nặng thứ hai và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ thứ hai, vùng biến đổi của chuỗi nặng thứ hai này có gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền. Ví dụ, cơ chất cho axyl thứ nhất và cơ chất cho axyl thứ hai có thể có phần tử liên kết hóa học thứ nhất và thứ hai lần lượt là tác nhân chức năng thứ nhất và thứ hai. Phần tử liên kết hóa học thứ nhất và thứ hai có

thể được gắn kết với nhau theo nhiều cách thích hợp bao gồm, ví dụ, bằng cách hóa học click.

Theo một phương án, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl có công thức (I) hoặc (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

trong đó Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin; Gln là gốc axit amin glutamin; mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin; m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và Y là tác nhân chức năng.

Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (III) hoặc (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

trong đó

Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin; Gln là gốc axit amin glutamin; mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin; m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và X là nhóm phản ứng.

Theo một phương án, Z là nhóm CBZ. Theo phương án khác, Z là gốc axit amin.

Theo một phương án, L là gốc axit amin. Theo một phương án, n bằng 2-5, và mỗi L độc lập là gốc axit amin. Theo phương án khác, L là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế. Theo phương án khác, L là gốc polyetylen glycol (PEG). Theo phương án khác, n bằng 2-5, và một hoặc nhiều

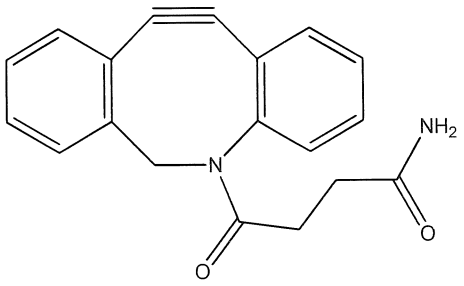
L chứa một hoặc nhiều axit amin và một hoặc nhiều nhóm L bổ sung chứa gốc polyetylen glycol (PEG).

Theo một phương án, m bằng 0. Theo phương án khác, m bằng 1. Theo phương án khác, m bằng 2. Theo phương án khác, m bằng 3. Theo phương án khác, m bằng 4. Theo phương án khác, m bằng 5.

Theo một phương án, n bằng 0. Theo phương án khác, n bằng 1. Theo phương án khác, n bằng 2. Theo phương án khác, n bằng 3. Theo phương án khác, n bằng 4. Theo phương án khác, n bằng 5.

Theo một phương án, X là (1R,8S,9s)-bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmetanol (BCN). Theo phương án khác, X là

[Công thức hóa học 4]



(dibenzoxyclooctyn; DBCO). Theo phương án khác, X là trans-xycloocten (TCO). Theo phương án khác, X là azido (N_3). Theo phương án khác, X là alkyn. Theo phương án khác, X là tetrazin metylxyclopropen. Theo phương án khác, X là norbornen. Theo phương án khác, X là hydrazit/hydrazin. Theo phương án khác, X là aldehyt.

Theo một phương án, đối với cơ chất cho axyl theo công thức (I), Z là nhóm CBZ; L là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O((CH_2)$_2$)-), etyl amin (-NH((CH_2)$_2$)-) hoặc propyl amin (-NH((CH_2)$_3$)-); và n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (I), trong đó Z là nhóm CBZ, và L là axit amin. Theo một phương án, L là Gly. Theo một khía cạnh của phương án này, m bằng 1, và n bằng 1.

Theo một phương án, cơ chất cho axyl này có công thức (II), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly.

Theo phương án khác, tác nhân chức năng Y là auristatin F.

Theo một phương án, đối với cơ chất cho axyl theo công thức (III), Z là nhóm CBZ; L là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etyl amin (-NH($(CH_2)_2$)-) hoặc propyl amin (-NH($(CH_2)_3$)-); và n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác, cơ chất cho axyl này có công thức (III), trong đó Z là nhóm CBZ, và L là axit amin. Theo một phương án, L là Gly. Theo một khía cạnh của phương án này, m bằng 1, và n bằng 1.

Theo một phương án, cơ chất cho axyl này có công thức (IV), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly. Theo phương án khác, tác nhân chức năng Y là auristatin F.

Các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện trên globulin miễn dịch được làm giống như của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Do đó, theo một số phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó có thể là globulin miễn dịch được làm giống như của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện trên globulin miễn dịch của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Do đó, theo một số phương án, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó có thể là globulin miễn dịch của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo phương án khác, globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó có thể là globulin miễn dịch không phải của người, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgG_1, IgG_2, IgG_3 hoặc IgG_4, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgG_1, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgG_2, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgG_3, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgG_4, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgA_1, IgA_2, hoặc IgM, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của

nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgA_1, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgA_2, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgM, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, globulin miễn dịch của IgA hoặc IgM, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó có phần đuôi. Theo phương án khác, globulin miễn dịch của IgA hoặc IgM, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó có phần đuôi đã được loại bỏ.

Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgD hoặc IgE, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgD, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Theo một phương án, phương pháp được thực hiện trên globulin miễn dịch của IgE, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Đối với các phương pháp nêu trong bản mô tả này, theo một phương án, transglutaminaza của vi khuẩn có nguồn gốc từ *Actinomadura* sp. T–2, *Bacillus circulans* BL32, bào tử *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium amoniagenes*, *Corynebacterium glutamicum*, *Enterobacter* sp. C2361, *Providencia* sp. C1112, *Streptoverticillium mobaraense* (aka *Streptomyces mobaraensis*), *Streptomyces platensis* M5218, *Streptomyces hygroscopicus*, *Streptomyces lividans*, *Streptomyces lividans* JT46/pAE053, *Streptomyces lydicus*, *Streptomyces platensis*, *Streptomyces sioyansis*, *Streptoverticillium griseocarneum*, *Streptoverticillium ladakanum* NRRL–3191, *Streptoverticillium* sp. s–8112, hoặc *Streptococcus suis*. Theo một phương án, transglutaminaza của vi khuẩn có nguồn gốc từ *Streptomyces mobaraensis*.

Đối với các phương pháp nêu trong bản mô tả này, theo một phương án, transglutaminaza được tách ra từ thực vật được chọn từ nhóm bao gồm *Medicago sativa, Beta vulgaris, Helianthus tuberosus, Zea mays, Glycine max, Arabidopsis thaliana, Nicotiana tabacum, Chlamydomonas reinhardtii, Dunaliella salina, Oryza sativa,* và *Rosmarinus officinalis* L.

Đối với các phương pháp nêu trong bản mô tả này, theo một phương án, transglutaminaza có nguồn gốc từ động vật có vú và được tách ra từ Transglutaminaza 1 thru 7 và Yếu tố XIII.

Theo một phương án, transglutaminaza có ít nhất 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% giống với transglutaminaza của vi khuẩn nêu trong bản mô tả này. Theo một phương án, transglutaminaza có ít nhất 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% giống với transglutaminaza của vi khuẩn có nguồn gốc từ *Streptomyces mobaraensis*. Các enzym transglutaminaza có thể được mua từ Ajinomoto® hoặc Zedira (Số sản phẩm T001). Theo phương án khác, transglutaminaza được tinh chế. Theo phương án khác, transglutaminaza được biểu hiện tái tổ hợp và sau đó được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đơn vị/mL đến 250 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đơn vị/mL đến 25 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đơn vị/mL đến 25 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 0,1 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 0,5 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 1 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 5 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 10 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 15 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 20 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 25 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 50 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym

transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 75 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 100 đơn vị/mL. Theo một phương án, enzym transglutaminaza có mặt trong các phương pháp nêu trong bản mô tả này với nồng độ khoảng 150 đơn vị/mL, 200 đơn vị/mL, hoặc 250 đơn vị/mL.

Đối với các phương pháp nêu trong bản mô tả này, theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 200:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 25:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 20:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 15:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 10:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 9:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 8:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 7:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 6:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 5:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 4:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 3:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 2:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch là khoảng 1:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 10:1 đến 100:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 50:1 đến 200:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 50:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 100:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 1:1 đến 150:1. Theo

một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 50:1 đến 100:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 100:1 đến 200:1.

Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch là khoảng 20:1. Theo một phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch là đã biết và có thể được sản sinh thích hợp theo các phương pháp sau nêu trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 3:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 4:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 10:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 11:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 12:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 13:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 14:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 15:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 16:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 17:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 19:1. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng:globulin miễn dịch là khoảng 20:1. Tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch, như được sử dụng trong bản mô tả này, được tính toán trên cơ sở tỷ lệ liên hợp trung bình của tác nhân chức năng và globulin miễn dịch trong tập hợp kháng thể trong chế phẩm.

Theo các phương án của sáng chế, các vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền trong globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, bằng cách cài xen lysin giữa hai gốc axit amin có trong tự nhiên, hoặc bằng cách thế axit amin tự nhiên bằng cách thế lysin. Các gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có thể được nằm ở một hoặc nhiều vị trí trong trình tự của globulin miễn dịch. Thành phần tối ưu đối với vị trí nhận axyl không những là phụ thuộc vị trí, mà còn yêu cầu gốc axit amin nằm liền kề và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là gốc axit amin có tính axit; và gốc axit amin nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là gốc axit amin có tính axit hoặc gốc prolin. Kỹ thuật tạo liên hợp MTGaza có thể sử dụng vị trí được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này để liên hợp nhiều tác nhân chức năng chứa chất cho axyl để tạo ra thể liên hợp kháng thể dược chất (ADC), kháng thể đặc hiệu lưỡng tính, độc tố miễn dịch, hoặc phức chất mAb-protein khác. Theo phương án khác, việc kết hợp nhiều các vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, tỷ lệ lý thuyết giữa dược chất và kháng thể (DAR) làm gia tăng đối với mỗi vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền. Việc tăng DAR của ADC làm phân phối nhiều tác nhân chức năng vào đối tượng/ kháng thể đơn dòng, cho phép xác định DAR, tính đồng nhất sản phẩm tốt hơn, và liều dùng cho bệnh nhân thấp hơn.

Theo các phương án nêu trong bản mô tả này, trong đó ít nhất hai gốc lysin bổ sung được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt, tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch được tăng lên trên cơ sở số lượng các gốc lysin bổ sung được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền. Ví dụ, trong đó hai gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt, dẫn đến kháng thể có bốn vị trí chuyển amin và tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 2:1 đến 4:1. Ví dụ khác, trong đó ba gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền có mặt, dẫn đến kháng thể có sau vị trí chuyển amin và tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch nằm trong khoảng từ 2:1 đến 6:1.

Globulin miễn dịch đã được liên hợp

Cũng nêu trong bản mô tả này là globulin miễn dịch đã được liên hợp bao gồm globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch hoặc phần gắn kết với kháng

nguyên của nó nêu trong bản mô tả này, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và được liên hợp với tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl, trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin. Các phương án bổ sung bao gồm globulin miễn dịch đã được liên hợp bao gồm globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó nêu trong bản mô tả này, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và được liên hợp với cơ chất cho axyl, trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin và nhóm phản ứng, trong đó nhóm phản ứng này có thể được cho phản ứng với tác nhân chức năng sau khi tạo liên hợp cơ chất cho axyl này với globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

Theo một phương án, các gốc axit amin nằm cạnh lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền cũng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, *ví dụ*, được biến đổi thành trình tự tối ưu đối với vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền trên globulin miễn dịch. Ví dụ, gốc axit amin nằm liền kề với và ngay sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (*ví dụ,* vị trí axit amin +1) có thể được biến đổi thành gốc axit amin bất kỳ không phải prolin hoặc gốc axit amin có tính axit. Gốc axit amin nằm liền kề với và ngay trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (*ví dụ,* vị trí axit amin -1) có thể được biến đổi thành gốc axit amin bất kỳ không phải gốc axit amin có tính axit.

Theo một phương án, gốc axit amin nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) có thể được biến đổi thành lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là glyxin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là lysin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là alanin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là valin. Theo một phương án, gốc axit amin

được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là leuxin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là isoleuxin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là methionin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là phenylalanin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là tyrosin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là tryptophan. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là serin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là threonin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là xystein. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là Asparagin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là glutamin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là histidin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) là arginin. Theo một phương án, trong đó gốc axit amin nằm liền kề với và ngay sau lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) không phải là prolin, axit aspartic, hoặc axit glutamic.

Theo một phương án, gốc axit amin nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) có thể được biến đổi thành lysin, arginin, histidin, serin, threonin, asparagin, glutamin, xystein, glyxin, prolin, alanin, valin, isoleuxin, leuxin, methionin, phenylalanin, tyrosin, hoặc tryptophan. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là glyxin. Theo một phương án, gốc axit

amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là lysin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là alanin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là valin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là leuxin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là isoleuxin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là methionin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là phenylalanin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là tyrosin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là tryptophan. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là Serin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là Threonin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là xystein. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là asparagin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là glutamin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là histidin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là prolin. Theo một phương án, gốc axit amin được đột biến nằm liền kề với và ngay trước lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin -1) là arginin. Theo một phương án, trong đó gốc axit amin nằm liền kề với và ngay trước lysin được

tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (vị trí axit amin +1) không phải là axit aspartic hoặc axit glutamic.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được làm giống như của người. Theo các phương án khác, globulin miễn dịch là globulin miễn dịch của người. Theo phương án khác, globulin miễn dịch là globulin miễn dịch khảm.

Cơ chất cho axyl chứa gốc glutamin và nhóm phản ứng có thể cũng bao gồm phần tử liên kết, "L". Tương tự, tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl chứa gốc glutamin có thể có phần tử liên kết nằm giữa tác nhân chức năng và phần cơ chất cho axyl này của phân tử. Phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết không có khả năng phân tách hoặc phần tử liên kết có khả năng phân tách. Phần tử liên kết làm ví dụ bao gồm, ví dụ, phần tử liên kết chứa disulfua, phần tử liên kết trên cơ sở axetal, và phần tử liên kết trên cơ sở ketal. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết không có khả năng phân tách. Phần tử liên kết không có khả năng phân tách thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) hoặc alkyl. Theo một số phương án, phần tử liên kết có thể bao gồm PEG. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết có khả năng phân tách. Phần tử liên kết có khả năng phân tách thích hợp bao gồm, ví dụ, valin-xitrulin-para aminobenzyl. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết chứa disulfua. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết trên cơ sở axetal. Theo một số khía cạnh, phần tử liên kết có thể là phần tử liên kết trên cơ sở ketal.

Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế bao gồm tác nhân chức năng. Các tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán. Các tác nhân chức năng thích hợp bao gồm, ví dụ, nhóm huỳnh quang, chất tạo màu phát huỳnh quang, các polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, phần tử liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, và dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm flophor. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm chất nhuộm phát huỳnh quang. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm polypeptit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm globulin miễn dịch. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm chất kháng sinh. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm axit nucleic (như ADN hoặc ARN). Theo một số khía cạnh, tác nhân

chức năng có thể bao gồm nuclit phóng xạ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm phân tử nhỏ. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm chất tạo chelat (ví dụ, DOTA, CHX-A"-DTPA, NOTA, trong số các chất khác). Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm a lipit. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm a dược chất. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể bao gồm dạng kết hợp của tác nhân chức năng bất kỳ trong số tác nhân chức năng nêu trên.

Do đó, globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thể liên hợp globulin miễn dịch-nhóm huỳnh quang, thể liên hợp globulin miễn dịch-thuốc nhuộm phát huỳnh quang, thể liên hợp globulin miễn dịch-polypeptit, thể liên hợp globulin miễn dịch-globulin miễn dịch, thể liên hợp globulin miễn dịch-chất kháng sinh, thể liên hợp globulin miễn dịch-axit nucleic, thể liên hợp globulin miễn dịch-nuclit phóng xạ, thể liên hợp globulin miễn dịch-phần tử liên kết hóa học, thể liên hợp globulin miễn dịch-phân tử nhỏ, thể liên hợp globulin miễn dịch-chất tạo chelat, thể liên hợp globulin miễn dịch-lipit, và thể liên hợp globulin miễn dịch-dược chất.

Globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch nêu trong bản mô tả này có thể được liên hợp với tác nhân bất kỳ trong số tác nhân chức năng nêu trong bản mô tả này. Ví dụ, globulin miễn dịch đã được liên hợp có thể bao gồm nhóm huỳnh quang, chất nhuộm phát huỳnh quang, polypeptit, globulin miễn dịch, chất kháng sinh, axit nucleic, nuclit phóng xạ, phần tử liên kết hóa học, phân tử nhỏ, chất tạo chelat, lipit, hoặc dược chất.

Theo một số phương án, globulin miễn dịch có thể được liên hợp với tác nhân chống ung thư phân tử nhỏ, như auristatin. Theo một số khía cạnh, tác nhân chức năng có thể là auristatin F (AuF). Do đó, globulin miễn dịch đã được liên hợp theo sáng chế bao gồm globulin miễn dịch bất kỳ trong số globulin miễn dịch theo sáng chế được liên hợp với auristatin F (thể liên hợp AuF-T135K).

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm có thể bao gồm globulin miễn dịch bất kỳ trong số globulin miễn dịch nêu trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dược phẩm có thể bao gồm globulin miễn dịch bất kỳ

trong số globulin miễn dịch đã được liên hợp nêu trong bản mô tả này. Theo một phương án, dược phẩm chứa globulin miễn dịch đã được liên hợp và chất mang dược dụng.

Phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch dễ tạo liên hợp và tế bào chủ chứa chúng

Sáng chế cũng đề cập đến phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch bất kỳ trong số globulin miễn dịch dễ tạo liên hợp hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó nêu trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một phương án, phân tử axit nucleic mã hóa globulin miễn dịch dễ tạo liên hợp chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và trong đó globulin miễn dịch dễ tạo liên hợp đã được mã hóa chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, và trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin. Gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, được liên hợp với gốc glutamin của cơ chất cho axyl, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp.

Sáng chế cũng đề cập đến tế bào chủ chứa bất kỳ trong số phân tử axit nucleic hoặc các plasmit theo sáng chế mã hóa globulin miễn dịch dễ tạo liên hợp hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó. Tế bào chủ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào của động vật có vú, tế bào của vi khuẩn, tế bào nấm men, tế bào côn trùng, chẳng hạn.

Các ví dụ sau được đưa ra để mô tả chi tiết hơn một vài phương án nêu trong bản mô tả này. Ví dụ được dự định để minh họa, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương án đã nêu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nguyên liệu & phương pháp

Tạo đột biến hướng vị trí

Các thể đột biến được tạo ra bằng cách sử dụng QuikChange XL của Stratagene theo quy trình của nhà sản xuất. Các thể đột biến mong muốn được xác nhận bằng sắp trình tự ADN.

Tạo đột biến khuyết

Các mảnh HC để biểu hiện Fab được tạo ra bằng cách khuếch đại PCR trình tự dẫn đầu HC thông qua vùng bản lề mà được kết thúc ở các cođon 3' khác nhau. Các mảnh PCR được tách dòng thành plasmit biểu hiện của động vật có vú trên cơ sở pcADN3.1 bằng cách sử dụng Kit tách dòng HD dung hợp theo quy trình của nhà sản xuất (CLONTECH).

Chuyển nhiễm và tạo dòng tế bào ổn định

Đối với mỗi mililít tế bào cần chuyển nhiễm bằng ExpiFectamine, 333,3 ng plasmit HC và 333,3 ng plasmit LC được cho tiếp xúc với nhau trong 5 -10 phút trong 50 µL Opti-MEM (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Tương tự, 2,67 µL ExpiFectamine được cho tiếp xúc trong 50 µL Opti-MEM. Dung dịch ExpiFectamine được bổ sung vào hỗn hợp ADN, và được ủ trong 20-30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp ADN:ExpiFectamine được bổ sung vào các tế bào đồng thời được nhào trộn và được ủ ở 37°C, 8% CO_2, lắc ở 125 vòng/phút. Vào ngày hôm sau, 5 µL chất tăng cường 1 và 50 µL chất tăng cường 2 mL tế bào được bổ sung vào các thể chuyển nhiễm, đồng thời tiếp tục ủ trong 7-10 ngày nữa.

Tập hợp ổn định biểu hiện kháng thể được chọn bằng cách bổ sung 1mL các thể chuyển nhiễm vào 14mL DMEM trong bình cầu T75 cùng với 5 µg/mL blasticidin và 400 µg/mL zeocin (Invivogen, San Diego, CA) một đến ba ngày sau khi chuyển nhiễm. Sau khi tế bào kháng dược chất phát triển cho đến khi suy biến, môi trường được thay bằng môi trường biểu hiện FreeStyle 293 trong thời gian từ 24 đến 48 h. Các tế bào được lấy ra bằng cách vật lý bằng cách lấy ra khỏi bình cầu (quá trình trypsin hóa tạo ra khả năng sống kém, dữ liệu không được thể hiện) và sau đó, được tạo mầm với mật độ $6x10^5$ tế bào/mL trong 30mL môi trường biểu hiện FreeStyle 293 trong bình cầu lắc 125mL. Môi trường nuôi cấy được ủ ở 37°C trong 8% CO_2, đồng thời lắc ở 125 vòng/phút.

Tạo ra mAb và Fab

Tập hợp dòng tế bào đã được chuyển nhiễm ổn định được tạo mầm ở mật độ 0,6 đến $1x10^6$ tế bào/mL trong môi trường biểu hiện FreeStyle 293. Các tế bào này được ủ ở 37°C, 8% CO_2, lắc ở 125 vòng/phút. Hai ngày sau, môi trường nuôi cấy đạt tới mật độ $1x10^6$ tế bào/mL, môi trường nuôi cấy được cấp nồng độ cuối là 10 g/L Select Soytone (BD Biosciences, San Jose, CA), 5 mM axit valeric (Sigma Aldrich, St. Louis,

MO), và dịch lipit cô đặc CD theo tỷ lệ 1:100 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Khi khả năng sống của tế bào nhỏ hơn 50% (7-10 ngày), thì môi trường nuôi cấy được ly tâm trong 1 giờ ở 8000 vòng/phút trong rôto Beckman JLA8,1000. Sau đó, dịch nổi trên bề mặt được lọc qua thiết bị lọc PES 0,2 µm và được bảo quản ở 4°C hoặc -20°C cho tới khi tinh chế.

Tinh chế mAb và Fab

MAb được tinh chế bằng cách sử dụng một trong số hai phương pháp. Đối với dịch nổi trên bề mặt chứa mAb và Fab nhỏ hơn 10mL, sắc ký ái lực được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp tinh chế theo mẻ lần lượt với nhựa protein A hoặc nhựa kháng kappa. Dịch nổi trên bề mặt chứa mAb và Fab lớn hơn 25mL được tinh chế bằng cách sử dụng lần lượt cột protein A được đóng gói sẵn hoặc cột kháng kappa.

Tinh chế mẻ

Nhựa protein A có khả năng cao Prosep-vA (Millipore, Billerica, MA) được tạo cân bằng bằng DPBS, và 100 µL được bổ sung vào 3 đến 6mL mẫu. Sau khi ủ ở 4°C trong 1 giờ đến qua đêm, nhựa được rửa ba lần bằng 1mL DPBS và được ly tâm ở 18.000 x *g* trong 30 s. Mẫu được rửa giải khỏi nhựa này bằng cách bổ sung 400 µL Glyxin 0,1 M, độ pH = 2,9, sau đó ly tâm ở 18.000 x *g* trong 30 giây. Mẫu được trung hòa bằng 40 µL 1 M Tris, độ pH = 8,0. Dung dịch đệm được trao đổi bằng cách sử dụng 0,5mL Amicon Ultra, 10k thiết bị lọc ngưỡng (Millipore, Billerica, MA) bằng cách cô mẫu tới ~ 100 µL bằng cách ly tâm ở 18.000 x *g* trong 3 đến 5 phút. Mẫu đã được được pha loãng trong 400 µL DPBS, sau đó ly tâm. Quy trình này được lặp lại tổng số là bốn lần.

Tinh chế cột

Cột protein A hoặc HiTrap KappaSelect (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) được tạo cân bằng bằng 10 thể tích cột (CV) chứa natri phosphat 20 mM, EDTA 10 mM, độ pH = 7,2. Sau đó, mẫu được nạp lên, tiếp đó là rửa nguyên liệu không gắn kết bằng 10 CV dung dịch đệm cân bằng. Mẫu này được rửa giải bằng cách sử dụng 5 CV glyxin 0,1 M, độ pH = 2,9. Các phân đoạn chứa mAb được gộp lại và được phân giải trong DPBS bằng cách sử dụng MWCO 20K Slide-A-Lyzer (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA).

Tổng hợp cơ chất Z-Gln-Gly

Z-Gln-Gly được mua từ Bachem, và Z-Gln-Gly-CAD-biotin được mua từ ZEDIRA (**Fig. 2**).

Z-Gln-Gly-pentaflophenyl este (Z-Gln-Gly-PFP)

Quy trình tổng hợp như được mô tả bởi Pasternack (Pasternack et al. 1997), với các cải biến (**Fig. 3**). Z-Gln-Gly (328,8 mg, 0,975mmol) và pentaflophenol (Sigma, 183,3 mg, 0,996mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N'*-dimetylformamit (DMF). Sau đó, EDAC-HCl (Sigma, 201 mg, 1,04mmol) được bổ sung và phản ứng được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện N_2 trong 2 giờ. 100mL dietyl ete lạnh được bổ sung vào phản ứng và được kết tủa qua đêm ở -80°C. Sản phẩm thô được thu gom bằng cách ly tâm và kết tinh lại từ 20mL metanol 60°C. Thành phẩm được rửa bằng dietyl ete lạnh và được làm khô trên dòng N_2. Hiệu suất cuối là 219,04 mg (44,7%). Ion hóa phun điện-Phổ khối (ESI-MS) (dung hợp trực tiếp trong 50% axetonitril trong 0,1% axit formic) m/z 504,0 ([M+H], 86%), 526,0 ([M+Na], 100%), 542,0 ([M+K], 22%).

Z-Gln-Gly-propyl azit (Z-Gln-Gly-N_3)

Z-Gln-Gly-PFP (21,24 mg, 4,22 x 10^{-5} mol) và azidopropylamin (Công cụ hóa học click, 42,2 µL dung dịch gốc 0,91 M trong DMF, 3,84 x 10^{-5} mol) được hòa tan trong 0,42mL thể tích DMF cuối. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện N_2 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC bằng cách sử dụng 0,1% axit formic trong H_2O/0,1% axit formic trong pha động axetonitril. Sản phẩm được làm khô trong chân không. Hiệu suất cuối là 10,7 mg (60,4%). ESI-MS (tinh chế gradien) m/z 420,2 ([M+H], 100%), 442,1 ([M+Na], 32%).

Z-Gln-Gly-PEG_2- bixyclononyn (Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN)

Z-Gln-Gly-PFP (18,4 mg, 3,66 x 10^{-5} mol) và N-[(1R,8S,9s)-Bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmetyloxycarbonyl]-1,8-diamino-3,6-dioxaoctan (Sigma Aldrich) được hòa tan trong 0,37mL thể tích DMF cuối. Phản ứng được khuấy trong điều kiện N_2 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC bằng cách sử dụng 0,1% axit formic trong H_2O/0,1% axit formic trong pha động axetonitril. Sản phẩm được làm khô trong chân không. Hiệu suất cuối là 0,6 mg (2%). ESI-MS (tinh chế gradien) m/z 688,2 ([M+H], 100%), 710,2 ([M+Na], 69%).

Z-Gln-Gly-PEG_2-Auristatin F (Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF)

Z-Gln-Gly-PFP (22,2 mg, 4,37 x 10^{-5} mol) được hoà tan trong 0,85mL DMF và 1,2-etylendiamin (2,3 x 10^{-5} L, 3,5 x 10^{-4} mol) được bổ sung vào và được trộn. Phản ứng được khuấy trong điều kiện N_2 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC bằng cách sử dụng 0,1% axit formic trong H_2O/0,1% axit formic trong pha động axetonitril. Sản phẩm được làm khô trong chân không. Hiệu suất cuối của Z-Gln-Gly-NH_2 là 3,8 mg (23%). ESI-MS (tinh chế građien) m/z 380,1 ([M+H], 100%). Z-Gln-Gly-NH_2 (3,8 mg, 1,01 x 10^{-5} mol) và NHS-PEG_2-AuF (10,3 mg, 1,03 x 10^{-5} mol) được hòa tan trong 0,2mL DMF. Trietylamin (14 µL, 1 x 10^{-4} mol) được bổ sung và phản ứng được ủ trong điều kiện N_2 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Một nửa hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC bằng cách sử dụng 0,1% axit formic trong H_2O/0,1% axit formic trong pha động axetonitril. Sản phẩm được làm khô trong chân không. Hiệu suất cuối của CBZ-Gln-Gly-PEG_2-AuF là 3,8 mg (60%). ESI-MS (tinh chế građien) m/z 634,0 ($[M+H]^{2+}$,100%), 645,1($[M+Na]^{2+}$,45%). 1267,0 ([M+H], 16%).

Phản ứng transglutaminaza của vi khuẩn

Mab có nồng độ nằm trong khoảng từ 100 µg/mL đến 2,5 mg/mL được tiếp xúc với 785 µM Z-Gln-Gly-biotin (Zedira, Darmstadt, Germany), Z-Gln-Gly-N_3, Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN, hoặc Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF với 1 U/mL transglutaminaza của vi khuẩn (Zedira, Darmstadt, Germany) trong DPBS trong ít nhất 16 h ở 37°C.

Thử nghiệm mTGaza năng suất cao

MAb có nồng độ nằm trong khoảng từ 500 ng/mL đến 10 µg/mL được ủ với 60 µM Z-Gln-Gly-biotin và 0,1 U/mL mTGaza (Zedira) trong DPBS trong ít nhất 16 h ở 37°C. Đĩa 96 lỗ được phủ bằng 1 µg/mL Fcγ mAb của IgG của người kháng dê (Jackson ImmunoResesearch) qua đêm ở 4°C. Sau khi rửa đĩa này, các phản ứng mTGaza qua đêm được pha loãng theo tỷ lệ 1:10 trong 50 µL DPBS, được bổ sung vào đĩa này, và được ủ trong 1 giờ ở 22°C. Sau đó, đĩa được rửa, và 0,1 µg/mL peroxidaza của cây củ cải ngựa streptavidin (HRP) (Jackson ImmunoResesearch) được bổ sung vào các lỗ này. Đĩa được rửa lại, và mẫu được biotinyl hóa gắn kết với streptavidin-HRP được định lượng trong đơn vị phát huỳnh quang tương đối (relative fluorescent unit - RFU) bằng cách sử dụng cơ chất QuantaBlue (Thermo) theo quy trình của nhà sản xuất.

Sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UPLC)/Phân tích ESI-MS của thể liên hợp mAb

Các kháng thể được tinh chế được pha loãng đến 1 mg/mL trong DPBS (nếu nhỏ hơn 1,0 mg/mL mẫu được lấy ra ở nồng độ ban đầu). Các phản ứng chứa dimetylsulfoxit (DMSO) được khử muối bằng cách sử dụng cột khử muối quay Zeba. Sau đó, mAb được khử glycosyl hóa bằng cách sử dụng PNGaza F (NEB) hoặc được tiêu thành các mảnh Fab'_2 và Fc bởi IdeS (Promega). Để khử glycosylat hóa các mAb, dung dịch đệm G7 (5 hoặc 10 µL) và PNGaza F (1 hoặc 2 µL) được bổ sung vào mAb (50 hoặc 100 µL). Phản ứng được ủ trong lò vi sóng Discover (CEM) trong 2 chu kỳ: 1.) công suất vi sóng 10 W, 37°C, 10 phút, và sau đó đợi trong 3-5 phút; 2.) công suất vi sóng 2 W, 37°C, 10 phút. Một phần mẫu đã được khử glycosyl hóa được khử bằng cách bổ sung dithiotreitol (DTT) để nồng độ cuối là 20 mM, tiếp đó là ủ ở 60°C trong 3 phút. Để tạo ra các mảnh Fab'_2 và Fc, 50U/µL IdeS được bổ sung vào 0,5 mg/mL mAb và được ủ ở 37°C trong 0,5-1 h. Các mẫu IdeS được khử hoặc không được khử.

Sau đó, các mẫu này được phân tích bằng cách sử dụng quang khối phổ kế Waters Acquity UPLC và Q-Tof Premier. Các mẫu (mỗi mẫu: 0,5-2 µg) được phun lên cột vi khử muối MassPrep ở 65°C, được rửa giải ra khỏi cột đồng thời làm cân bằng trong 5 phút trong 95% pha động A, gradien 10 phút (5-90% B), và tạo cân bằng lại trong 10 phút trong 95% pha động A, ở 0,05mL/phút. Pha động A là 0,1% axit formic trong nước. Pha động B là 0,1% axit formic trong axetonitril. Quang khối phổ kế Q-Tof được chạy trong ion dương, kiểu V đồng thời phát hiện trong khoảng từ 500-4000 m/z. Các thông số nguồn là như sau: điện áp mao quản, 2,25 kV (kháng thể nguyên vẹn)-2,50 kV (kháng thể được khử); điện áp lấy mẫu dạng nón, 65,0 V (kháng thể nguyên vẹn) hoặc 50,0 V (kháng thể được khử); nhiệt độ nguồn, 100°C; nhiệt độ khử solvat hóa, 250°C; dòng khí solvat hóa, 550 L/giờ. Pic protein được tháo xoắn bằng cách sử dụng hàm số MassLynx MaxEnt 1.

Sắc ký lỏng pha đảo (LC)-MS

Các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng sắc ký lỏng pha đảo. Các mẫu chứa 100µL ADC ở nồng độ 1-2 mg/mL được khử bằng 20 mM DTT ở 60°C trong 3 phút. Các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng Waters Alliance HPLC với bộ dò SQD và PDA. Mỗi mẫu được phun lên cột Proteomix RP-1000 (5µ, 4,6X150 mm, Sepax) ở 65°C. Đối với các thể đột biến LC và HC, việc tách LC và HC xảy ra đồng thời khi tạo

cân bằng trong 3,0 phút trong 75% pha động A (0,1% TFA trong nước) và građien 27 phút (25-55% pha động B [0,1% TFA trong nước]) với tốc độ chảy là 1mL/phút.

Quang khối phổ kế SQD được chạy trong ion dương, kiểu V đồng thời phát hiện trong khoảng từ 200-2000 m/z. Các thông số nguồn là như sau: điện áp mao quản, 3,20kV; điện áp lấy mẫu dạng nón, 40°C; nhiệt độ nguồn, 150°C; nhiệt độ khử solvat hóa, 250°C; dòng khí solvat hóa, 700 L/giờ. Thời gian quét, 1 giây. Pic protein được tháo xoắn bởi hàm số MassLynx MaxEnt 1. Bộ dò PDA ở 280nm.

DAR được tính toán trên cơ sở cường độ tín hiệu tương đối của LC không được liên hợp và được liên hợp và HC không được liên hợp và được liên hợp. DAR toàn phần được tính toán bằng cách sử dụng đẳng thức sau: DAR toàn phần = (DAR LC+DAR HC) x 2.

Ví dụ 2: Phân tích lysin được biểu hiện trong dung môi trên kháng thể IgG

Để nghiên cứu tiếp về khả năng của lysin được biểu hiện trong dung môi trên kháng thể IgG, cấu trúc tinh thể của IgG1-kappa Fab (4F3F), an IgG1-lambđa Fab (4HK0), và IgG1 Fc (1FC1) được kiểm tra đối với các vị trí nhận axyl tiềm năng. Do mTGaza có xu hướng ưu tiên cơ chất được biểu hiện trong dung môi glutamin và lysin nằm trong các vòng (Spolaore et al. 2012), nên lysin được biểu hiện trong dung môi được đánh dấu bằng cách sử dụng Discovery Studio v4.5 với bán kính dò 1,4 Å (**Fig. 4**). Có 7 lysin biểu hiện trong dung môi trong kháng thể 01 VH với 3 vòng hoặc vòng xoắn. Do số lượng lysin có thể thay đổi giữa các mAb do sử dụng các họ vùng biến đổi dòng phôi và siêu đột biến thể soma khác nhau, việc biểu hiện dung môi của lysin trong vùng VH của năm kháng thể khác nhau cũng được phân tích trên cơ sở các vị trí tương tự của các gốc trong cấu trúc 4F3F. Các vùng VH này có thể chứa 1-5 lysin biểu hiện trong dung môi với 1 hoặc 2 lysin có mặt trong vòng vòng xoắn hoặc vòng. Trong kháng thể 01 Vκ có 6 lysin được biểu hiện trong dung môi và 4 nằm trong vòng hoặc vòng xoắn. Các vùng VK từ bốn kháng thể khác nhau có thể chứa 3 đến 5 lysin biểu hiện trong dung môi với 2 lysin nằm trong vòng hoặc vòng xoắn. Kháng thể 05 sử dụng chuỗi lambda, và việc biểu hiện trong dung môi của lysin được xác định bằng cách sử dụng cấu trúc tinh thể của 4HK0 trên cơ sở mức tương tự trình tự của chuỗi nhẹ. Kháng thể 05 có thể có 2 lysin biểu hiện trong dung môi trong miền Vλ chỉ với 1 lysin nằm

trong vòng. Các miền ổn định của IgG1 có 23 lysin biểu hiện trong dung môi với 13 lysin có mặt trong vòng hoặc vòng xoắn (**Fig. 6**).Vùng ổn định kappa có 8 lysin với 5 lysin có mặt trong vòng xoắn hoặc vòng. Lambđa có 6 lysin biểu hiện trong dung môi với một nửa lysin có mặt trong vòng hoặc vòng xoắn. Tóm lại, các kháng thể được phân tích nằm trong khoảng từ 42 đến 50 lysin biểu hiện trong dung môi có mặt trong vòng hoặc vòng xoắn trong 1 mAb.

Để xác định xem liệu transglutaminaza của vi khuẩn có thể chuyển amin tự nhiên gốc lysin trên kháng thể IgG hay không, các kháng thể này được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các mẫu được tiêu bằng IdeS và được khử bằng DTT, và các khối của các mảnh LC, Fd, và Fc được phân tích bằng phổ khối. Hai pic chủ yếu tương ứng với các dạng glyco G0F (+1445 Da) và G1F (+1608 Da) được quan sát đối với mỗi Fc. Kháng thể 04 còn chứa vị trí glycosyl hóa được liên kết N ở VH và hai loài glycan, và G2FS và G2FS2 glycan được quan sát. Tất cả các mẫu không có lysin ở đầu tận cùng C (128 Da), như được chứng minh bởi sự khác nhau trong khoảng từ -130 đến -132 Da giữa khối lượng quan sát được và khối lượng lý thuyết đối với Fc. Mặc dù có 42-50 lysin nhận axyl tiềm năng trong các kháng thể khác nhau, nhưng bất ngờ phát hiện ra rằng HC và LC không bị cải biến bởi cơ chất cho axyl này (Fig. 7; Bảng 1).

Bảng 1 – Phân tích ESI-MS đối với các kháng thể được tiếp xúc với chất cho axyl và transglutaminaza của vi khuẩn

ZQG-CAD-biotin: +631 Da

	LC			Fd				Fc			
	Được tính toán	Quan sát được	Δkhối	Được tính toán	Quan sát được	Glycan	Δkhối	Được tính toán	Glycan	Quan sát được	Δkhối
Kháng thể 02	23751	23750	-1	25073	25071		-2	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25360	-131
Kháng thể 03	23478	23478	0	26097	26097		0	25388	G0F	25258	-130
								25551	G1F	25420	-131
Kháng thể 01	23216	23213	-3	25072	25069		-3	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25359	-132
Kháng thể 04	23532	23530	-2	27566	27564	G2FS	-2	25296	G0F	25166	-130
				27857	27855	G2FS2	-2	25459	G1F	25327	-132
Kháng thể 05	22655	22653	-2	26340	26337		-3	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25360	-131
Kháng thể 06	23472	23470	-2	25383	25381		-2	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25359	-132

Bảng 1: Các khối lượng của LC, Fd, và Fc được xác định bởi ESI-MS. Khối lượng lý thuyết của mỗi mảnh được xác định bởi trình tự axit amin trừ đi khối lượng quan sát được để xác định sự thay đổi về khối lượng (Δkhối). Δkhối là -128 Da do sự phân tách Lys447. Fc được glycosyl hóa bởi một hoặc hai oligosacarit, G0F hoặc G1F.

Ví dụ 3: Tạo đột biến gốc axit amin có trong tự nhiên thành lysin để tạo ra vị trí nhận axyl

Do không có các vị trí nhận axyl trong mAb IgG1 của người, nên việc tạo đột biến quét lysin được thực hiện trên kháng thể 01 để xác định các vùng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để đưa vị trí nhận axyl vào. Để tăng sự thay đổi việc nhận diện các vị trí nhận axyl mới, quá trình tạo đột biến được giới hạn ở các gốc biểu hiện trong dung môi trong vòng hoặc vòng xoắn của vùng ổn định của IgG1 của người HC và LC kappa và lambđa (**Fig. 6**). MAb đột biến ban đầu được sàng lọc để chuyển amin bằng cách sử dụng thử nghiệm trên cơ sở ELISA bằng cách ủ đột biến với mTGaza và Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C. MAb được bắt giữ trên đĩa phủ kháng Fcγ và các mAb đã được biotinyl hóa được phát hiện bởi streptavidin-được liên hợp HRP. Kháng thể kiểu hoang 01 và kháng thể 01-L (mà được chuyển amin ở Lys447) được bao hàm lần lượt là đối chứng âm tính và dương tính. Tín hiệu đối với kháng thể đối chứng dương tính 01-L là lớn hơn 12.000 RFU và mAb đột biến nằm trong khoảng từ ~1100 RFU đến ~11,000 RFU (**Fig. 7**).

Việc chuyển amin của tất cả CH1 và thể đột biến bản lề trên thành Z-Gln-Gly được phân tích bằng ESI-MS để xác định xem tỷ lệ phần trăm liên hợp có liên quan với tín hiệu RFU xem trong thử nghiệm ELISA. Các mẫu được ủ với mTGaza và Z-Gln-Gly qua đêm ở 37°C, và khối lượng của chúng được phân tích bằng ESI-MS. Tín hiệu RFU thu được từ ELISA có liên quan gần nhất với dữ liệu ESI-MS trong đó RFU lớn hơn 7000 tương ứng với >70% khả năng liên hợp các thể đột biến S136K, D221K, T223K, và H224K (**Fig. 7**). Tín hiệu RFU đối với T135K và T225K nhỏ hơn 7000, nhưng các thể đột biến này lần lượt có khả năng liên hợp là 80,4% và 100%. Trái lại, thể đột biến G137K có RFU là 8616, nhưng chỉ có khả năng liên hợp là 38,9%. Do đó, trong khi đó tín hiệu RFU >7000 tương ứng với tỷ lệ phần trăm chuyển amin cao, sẽ cho một vài kết quả dương tính giả và âm tính giả. Không phải tiến hành quá trình sàng lọc ESI-MS hiệu suất cao các thể đột biến còn lại, ngưỡng >4000 RFU được sử dụng

để chọn lọc các mẫu CH2 và CH3 để phân tích. Do chỉ có hai mẫu kappa và không có mẫu lambđa lớn hơn 4000 RFU, nên các mẫu lớn hơn 3000 RFU cũng được phân tích.

Phản ứng chuyển amin được thực hiện bằng cách ủ Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza qua đêm ở 37°C với các thể đột biến M252K, E283K, A287K, và N297K của CH2; các thể đột biến P343K, G385K, G420K, H433K, L443K, S444K, và P445K của CH3; các thể đột biến D151K, L201K, S202K, và E213K của kappa; và các thể đột biến V147K, Q187K, và E213K của lambđa, và phân tích tiếp theo được thực hiện bởi ESI-MS (**Fig. 7**). Ba thể đột biến CH1 bổ sung, S191K, S192K, và L193K, được phân tích bằng ESI-MS, nhưng không bao gồm việc sàng lọc ELISA ban đầu. Trong số các thể đột biến này, thể đột biến L193K của CH1, thể đột biến M252K của CH2, thể đột biến P445K của CH3, thể đột biến L201K và S202K của kappa, và thể đột biến E213K của lambđa có khả năng liên hợp lớn hơn 70% (**Fig. 7**). Các kết quả đối với thể đột biến N297K của CH2 không được kết luận do tín hiệu rất kém.

Các thể đột biến được xác định là có hiệu quả liên hợp cao nhất được phân tích lại trong thử nghiệm đơn lẻ bằng cách sử dụng cơ chất Z-Gln-Gly-CAD-biotin. Vùng liên hợp được xác nhận bằng cách tiêu các mẫu này bằng IdeS và khử trước khi phân tích ESI-MS để tạo ra các mảnh Fd (CH1 và vùng bản lề), Fc (CH2 và CH3), và LC. Việc liên hợp với N297K lại không được kết luận do tín hiệu Fc kém mặc dù tín hiệu Fd và LC mạnh. Việc chuyển amin của tất cả các mẫu có liên quan đến miền chứa thể đột biến lysin. Các thể đột biến T135K và P445K được liên hợp ở 100%, và việc liên hợp với M252K gần bằngy 100% (**Fig. 8**). Các thể liên hợp S136K và S221K được liên hợp ở mức lớn hơn 80%. Ba vùng bản lề đột biến khác có hiệu quả liên hợp nhỏ hơn 50%. Cả hai thể đột biến LC đều được liên hợp lớn hơn 80%.

Ví dụ 4: Cài xen gốc lysin để tạo ra vị trí nhận axyl

Các gốc Ser190 đến Thr195 tạo ra vòng beta nối sợi beta E và F. Việc quét lysin qua vùng biểu hiện này thể hiện rằng chỉ có một vị trí – vị trí 193 – là vị trí cho axyl có thể chấp nhận được. Vùng này tạo ra hình xoắn ốc alpha, và nhận thấy rằng cấu trúc bậc hai này ngăn cản việc chuyển amin trong vùng này. Để phá vỡ cấu trúc trong vùng này, lysin được cài xen vào giữa Ser191 và Ser192, Ser192 và Leu193, hoặc Leu193 và Gly194. Các mẫu được ủ với mTGaza và Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C, và

khối lượng của chúng được phân tích bằng ESI-MS. Việc cài xen lysin giữa Ser191 và Ser192 hoặc Ser192 và Leu193 có mức chuyển amin là 100%, nhưng không chuyển amin khi được cài xen vào giữa Leu193 và Gly194 (Bảng 2).

Bảng 2 – Chuyển amin của việc cài xen lysin

Z-Gln-Gly-CAD-biotin: +631Da

	Trình tự	Tính toán	Quan sát	Δkhối	% liên hợp
S191.K.S192	SS**K**SLGT	48937	49565	628	100.0%
S192.K.L193	SSS**K**LGT	48937	49565	628	100.0%
L193.K.G194	SSSL**K**GT	48937	48934	-3	0.0%

MAbs được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các khối của mAb không được khử được phân tích bằng ESI-MS (dữ liệu không được thể hiện), và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định như trên. DAR được xác định bằng cách chia Δkhối cho khối lượng của Z-Gln-Gly-CAD-biotin.

Ví dụ 5: Chuyển amin thu được từ việc chèn lysin vào đầu tận cùng C của LC

Trước đó đã chứng minh rằng gốc Lys447 có đầu tận cùng C của HC là vị trí chuyển amin khi phân tách Lys447 được phong bế bởi gốc đầu tận cùng C bổ sung ở vị trí 448, xem Đơn Mỹ số 62/269,138, nộp vào ngày 18 tháng 12 năm 2015, và PCT/US2016/067165 nộp vào ngày 16 tháng 12 năm 2016, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền vào đầu C của LC để xác định xem liệu đoạn kéo dài lysin ở đầu tận cùng C đủ để có tác dụng làm vị trí nhận axyl. Trái với lysin ở đầu tận cùng C tự nhiên trong HC, lysin ở đầu tận cùng C trong LC không được phân giải bởi carboxypeptidaza (**Bảng 3**). Tuy nhiên, lysin tạo ra bằng kỹ thuật di truyền không phải là vị trí nhận axyl. Leuxin bổ sung được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền vào đầu C của lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (LC-KL), là motyp Lys-Leu ở đầu C của HC được chuyển amin hiệu quả. Tuy nhiên, LC-KL không được chuyển amin. Xystein có đầu tận cùng C tự nhiên (Cys214) trong LC tạo ra liên kết disulfua nội mạch với HC, và vùng này bị vùi sâu trong cấu trúc tinh thể của vùng này (dữ liệu không được thể hiện). Nhận thấy rằng cản trở không gian hoặc không có sự biểu hiện trong dung môi ngăn cản việc chuyển amin. Leuxin đơn lẻ được chèn giữa Cys214 và lysin nhằm tạo ra lysin dễ bị ảnh hưởng tới MTGaza. Tiếp theo, nhận thấy không xảy ra quá trình phân tách lysin ở đầu tận C, và không quan sát thấy quá trình chuyển amin motyp LK. Tuy nhiên, 9,1% LC với motyp LKL được chuyển hóa. Để kéo dài lysin ra xa bề mặt chung LC-HC hơn nữa,

phần tử liên kết Gly-Ser được cài xen giữa Cys214 và lysin. Việc kéo dài này làm phân tách lysin ở đầu tận cùng C (GGSGK). Việc phân tách bảo vệ lysin bằng cách bổ sung leuxin ở đầu tận cùng C (GGSGKL) được thực hiện trong LC là chuyển amin được 77,8%.

Bảng 3 - Chuyển amin lysin ở đầu tận cùng C chèn vào LC

Z-Gln-Gly-CAD-biotin: +631Da

	Tính toán	Quan sát	Δ Khối	% liên hợp
Kháng thể 01-LC-K	23340	23343	3	0%
	23340	23344	4	
Kháng thể 01-LC-KL	23453	23457	4	0%
Kháng thể 01-LC-LK	23453	23457	4	0%
Kháng thể 01-LC-LKL	23566	23569	3	9,1%
	23566	23570	4	
	23566	24201	635	
Kháng thể 01-LC-GGSGK	23598	23473	-125	0%
	23598	23474	-124	
Kháng thể 01-LC-GGSGKL	23711	23714	3	77,8%
	23711	24345	634	

MAb được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các khối của LC đã được khử được phân tích bằng ESI-MS, và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định như được nêu trong (Bảng 1).

Ví dụ 6: Phân tích chất cho axyl bổ sung

Một ích lợi của việc liên hợp với chất nhận axyl trên mAb là nhằm tạo ra ADC đặc hiệu vị trí. Việc liên hợp các tác nhân chức năng với mAb có thể thu được bằng một trong hai phương pháp. Trước tiên, phương pháp hai bước đòi hỏi việc liên hợp mTGaza của lysin với chất cho axyl đã được tổng hợp với nhóm phản ứng như BCN, DBCO, TCO, azido (N_3), alkyn, tetrazin, hoặc maleimit. Bước thứ hai bao gồm v iệc liên hợp tác nhân chức năng với nhóm phản ứng bằng cách sử dụng, ví dụ, hóa học click không có đồng hoặc hóa học hoạt hóa thiol. Z-Gln-Gly-N_3 là không có sẵn thương mại; do đó aminopropyl-N_3 được chèn vào nhóm hydroxyl của Z-Gln-Gly như được mô tả chi tiết trong phần phương pháp. Kháng thể 01 có các thể đột biến lysin trong HC hoặc LC được ủ với Z-Gln-Gly-N3 hoặc Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN và mTGaza như trên. Các mẫu được khử muối và được phân tích bằng LC-MS để xác định việc chèn cơ chất vào mAb. Z-Gln-Gly-N_3 được bổ sung hữu hiệu (>75% liên hợp hoặc DAR 1,5) đối với hầu hết các phần tử thế lysin (**Bảng 4**). Các vị trí cho phép nhất của quá trình chuyển amin là HC-S135K, HC-L193K, HC-D221K, HC-M252K, HC-N297K, HC-P445K, và LC-

L201K. Các thể đột biến HC-T136K, HC-T223K, HC-T225K, LC-S202K, và LC-GGSGKL đều được chuyển amin >75% với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (**Fig. 7**), nhưng không được chuyển amin với Z-Gln-Gly-N_3. Do đó, không phải tất cả các chất cho axyl đều chuyển amin như nhau trên cùng một vị trí nhận axyl. Điều này cũng được chứng minh bởi Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN trong đó vị trí nhận axyl không được chuyển amin hữu hiệu (**Bảng 4**). Trái với Z-Gln-Gly-N_3, phần trăm việc chuyển amin bởi Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN không bị thay đổi nhiều trong số các vị trí nhận axyl. Ví dụ, có 32% khác biệt trong quá trình chuyển amin T135K và S136K bởi Z-Gln-Gly-N_3, nhưng chỉ có 4% khác biệt đối với Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN.

Bảng 4 – Chuyển amin bằng các chất cho axyl khác nhau

Đột biến HC	Z-Gln-Gly-N_3	Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN	Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF	Loài DAR DAR	Species
T135K	89,1%	27,1%	51,4%		1
S136K	59,6%	23,1%	16,1%		1
L193K	81,5%	63,7%	23,3%		1
D221K	55,1%	31,5%	39,7%		1
	8,5%				2
T223K	48,7%	0%	ND		1
H224K	55,7%	17,3%	ND		1
T225K	34,1%	0%	ND		1
M252K	89%	15,6%	82,8%		1
N297K	27,6%	6%	46,5%		1
	41,3%	0%	30,4%		2
	23,7%	0%	4,5%		3
P445K	73%	49,6%	48,7%		1

Đột biến LC	Z-Gln-Gly-N_3	Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN	Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF	DAR
L201K	100%	52,5%	92%	1
S202K	58,5%	0%	44,5%	1
GGSGKL	69,5%	0%	44,5%	1

MAb được ủ với Z-Gln-Gly-N_3, Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN, hoặc Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các khối của mAb được khử được phân tích bằng LC-MS (dữ liệu không được thể hiện), và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định như trong (Bảng 1).

Bất ngờ là, việc liên hợp với D221K và N297K tạo ra nhiều vị trí liên hợp trong HC. Thể đột biến D221K nằm liền kề với Lys222, thường không phải là vị trí nhận axyl. Cho dù sự có mặt của lysin liền kề tạo điều kiện thuận lợi cho việc chuyển amin Lys222 ở mức thấp. Đáng chú ý, chỉ có cơ chất Z-Gln-Gly-N_3 được liên hợp ở nhiều hơn một vị trí trong thể đột biến D221K. Cấu trúc của Z-Gln-Gly-N_3 là nhỏ hơn so với các cơ

chất khác đã được thử nghiệm (**Fig. 2**), và nhận thấy rằng cản trở không gian của vị trí liên hợp thứ hai phong bế việc chuyển amin của nó bởi các cơ chất khác.

Thể đột biến N297K loại bỏ vị trí glycosyl hóa ở Asn297. Các mAb được aglycosyl hóa lựa chọn cấu trúc khác không phải dạng glycosyl hóa. Đột biến N297Q cũng tạo ra các mAb được aglycosyl hóa và cấu trúc nhiễu loạn theo cách sao cho Gln295 được chuyển amin sau đó bởi nhiều cơ chất nhận axyl (Mindt, T.L. *et al.,* 2008, Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase, *Bioconjug. Chem* 19:271-278; Jeger,S. *et al.,* 2010, Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, *Angew. Chem Int Ed Engl* 49:9995-9997; Dennler, P.*et al.,* 2014, Transglutaminase-based chemo-enzymatic conjugation approach yields homogeneous antibody-drug conjugates, *Bioconjug. Chem* 25:569-578). N297K dường như làm thay đổi xác nhận về vùng CH2 tạo ra lysin tự nhiên hiện trở thành các vị trí nhận axyl đối với Z-Gln-Gly-N_3.

Phương pháp liên hợp thứ hai bao gồm bước liên hợp đơn lẻ nhờ đó tác nhân chức năng được tổng hợp với nhóm cho axyl. Phương pháp này được thử nghiệm bằng cách tổng hợp nhóm Z-Gln-Gly trên PEG_2-Auristatin F (Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF). Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF được ủ với các thể đột biến lysin của HC và LC của kháng thể 01 và mTGaza qua đêm ở 37°C. Các mẫu được khử muối và được phân tích bằng LC-MS để xác định bổ sung cơ chất vào mAb. Tất cả các thể đột biến HC được thử nghiệm đã chứng minh được các lượng liên hợp khác nhau (**Bảng 4**). Hiệu quả liên hợp ở các vị trí nhất định không tương ứng với hiệu quả liên hợp thu được với Z-Gln-Gly-N_3. Việc liên hợp với Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF là kém hơn đối với T135K, L193K, và D221K nhưng lại cao đối với Z-Gln-Gly-N_3. L201K có hiệu quả cao nhất với 92% LC đã được liên hợp với Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF. N297K đã chứng minh được tiếp về nhiều vị trí liên hợp, nhưng hiệu quả không cao như đối với Z-Gln-Gly-N_3.

Ví dụ 7: Tạo ra nhiều vị trí nhận axyl trên kháng thể đơn

Đột biến mAb có một vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền tạo ra DAR lý thuyết bằng 2. Bằng cách kết hợp nhiều vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, DAR lý thuyết sẽ tăng lên 2 đối với mỗi vị trí. Việc tăng khả năng mang

dược chất của ADC làm phân phối nhiều dược chất gây độc tế bào vào tế bào đích/mAb, mà có thể cho phép giảm liều dùng cho bệnh nhân. Để xác định xem liệu nhiều vị trí nhận axyl có thể tạo ra mAb với tỷ lệ giữa tác nhân chức năng và globulin miễn dịch lớn hơn 2 hay không, các mAb được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để bao gồm thể đột biến L201K hoặc S202K của LC kết hợp với các thể đột biến T135K hoặc S136K của CH1, các thể đột biến S136K-N297K của CH1-CH2, các thể đột biến S136K-N297K-P445K của CH1-CH2-CH3, hoặc các thể đột biến T135K-L448 của CH1-CH3 để tạo ra các mAb lần lượt có 4, 6, 8 hoặc 6 vị trí nhận axyl.

Các mẫu trên cơ sở T135K được ủ với mTGaza và Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C, và khối lượng của chúng được phân tích bằng LC-MS sau khi khử. L201K LC được liên hợp 100% trong tất cả các mẫu (**Bảng 5**). S202K LC trong thể đột biến T135KHC đơn lẻ có hiệu quả cao gấp đôi so với thể đột biến T135K-L448HC kép (69,8% so với 31,8%). T135K được liên hợp 100% khi chỉ kết hợp với thể đột biến L201KLC, thu được DAR bằng 4,0. Khi kết hợp với thể đột biến S202KLC, quá trình liên hợp được giảm xuống 88,7% với DAR trung bình là 3,17. Việc kết hợp T135K với thể đột biến L448HC tạo ra 100% liên hợp với mAb. Tuy nhiên, DAR là không đồng nhất với 77,1% chứa 2 biotin/HC và 22,9% chứa chỉ chứa 1 tạo ra DAR trung bình là 3,54. Khi thể liên hợp HC kép được kết hợp với thể liên hợp LC, thì hiệu quả liên hợp với HC sẽ giảm xuống. Lượng DAR 1 loài cao hơn gấp đôi và DAR 2 loài làm giảm 2,3 đến 6,5 lần. Mặc dù hai mAb này có DAR tiềm tàng là 6, DAR trung bình là nhỏ hơn 4.

Bảng 5 – Kết hợp các thể đột biến lysin tạo ra nhiều vị trí nhận axyl trên mAb đơn lẻ

Z-Gln-Gly-CAD-biotin	% liên hợp HC DAR 1	% liên hợp HC DAR 2	% liên hợp LC DAR 1	DAR trung bình
T135KHC/L201KLC	100%	0%	100%	4
T135KHC/S202KLC	88,7%	0%	69,8%	3,17
T135K-L448HC	22,9%	77,1%	0%	3,54
T135K-L448HC/L201KLC	56%	11,9%	100%	3,59
T135K-L448HC/S202KLC	52,8%	33,2%	31,8%	3,02

	% liên hợp CH1 DAR 1	% liên hợp LC DAR 1	DAR trung bình
S136KHC/S202KLC	85,5%	72,5%	3,16
S136K-N297KHC/S202KLC	88,1%	59,7%	2,95
S136K-N297K-P445KHC/S202KLC	84,5%	56%	2,8

MAb được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm. Các khối của các thể đột biến T135K được khử được phân tích bằng LC-MS, và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định như trên. Thể đột biến S136K của mAb được phân giải bằng IdeS, được khử, và được phân tích bằng ESI-MS. Tín hiệu từ các mảnh Fc cũng rất yếu để phân tích.

Các mẫu chứa thể đột biến S136KHC được ủ với mTGaza và Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C, và khối lượng của chúng được phân tích bằng ESI-MS sau khi tiêu và khử IdeS. CH1 và chuỗi nhẹ của tất cả các mẫu được chuyển hóa (Bảng 5). S136K được liên hợp từ 84,5% đến 88,1% đối với tất cả các mẫu. Việc chuyển amin S202K là cao hơn trong thể đột biến S136K đơn lẻ so với các thể đột biến HC kép hoặc tam (72,5% so với 56% hoặc 59,7%). DAR đối với S136KHC/S202KLC là 3,16 trong số 4 vị trí tiềm năng. Tín hiệu ESI-MS đối với các mảnh Fc chứa thể đột biến N297K là rất yếu, và hiệu quả liên hợp có thể không được xác định. Do đó, DAR đối với các thể đột biến HC kép và tam ít nhất là 2,95 và 2,8.

Việc chuyển amin nhiều vị trí bởi cơ chất cho axyl khác cũng được kiểm tra. Các thể đột biến trên cơ sở T135K được ủ với Z-Gln-Gly-N_3, Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN, hoặc Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF và mTGaza qua đêm ở 37°C. Việc liên hợp với các vị trí LC L201K và S202K bởi mỗi cơ chất là tương tự nhau giữa nhiều mAb đột biến và các thể đột biến đơn L201K và S202K được thể hiện trong Bảng 4, ngoại trừ không quan sát thấy việc liên hợp của Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN với các thể liên hợp LC (**Fig. 11**). Hai thể đột biến chứa thể đột biến T135K đơn lẻ cộng với thể liên hợp LC đơn lẻ đã chứng minh được hiệu quả liên hợp với T135K là tương tự với T135K đơn lẻ trong bảng 4 đối với tất cả cơ chất cho axyl. Việc bổ sung thể đột biến thứ hai L448 làm đột biến trong hỗn hợp các mẫu với DAR bằng 1 và DAR bằng 2 trên HC. Các mẫu được chuyển amin có hiệu quả nhất là T135KHC/L201KLC+Z-Gln-Gly-N_3 (DAR 3,57 out of 4), T135K-L448HC+Z-Gln-Gly-N_3 (DAR 3,1 trong số 4), và T135K-L448HC/L201KLC+Z-Gln-Gly-N_3 (DAR 5,04 trong số 6).

Ví dụ 8: Phân tích việc thế lysin trong các isotyp IgG khác

Fc của IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4 có 89,2% giống nhau (**Fig. 10**, trình tự sắp hàng), do đó nhận thấy rằng việc cài xen hoặc thế lysin các ở vị trí trong IgG2, IgG3, và IgG4 tương đồng với IgG1 có thể là các vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền đối với mTGaza. Trước tiên, IgG2, IgG3, và IgG4 kiểu hoang được phân tích để xác định xem liệu các vị trí nhận axyl tự nhiên bất kỳ có đặc hiệu với các isotyp này.

Các mAb được ủ với mTGaza và Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C. Các mẫu được phân giải bằng IdeS và các khối của Fc được phân tích bằng ESI-MS. Như đối với IgG1, không có sự chuyển amin của IgG2, IgG3, hoặc IgG4 kiểu hoang (**Bảng 6**).

Bảng 6 – IgG2, IgG3, và IgG4 không có các vị trí nhận axyl.

Z-Gln-Gly-CAD-biotin: +631Da

	Glycan	Tính toán	Quan sát	Δ Khối	% Liên hợp
IgG2	G0F	25362	25232	-130	0%
	G1F	25525	25394	-131	
IgG3	G0F	25396	25266	-130	0%
	G1F	25559	25428	-131	
IgG4	G0F	25344	25214	-130	0%
	G1F	25507	25376	-131	

MAb được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm, tiếp đó là tiêu bằng IdeS để tạo ra các mảnh $F(ab')_2$ và Fc. Các khối của mảnh Fc tạo ra IdeS được phân tích bằng ESI-MS như trên, và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định như nêu trong bản mô tả này.

Việc thế lysin được tạo ra ở các vị trí tương tự IgG1 (M252, N297, và P445). Chỉ khác là IgG4 mã hóa leuxin ở vị trí 445, không có sự khác nhau ở các gốc nãy giữa các isotyp (**Fig. 10**). MAb đột biến được ủ với mTGaza và Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C. Các mẫu được tiêu bằng IdeS và các khối của Fc được phân tích bằng ESI-MS. Các thể đột biến N297K và M252K được chuyển hóa hiệu quả bằng thể đột biến N297K tạo ra nhiều hơn một vị trí liên hợp trong 1 HC như với IgG1 (**Bảng 7**). IgG2-N297K và IgG4-N297K chứa 2 vị trí nhận axyl trong khi đó IgG3 chứa 3 vị trí. Thể đột biến P445K chỉ được chuyển amin hữu hiệu đối với isotyp IgG2. Việc chuyển amin P445K lần lượt là 62,6% và 50,6 đối với IgG3 và IgG4.

Bảng 7 – Các vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền trong IgG1 Fc cũng là vị trí nhận trong IgG2, IgG3, và IgG4.

ZQG-CAD-biotin = 631 Da

	Tính toán	Glycan	Quan sát	Δ Khối	Tổng số	% Liên hợp
IgG2 N297K	23803	-	24434	631	78,6%	100%
			25059	1256	21,4%	
IgG3 N297K	23837	-	24468	631	28,2%	100%
			25099	1262	40,8%	
			25730	1893	31%	
IgG4 N297K	23785	-	24416	631	81,6%	100%
			25047	1262	18,4%	
IgG2 M252K	25231	G0F	25231	0	14,2%	85,8%
	25231	G0F	25862	631	69,5%	
	25394	G1F	26024	630	16,3%	
IgG3 M252K	25265	G0F	25265	0	7,4%	92,6%
	25265	G0F	25896	631	50,7%	
	25428	G1F	26058	630	41,9%	
IgG4 M252K	25213	G0F	25844	631	57,4%	100%
	25376	G1F	26006	630	42,6%	
IgG2 P445K	25265	G0F	25895	630	64,7%	100%
	25428	G1F	26058	630	35,3%	
IgG3 P445K	25299	G0F	25299	0	21,1%	61,6%
	25462	G1F	25461	-1	17,3%	
	25299	G0F	25930	631	34,3%	
	25462	G1F	26092	630	27,4%	
IgG4 L445K	25231	G0F	25231	0	25,7%	50,6%
	25394	G1F	25393	-1	23,7%	
	25231	G0F	25862	631	27,6%	
	25394	G1F	26024	630	23%	

MAb được ủ với Z-Gln-Gly-CAD-biotin và mTGaza ở 37°C qua đêm, tiếp đó là tiêu bằng IdeS để tạo ra các mảnh $F(ab')_2$ và Fc. Các khối của mảnh Fc tạo ra IdeS được phân tích bằng ESI-MS như trên, và tỷ lệ phần trăm liên hợp với Z-Gln-Gly-CAD-biotin (Δkhối=631 Da) được xác định như được nêu trong bản mô tả này.

Ví dụ 9: Vị trí chuyển amin trong vùng Fab′

Vùng bản lề của IgG là phần tử liên kết linh hoạt giữa CH1 và CH2, và do đó nhận thấy rằng tính linh hoạt này có thể cho phép chuyển amin của các chất nhận axyl trong vùng này. Zhang, *et al.,* 3D Structural Fluctuation of IgG1 Antibody Revealed by Individual Particle Electron Tomography, *Sci Rep*, (2015) 5:9803. Thực vậy, thể đột biến bản lề trên D221K, T223K, H224K, và T225K được chuyển amin hữu hiệu; tuy nhiên, không xảy ra quá trình chuyển amin của các vùng bản lề đột biến giữa hoặc dưới. Không xảy ra quá trình chuyển amin có thể là do các hạn chế về cấu trúc lần lượt của liên kết disulfua bên trong chuỗi và nằm gần CH2. Để xác định xem liệu các gốc này có thể được chuyển amin khi giảm được các hạn chế về cấu trúc bất kỳ hay không, các thể đột biến lysin được tạo ra trong Fab′ chứa vùng bản lề nguyên vẹn với Cys226 và Cys229 được biến đổi thành alanin (DTHTAPPAPAPELL).

Việc chuyển amin của đột biến Fab được xác định bởi ESI-MS như trên bằng cách sử dụng Z-Gln-Gly-CAD-biotin làm chất cho axyl. Các khối của phần HC của Fab là mong muốn có mặt ngoại trừ đột biến L235K. Đột biến này tạo ra gốc lysin ở đậu tận C mà đã được phân giải, có thể do carboxypeptidaza B với IgG có chiều dài đầy đủ. Harris *et al.,* Structural characterization of a recombinant CD4-IgG hybrid molecule, *Eur J Biochem*, (1990) 194:611-620; Harris, Processing C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mamalian cell culture, *J Chromatogr.A*, (1995) 705:129-134; Dick, Jr. *et al.,* C-terminal lysine variants in fully human monoclonal antibodies: investigation of test methods and possible causes, *Biotechnol. Bioeng.*, (2008) 100:1132-1143. Không quan sát thấy quá trình chuyển amin của IgG có chiều dài đầy đủ, quan sát thấy lượng chuyển amin rất nhỏ (4,7%) trong Fab′ kiểu hoang, có thể ở Lys222 (**Fig. 9**). Việc quét quá trình tạo đột biến lysin của Fab′ làm giảm một vài các vị trí nhận axyl ở các vị trí D221, T223, H224, T225, P230, và E233. Các Fab′ này được chuyển amin bằng 1 hoặc 2 biotin, trong đó một biotin trên lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền và biotin thứ hai trên lysin tự nhiên.

Do cấu trúc bậc hai đóng vai trò lớn trong việc xác định xem liệu lysin có được chuyển amin hay không, và cấu trúc bậc hai của vùng bản lề giữa thể đột biến Fab′ không chắc bị thay đổi đáng kể, nên bất ngờ phát hiện ra rằng Lys222 tự nhiên và các thể đột biến C226K, P227K, C229K, A231K, P232K, L234K, và L235K không được chuyển amin. Trình tự bậc một bao quanh các thể đột biến lysin được phân tích. Trước đó, đã chứng minh được rằng gốc có đầu tận cùng C (+1) thành chất nhận axyl tác động tới việc chuyển amin; đặc biệt gốc có tính axit hoặc gốc prolin a +1 làm chuyển amin rất nhỏ hoặc không chuyển amin, xem, *ví dụ*, Đơn Mỹ số 62/269,138 nộp ngày 18 tháng 12 năm 2015, và PCT/US2016/067165 nộp ngày 16 tháng 12 năm 2016, toàn bộ nội dung của mỗi tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Tất cả các thể đột biến C226K, P227K, C229K, và A231K có a +1 prolin và P232K có a +1 glutamat. Ngoài ra, Lys222 và L234K có a -1 gốc có tính axit. Nhận thấy gốc có tính axit bất kỳ củng cố chất nhận axyl ức chế việc chuyển amin. Do đó, các đột biến alanin được tạo ra để đột biến -1 hoặc +1 gốc có tính axit hoặc +1 prolin. Thực vậy, việc đột biến gốc có tính axit và gốc prolin làm chuyển amin hữu hiệu các phần tử thế lysin (**Bảng 8**). Đột biến D221A làm tăng lên việc chuyển amin từ 5% đến 66%. Tương tự,

việc tạo đột biến -1 hoặc +1 các gốc axit trong P232K, E233A và E233A, L234K của Fab′ làm tăng chuyển amin lần lượt từ 46% đến 93% và từ 62% đến 86%. Việc tạo đột biến a +1 prolin cho kết quả tương tự đối với các đột biến lysin C226K (52% đến 71%), P227K (57% đến 81%), C229K (33% đến 91%), và A231K (22% đến 93%).

Mức độ ảnh hưởng của chiều dài vùng bản lề đối với quá trình chuyển amin của các thể đột biến T223K, H224K, T225K, P228K, P230K, và E233K được phân tích bằng cách làm khuyết tất cả các gốc trừ gốc +1 liền kề. Việc loại bỏ các gốc bản lề có đầu tận cùng C không gây ảnh hưởng tiêu cực tới việc chuyển amin của vị trí nhận axyl được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền đối với các thể đột biến T223K, H224K, và T225K, và làm tăng quá trình chuyển amin của các thể đột biến P228K, P230K, và E233K (**Bảng 8**).

Bảng 8 – Thể đột biến lysin ở vùng bản lề trong Fab', chứ không phải mAb, là các chất nhận axyl.

		% liên hợp		
		+1 biotin	+2 biotin	Tổng
M9-Fab	DKTHTAPPAPAPELL	4,7%		4,7%
D221A	**A**KTHTAPPAPAPELL	65,9%		65,9%
D221K	**K**KTHTAPPAPAPELL	89,6%		89,6%
T223K	DK**K**HTAPPAPAPELL	51,1%	34,2%	85,3%
T223K-H	DK**K**H	56,6%	25,9%	82,5%
H224K	DKT**K**TAPPAPAPELL	87,7%	2,6%	90,2%
H224K-T	DKT**K**T	83,6%	5,4%	89,0%
T225K	DKTH**K**APPAPAPELL	69,6%	12,2%	81,8%
T225K-A	DKTH**K**A	62,6%	14,2%	76,8%
C226K	DKTHT**K**PPAPAPELL	52,2%		52,2%
C226K,P228A	DKTHT**KA**PAPAPELL	60,1%	11,2%	71,3%
P227K	DKTHTA**K**PAPAPELL	56,8%		56,8%
P227K,P228A	DKTHTA**KA**APAPELL	62,6%	17,9%	80,5%
P228K	DKTHTAP**K**APAPELL	16,5%		16,5%
P228K-A	DKTHTAP**K**A	65,8%	28,7%	94,4%
C229K	DKTHTAPP**K**PAPELL	32,5%		32,5%
C229K,P230A	DKTHTAPP**KA**APELL	77,3%	13,3%	90,6%
P230K	DKTHTAPPA**K**APELL	63,9%	14,8%	78,7%
P230K-A	DKTHTAPPA**K**A	75,7%	17,1%	92,8%
A231K	DKTHTAPPAP**K**PELL	22%		22%
A231K,P232A	DKTHTAPPAP**KA**ELL	79,3%	13,6%	92,9%
P232K	DKTHTAPPAPA**K**ELL	40,6%	5,5%	46,2%
P232K,E233A	DKTHTAPPAPA**KA**LL	85%	7,7%	92,6%
E233K	DKTHTAPPAPAP**K**LL	51,5%		51,5%
E233K-L	DKTHTAPPAPAP**K**L	82,4%	9%	91,4%
L234K	DKTHTAPPAPAPE**K**L	53,2%	8,5%	61,7%
E233A,L234K	DKTHTAPPAPAP**AK**L	75,4%	10,9%	86,3%
L235K	DKTHTAPPAPAPEL**K**	7,8%		7,8%

Đột biến vùng bản lề của thể đột biến Fab′ đã được tinh chế được sàng lọc để chuyển amin bằng cách ủ mTGaza với Z-Gln-Gly-CAD-biotin qua đêm ở 37°C. Các khối của HC được phân tích bằng ESI-MS và tỷ lệ phần trăm liên hợp được xác định.

Ví dụ 10: Tạo ra phân tử kháng thể đime

Ngoài quá trình chuyển amin qua trung gian mTGaza giữa chất cho axyl phân tử nhỏ và chất nhận axyl phân tử lớn, việc chuyển amin của các thể đột biến Fab với mAb chứa chất cho axyl được phân tích. Thể đột biến N297Q mAb chứa hai vị trí cho axyl ở các vị trí 295 và 297. Jeger *et al.,* Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, *Angew. Chem Int Ed Engl*, (2010) 49:9995-9997. Các thể đột biến D221K, H224K, T225K, P228K, P230K và E233K của Fab′ được ủ với N297Q và mTGaza qua đêm ở 37°C. Các mẫu được khử và được phân tích trên SDS-PAGE. mAb và Fab′ không được liên hợp thu được các dải ở 23 kDa (LC), 25 kDa (Fab-Vh-CH1), 38 kDa (mTGaza), và 49 kDa (HC). Thể liên hợp mAb-Fab′ tạo ra dải ở 73 kDa và thể liên hợp của hai Fab′ với mAb tạo ra dải ở 98 kDa. Thực vậy, tất cả các mẫu chứa các dải ở ~75 và ~100 kDa (**Fig. 11**).

Kết luận về các ví dụ

Khi đề cập đến nhiều lysin tự nhiên trong các vòng và vòng xoắn biểu hiện trong kháng thể, bất ngờ phát hiện ra rằng không có các chất nhận axyl thích hợp nào trên kháng thể bất kỳ được thử nghiệm. Các kết quả này là trái với suy nghĩ trước đó trong lĩnh vực, bao gồm các kết quả được thông báo bởi Mindt *et al.,* 2008), đã chứng minh rằng quá trình liên hợp trung bình của thuốc nhuộm phát huỳnh quang với gốc lysin tự nhiên trên kháng thể chCE là 0,3 phân tử. Mindt cũng đã thông báo rằng việc chuyển amin của cơ chất nhận axyl với cùng một kháng thể, chCE7 là ở mức thấp (0,1 phân tử/kháng thể). Tuy nhiên, nhiều công bố sau đó có thể không lặp lại các phát hiện của Mindt (xem Strop *et al.,* 2013; Jeger *et al.,* 2010; và Siegmund *et al.,* 2015). Đặc biệt, Jeger đã lưu ý rằng "không quan sát thấy sự cải biến của chCE7 hoặc RTX tự nhiên với cơ chất bất kỳ trong số các cơ chất" (xem Jeger *et al.,* 2010). Do đó, các phát hiện được bộc lộ trong Mindt có thể là do sự phát huỳnh quang nền của thử nghiệm hoặc đặc hiệu với chất nhận hoặc cho axyl nằm trong vùng biến đổi của chCE7.

Trong khi không tìm thấy các chất nhận axyl trên các kháng thể kiểu hoang đơn dòng, thì bất ngờ phát hiện ra rằng việc thế axit amin lysin sẽ làm giảm một vài vị trí

trong kháng thể mà có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền tới các chất nhận axyl. Ít nhất một vị trí được xác định trong mỗi vùng trong số các miền vùng ổn định của HC và LCs (**Fig. 12**). Trên cơ sở vị trí của chúng trong vòng hoặc vòng xoắn biểu hiện trong dung môi, không có trình tự liên ứng rõ ràng bao quanh các vị trí nhận axyl. Ví dụ về trình tự của các vị trí mà được chuyển hóa lớn hơn 70% là $KSK_{135}SG$, $STK_{136}GG$, $SSK_{193}GT$, $TLK_{252}IS$, $QYK_{297}ST$, $LSK_{445}G^*$, $QGK_{201}SS$, $GLK_{202}SP$, $PTK_{213}CS$. Các trình tự tương tự được tìm thấy bao quanh lysin mà không được chuyển amin, như trong CH1 ($SSK_{133}ST$), CH3 ($LTK_{360}NQ$), và kappa ($QLK_{126}SG$, $LSK_{183}AD$).

Gốc có tính axit hoặc gốc prolin nằm cạnh lysin gây cản trở tới hiệu quả của quá trình chuyển amin, như được chứng minh bằng cách tạo đột biến trong vùng bản lề của Fab. Ngoài việc tạo đột biến gốc thành lysin, vị trí nhận axyl có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền bằng cách tạo đột biến các gốc nằm cạnh lysin đã có mặt. Trên cơ sở chuyển amin Lys222 trong thể đột biến D221A của Fab, các quá trình tạo đột biến của các gốc prolin hoặc có tính axit khác nằm cạnh lysin tự nhiên trong mAb có thể xảy ra. Ví dụ, IgG1 lysin $PK_{246}P$, $PK_{248}D$, $TK_{290}P$, $GK_{317}E$, và $DK_{414}S$, kappa lysin $SK_{169}D$ và $EK_{188}H$, và lambđa lysin $EK_{207}T$ được nằm cạnh gốc có tính axit hoặc gốc prolin, và việc tạo đột biến thành dạng không phải gốc có tính axit hoặc gốc prolin có thể tạo ra vị trí nhận axyl ở lysin cụ thể. Ngoài ra, nhận thấy rằng một vài vị trí không có mặt trong quá trình tạo đột biến quét lysin do thể đột biến lysin nằm liền kề với gốc có tính axit hoặc gốc prolin, như trong trường hợp của một vài thể đột biến bản lề của Fab.

Cấu trúc bao quanh gốc cũng nhận thấy là có ảnh hưởng tới việc chuyển amin. Bằng cách làm giảm vùng lõi và vùng bản lề nhỏ hơn của cấu trúc bất kỳ tạo ra bởi CH2 và/hoặc các liên kết disulfua bên trong chuỗi thông qua việc tạo ra các mảnh lysin Fab mà không được chuyển amin đối với mAb được chuyển hóa trong Fab. Đối với mAb có chiều dài đầy đủ chứa liên kết disulfua bên trong chuỗi ở xystein 226 và 229, P230K và E233K không được chuyển amin. Tuy nhiên, đối với mảnh Fab và không có liên kết disulfua bên trong chuỗi, các gốc này được chuyển hóa. Liên kết disulfua nằm cạnh vị trí nhận axyl trong số các vị trí của nó không gây trở ngại cho việc chuyển amin, do vị trí +1 trong thể đột biến E213K của lambđa là liên kết disulfua nội mạch, và thể đột biến này được chuyển amin. Do đó, việc thay đổi cấu trúc ba chiều của vùng bản lề

bằng cách loại bỏ liên kết disulfua bên trong chuỗi và/hoặc loại bỏ các hạn chế về không gian của miền gần CH2 cho phép chuyển amin của lysin ở các vị trí này.

Trước đó, MTGaza được nghiên cứu về phương pháp chuyển amin của các glutamin bởi các mAb được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền bởi một trong số hai phương pháp. Josten, *et al.,* Use of microbial transglutaminase for the enzymatic biotinylation of antibodies, J Immunol.Methods, (2000) 240:47-54; Mindt, *et al.,* Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase, Bioconjug.Chem, (2008) 19:271-278; Jeger, *et al.,* Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, Angew.Chem Int Ed Engl, (2010) 49:9995-9997; Strop, *et al.,* Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates, Chem Biol, (2013) 20:161-167. Trong khi hiệu quả liên hợp cơ chất trên cơ sở amin trên mAbs, cả hai phương pháp này đều các nhược điểm. Phương pháp thứ nhất đòi hỏi quá trình khử glycosyl hóa mAb bởi enzym hoặc bằng cách tạo đột biến. Mindt, *et al.,* Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase, Bioconjug.Chem, (2008) 19:271-278; Jeger, *et al.,* Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, Angew.Chem Int Ed Engl, (2010) 49:9995-9997. Các mAb được aglycosyl hóa làm thay đổi cấu dạng để làm giảm độ bền nhiệt, làm tăng độ nhạy cảm proteaza, và làm tăng tốc độ kết tập. Mimura, *et al.,* The influence of glycosylation on the thermal stability and effector function expression of human IgG1-Fc: properties of a series of truncated glycoforms, Mol Immunol., (2000) 37:697-706; Kwon, *et al.,* Effect of glycosylation on the stability of alpha1-antitrypsin toward urea denaturation and thermal deactivation, Biochim.Biophys.Acta, (1997) 1335:265-272; Wang, *et al.,* pH dependent effect of glycosylation on protein stability, Eur J Pharm Sci, (2008) 33:120-127; Yamaguchi, *et al.,* Glycoform-dependent conformational alteration of the Fc region of human immunoglobulin G1 as revealed by NMR spectroscopy, Biochim.Biophys.Acta, (2006) 1760:693-700; Arnold, *et al.,* The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins, Annu Rev Immunol., (2007) 25:21-50; Zheng, *et al.,* The impact of glycosylation on monoclonal antibody conformation and

stability, MAbs., (2011) 3:568-576. Việc thế N297K tạo ra vị trí của quá trình chuyển amin, và việc sử dụng vị trí này cũng có nhược điểm như đột biến N297Q.

Phương pháp thứ hai bao gồm tạo ra bằng kỹ thuật di truyền dấu 4-axit amin LLQG glutamin ở đầu tận hoặc trong vùng biểu hiện trong dung môi của mAb. Strop, *et al.,* Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates, Chem Biol, (2013) 20:161-167. Việc chèn 4 axit amin làm tăng tỷ lệ đáp ứng sinh miễn dịch ở bệnh nhân mà có thể làm giảm hiệu quả của ADC. Trái lại, các cải biến nêu trong bản mô tả này sử dụng phần tử thế axit amin đơn lẻ hoặc axit amin đơn lẻ, *ví dụ,* lysin, các đoạn cài xen là vị trí liên hợp, nhờ đó làm giảm mức thay đổi đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân. Hơn thế nữa, nhiều vị trí trong IgG, các miền ổn định kappa, và lambđa có thể được sử dụng nếu nhận thấy rằng một vị trí tạo ra tính chất không mong muốn trên mAb như tính kết tụ hoặc tính sinh miễn dịch gia tăng.

Tóm lại, các vị trí nhận axyl có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền trong kháng thể, hoặc mảnh gắn kết với kháng nguyên, bằng cách cài xen lysin giữa hai gốc tự nhiên hoặc bằng cách thế lysin ở các vị trí khác nhau trong IgG1-4, kappa, hoặc lambđa. Thành phần tối ưu đối với vị trí nhận axyl không những phụ thuộc vị trí, mà còn không đòi hỏi gốc có tính axit ở vị trí -1 hoặc +1 hoặc không có prolin ở vị trí +1. Kỹ thuật tạo liên hợp nhờ transglutaminaza của vi khuẩn có thể sử dụng vị trí được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này để liên hợp nhiều tác nhân chức năng chứa chất cho axyl để tạo ra ADC, kháng thể đặc hiệu lưỡng tính, độc tố miễn dịch, hoặc phức chất mAb-protein khác.

Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng nhiều thay đổi và cải biến có thể tạo ra được các phương án được ưu tiên theo sáng chế và các thay đổi và cải biến này có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Do đó, dự định rằng yêu cầu bảo hộ kèm theo sẽ bao hàm tất cả các dạng biến đổi tương đương là nằm trong phạm vi và ý tưởng của sáng chế.

Danh mục trình tự không chính thức

Bảng 9-1

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
1	4F3F-VH	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWVK QSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSSS TAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGSGTPV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
2	4F3F-VK	DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKS GTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSVEA EDDATYYCQQWSKHPLTFGSGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
3	4HK0-VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGWVTMTRD TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGLEPRSVDYYYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKHHHHHH
4	4HK0-VK	QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
5	1FC1	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREQQYNST YRVVSVLTVLHQNWLDGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
6	Kháng thể 02HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
7	Kháng thể 02LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Bảng 9-2

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
8	Kháng thể 03HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
9	Kháng thể 03LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	Kháng thể 01HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
11	Kháng thể 01LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
12	Kháng thể 04HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
13	Kháng thể 04LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	Kháng thể 05HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-3

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
15	Kháng thể 05LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
16	Kháng thể 06HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
17	Kháng thể 06LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	người gamma 1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
19	kappa của người	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	lambđa của người	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
21	Kháng thể 01HC-A118K	KSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-4

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
22	Kháng thể 01HC-S119K	AKTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	Kháng thể 01HC-T120K	ASKKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	Kháng thể 01HC-G122K	ASTKKPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	Kháng thể 01HC-S131K	ASTKGPSVFPLAPKSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	Kháng thể 01HC-S132K	ASTKGPSVFPLAPSKKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-5

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
27	Kháng thể 01HC-S134K	ASTKGPSVFPLAPSSKKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	Kháng thể 01HC-T135K	ASTKGPSVFPLAPSSKSKSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
29	Kháng thể 01HC-S136K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	Kháng thể 01HC-G137K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSKGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
31	Kháng thể 01HC-G138K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGKTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-6

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
32	Kháng thể 01HC-T139K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGKAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	Kháng thể 01HC-E152K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPKPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	Kháng thể 01HC-P153K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEKVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	Kháng thể 01HC-S160K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNKGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	Kháng thể 01HC-A162K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGKLTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-7

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
37	Kháng thể 01HC-L163K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGAKTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	Kháng thể 01HC-T164K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALKSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	Kháng thể 01HC-S165K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTKGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	Kháng thể 01HC-G166K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	Kháng thể 01HC-V167K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGKHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-8

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
42	Kháng thể 01HC-S176K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQKSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	Kháng thể 01HC-S177K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSKGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	Kháng thể 01HC-G178K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSKLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	Kháng thể 01HC-L179K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGKYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	Kháng thể 01HC-P189K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVKSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-9

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
47	Kháng thể 01HC-S190K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPKSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
48	Kháng thể 01HC-S191K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
49	Kháng thể 01HC-S192K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	Kháng thể 01HC-L193K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSKGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	Kháng thể 01HC-G194K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLKTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-10

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
52	Kháng thể 01HC-T195K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	Kháng thể 01HC-Q196K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	Kháng thể 01HC-T197K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ KYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
55	Kháng thể 01HC-P206K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKKSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	Kháng thể 01HC-S207K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPKNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-11

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
57	Kháng thể 01HC-E216K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVKPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	Kháng thể 01HC-P217K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEKKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
59	Kháng thể 01HC-S219K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKKCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	Kháng thể 01HC-D221K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCKKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	Kháng thể 01HC-T223K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-12

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
62	Kháng thể 01HC-H224K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
63	Kháng thể 01HC-T225K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	Kháng thể 01HC-C226K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	Kháng thể 01HC-P227K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCKPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	Kháng thể 01HC-P228K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPKCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-13

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
67	Kháng thể 01HC-C229K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPKPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	Kháng thể 01HC-P230K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCKAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	Kháng thể 01HC-A231K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPKPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	Kháng thể 01HC-P232K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAKELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
71	Kháng thể 01HC-E233K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPKLL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-14

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
72	Kháng thể 01HC-L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEKL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
73	Kháng thể 01HC-L235K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELK GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	Kháng thể 01HC-G236K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL KGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
75	Kháng thể 01HC-G237K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GKPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
76	Kháng thể 01HC-P247K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-15

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
77	Kháng thể 01HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
78	Kháng thể 01HC-I253K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMKSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	Kháng thể 01HC-S254K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMIKRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	Kháng thể 01HC-R255K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISKTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	Kháng thể 01HC-T256K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRKPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-16

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
82	Kháng thể 01HC-D265K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVKVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
83	Kháng thể 01HC-S267K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
84	Kháng thể 01HC-H268K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSKEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
85	Kháng thể 01HC-E269K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHKDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
86	Kháng thể 01HC-D270K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEKPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-17

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
87	Kháng thể 01HC-P271K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDKEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	Kháng thể 01HC-E272K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPKVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	Kháng thể 01HC-D280K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVKGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	Kháng thể 01HC-G281K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDKVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	Kháng thể 01HC-V282K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGKEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-18

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
92	Kháng thể 01HC-E283K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVKVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	Kháng thể 01HC-V284K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEKHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
94	Kháng thể 01HC-H285K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVKNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	Kháng thể 01HC-N286K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHKAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	Kháng thể 01HC-A287K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNKKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-19

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
97	Kháng thể 01HC-T289K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKKKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	Kháng thể 01HC-Q295K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEKYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	Kháng thể 01HC-Y296K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQKNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	Kháng thể 01HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	Kháng thể 01HC-S298K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNKTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-20

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
102	Kháng thể 01HC-L309K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVKHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	Kháng thể 01HC-H310K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLKQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	Kháng thể 01HC-Q311K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHKD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	Kháng thể 01HC-D312K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQK WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	Kháng thể 01HC-L314K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WKNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-21

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
107	Kháng thể 01HC-N315K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	Kháng thể 01HC-G316K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	Kháng thể 01HC-E318K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKKYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	Kháng thể 01HC-A327K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	Kháng thể 01HC-P329K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALKAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-22

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
112	Kháng thể 01HC-A330K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPKPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	Kháng thể 01HC-P331K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAKIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	Kháng thể 01HC-S337K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	Kháng thể 01HC-A339K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKKKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	Kháng thể 01HC-G341K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKKQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-23

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
117	Kháng thể 01HC-Q342K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGKPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	Kháng thể 01HC-P343K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQKREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	Kháng thể 01HC-R344K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPKEPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	Kháng thể 01HC-E345K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRKPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	Kháng thể 01HC-R355K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSKDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-24

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
122	Kháng thể 01HC-D356K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	Kháng thể 01HC-L358K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDEKTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	Kháng thể 01HC-T359K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELKKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	Kháng thể 01HC-N361K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKKQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	Kháng thể 01HC-Q362K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNKVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-25

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
127	Kháng thể 01HC-S375K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPKDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	Kháng thể 01HC-D376K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSKIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	Kháng thể 01HC-E382K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWKSNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	Kháng thể 01HC-N384K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESKGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	Kháng thể 01HC-G385K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNKQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-26

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
132	Kháng thể 01HC-Q386K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGKPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
133	Kháng thể 01HC-P387K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQKENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	Kháng thể 01HC-N389K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEKN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	Kháng thể 01HC-N390K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENK YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	Kháng thể 01HC-L398K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVKDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-27

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
137	Kháng thể 01HC-S400K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDKDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
138	Kháng thể 01HC-D401K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSKGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	Kháng thể 01HC-G402K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDKSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	Kháng thể 01HC-D413K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVKKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	Kháng thể 01HC-S415K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKKRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-28

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
142	Kháng thể 01HC-R416K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSKWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	Kháng thể 01HC-Q418K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWKQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	Kháng thể 01HC-Q419K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQKGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	Kháng thể 01HC-G420K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQKNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	Kháng thể 01HC-N421K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGKVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-29

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
147	Kháng thể 01HC-V422K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNKFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	Kháng thể 01HC-A431K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEKLHNHYTQKSLSLSPGK
149	Kháng thể 01HC-H433K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALKNHYTQKSLSLSPGK
150	Kháng thể 01HC-N434K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHKHYTQKSLSLSPGK
151	Kháng thể 01HC-H435K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNKYTQKSLSLSPGK

Bảng 9-30

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
152	Kháng thể 01HC-Y436K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHKTQKSLSLSPGK
153	Kháng thể 01HC-S442K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLKLSPGK
154	Kháng thể 01HC-L443K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSKSPGK
155	Kháng thể 01HC-S444K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLKPGK
156	Kháng thể 01HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSKGK

Bảng 9-31

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
157	Kháng thể 01HC-G446K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPKK
158	Kháng thể 01LC-R108K	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
159	Kháng thể 01LC-T109K	RKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
160	Kháng thể 01LC-V110K	RTKAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
161	Kháng thể 01LC-A112K	RTVAKPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
162	Kháng thể 01LC-D122K	RTVAAPSVFIFPPSKEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
163	Kháng thể 01LC-E123K	RTVAAPSVFIFPPSDKQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
164	Kháng thể 01LC-S127K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKKGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
165	Kháng thể 01LC-G128K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSKTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
166	Kháng thể 01LC-T129K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGKASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
167	Kháng thể 01LC-R142K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPKEAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
168	Kháng thể 01LC-E143K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
169	Kháng thể 01LC-D151K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVKNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Bảng 9-32

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
170	Kháng thể 01LC-N152K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDKALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	Kháng thể 01LC-A153K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
172	Kháng thể 01LC-L154K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNAKQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
173	Kháng thể 01LC-Q155K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALKSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
174	Kháng thể 01LC-S156K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQKGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
175	Kháng thể 01LC-G157K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSKNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
176	Kháng thể 01LC-E165K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTKQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
177	Kháng thể 01LC-D167K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQKSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
178	Kháng thể 01LC-S168K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDKKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
179	Kháng thể 01LC-D170K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
180	Kháng thể 01LC-S182K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLKKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
181	Kháng thể 01LC-A184K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKK DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
182	Kháng thể 01LC-E187K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
183	Kháng thể 01LC-H189K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
184	Kháng thể 01LC-V191K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Bảng 9-33

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
185	Kháng thể 01LC-Q199K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHKGLSSPVTKSFNRGEC
186	Kháng thể 01LC-G200K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQKLSSPVTKSFNRGEC
187	Kháng thể 01LC-L201K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGKSSPVTKSFNRGEC
188	Kháng thể 01LC-S202K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLKSPVTKSFNRGEC
189	Kháng thể 01LC-S203K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSKPVTKSFNRGEC
190	Kháng thể 01LC-P204K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSKVTKSFNRGEC
191	Kháng thể 01LC-N210K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFKRGEC
192	Kháng thể 01LC-R211K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNKGEC
193	Kháng thể 01LC-G212K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRKEC
194	Kháng thể 01LC-E213K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGKC
195	Kháng thể 05LC-G110K	KQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
196	Kháng thể 05LC-Q111K	GKPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
197	Kháng thể 05LC-P112K	GQKKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
198	Kháng thể 05LC-A115K	GQPKAKPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
199	Kháng thể 05LC-S125K	GQPKAAPSVTLFPPSKEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Bảng 9-34

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
200	Kháng thể 05LC-E126K	GQPKAAPSVTLFPPSSKELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
201	Kháng thể 05LC-L128K	GQPKAAPSVTLFPPSSEEKQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
202	Kháng thể 05LC-Q129K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELKANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
203	Kháng thể 05LC-A130K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQKNKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
204	Kháng thể 05LC-N131K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQAKKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
205	Kháng thể 05LC-G145K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPKAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
206	Kháng thể 05LC-A146K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGKVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
207	Kháng thể 05LC-V147K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAKTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
208	Kháng thể 05LC-S155K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADKSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
209	Kháng thể 05LC-S156K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSKPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
210	Kháng thể 05LC-P157K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSKVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
211	Kháng thể 05LC-A160K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKKGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
212	Kháng thể 05LC-G161K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAKVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
213	Kháng thể 05LC-S171K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQKNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
214	Kháng thể 05LC-N172K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSKNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Bảng 9-35

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
215	Kháng thể 05LC-N173K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
216	Kháng thể 05LC-T184K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLKPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
217	Kháng thể 05LC-E186K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPKQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
218	Kháng thể 05LC-Q187K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEK WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
219	Kháng thể 05LC-S190K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKKHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
220	Kháng thể 05LC-H191K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSKRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
221	Kháng thể 05LC-E201K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHKGSTVEKTVAPTECS
222	Kháng thể 05LC-G202K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEKSTVEKTVAPTECS
223	Kháng thể 05LC-S203K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGKTVEKTVAPTECS
224	Kháng thể 05LC-P211K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAKTECS
225	Kháng thể 05LC-T212K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPKECS
226	Kháng thể 05LC-E213K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTKCS
227	Kháng thể 05LC-S215K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECK

Bảng 9-36

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
228	Kháng thể 01HC-S191.K.S192	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
229	Kháng thể 01HC-S192.K.L193	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSKLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
230	Kháng thể 01HC-L193.K.G194	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLKGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
231	Kháng thể 01-LC-K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECK
232	Kháng thể 01-LC-KL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECKL
233	Kháng thể 01-LC-LK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECLK
234	Kháng thể 01-LC-LKL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECLKL
235	Kháng thể 01-LC-GGSGK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSGK
236	Kháng thể 01-LC-GGSGKL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSGKL

Bảng 9-37

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
237	Kháng thể 01HC-T135K-L448HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSKSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKL
238	Kháng thể 01HC-S136K-N297K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
239	Kháng thể 01HC-S136K-N297K-P445K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSKGK
240	IgG2 của người	AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
241	IgG3 của người	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENN YNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVM HEALHNRFTQKSLSLSPGK
242	IgG4 của người	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK

Bảng 9-38

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
243	Kháng thể 01IgG2HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
244	Kháng thể 01IgG2HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLKISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
245	Kháng thể 01IgG2HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFKSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
246	Kháng thể 01IgG2HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSKGK
247	Kháng thể 01IgG3HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTC NVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPP PCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSL SLSPGK

Bảng 9-39

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
248	Kháng thể 01IgG3HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTP PPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST FRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
249	Kháng thể 01IgG3HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTP PPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKS TFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
250	Kháng thể 01IgG3HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTP PPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSKGK
251	Kháng thể 01IgG4HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

Bảng 9-40

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
252	Kháng thể 01IgG4HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
253	Kháng thể 01IgG4HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFKSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
254	Kháng thể 01IgG4HC-L445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSKGK
255	Kháng thể 01FabHC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPELL
256	Kháng thể 01FabHC-D221A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAKTHTAPPAPAPELL
257	Kháng thể 01FabHC-D221K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCKKTHTAPPAPAPELL
258	Kháng thể 01FabHC-T223K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKHTAPPAPAPELL
259	Kháng thể 01FabHC-T223K-H	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKH

Bảng 9-41

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
260	Kháng thể 01FabHC-H224K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKTAPPAPAPELL
261	Kháng thể 01FabHC-H224K-T	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKT
262	Kháng thể 01FabHC-T225K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKAPPAPAPELL
263	Kháng thể 01FabHC-T225K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKA
264	Kháng thể 01FabHC-C226K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKPPAPAPELL
265	Kháng thể 01FabHC-C226K,P228A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKAPAPAPELL
266	Kháng thể 01FabHC-P227K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAKPAPAPELL
267	Kháng thể 01FabHC-P227K,P228A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAKAAPAPELL
268	Kháng thể 01FabHC-P228K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPKAPAPELL
269	Kháng thể 01FabHC-P228K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPKA
270	Kháng thể 01FabHC-C229K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPKPAPELL
271	Kháng thể 01FabHC-C229K,P230A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPKAAPELL

Bảng 9-42

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
272	Kháng thể 01FabHC-P230K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAKAPELL
273	Kháng thể 01FabHC-P230K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAKA
274	Kháng thể 01FabHC-A231K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPKPELL
275	Kháng thể 01FabHC-A231K,P232A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPKAELL
276	Kháng thể 01FabHC-P232K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAKELL
277	Kháng thể 01FabHC-P232K,E233A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAKALL
278	Kháng thể 01FabHC-E233K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPKLL
279	Kháng thể 01FabHC-E233K-L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPKL
280	Kháng thể 01FabHC-L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPEKL
281	Kháng thể 01FabHC-E233A,L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPAKL
282	Kháng thể 01FabHC-L235K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPELK

Bảng 9-43

SEQ ID NO	Kháng thể/Miền	Trình tự
283	Kháng thể 01HC-N297Q	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
284	Trình tự tín hiệu	MGWSCIILFLVATATGVHS

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Globulin miễn dịch đã được liên hợp chứa globulin miễn dịch hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và tác nhân chức năng, trong đó:

a) globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin,

b) tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl, trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin, và

c) tác nhân chức năng là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán,

trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, được liên hợp với gốc glutamin của cơ chất cho axyl của tác nhân chức năng này.

2. Globulin miễn dịch đã được liên hợp chứa globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, và tác nhân chức năng, trong đó:

a) globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin,

b) gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền được liên hợp với gốc glutamin trên cơ chất cho axyl, trong đó cơ chất cho axyl này còn chứa nhóm phản ứng,

c) nhóm phản ứng được liên hợp với tác nhân chức năng, trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán.

3. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin được chọn từ nhóm bao gồm:

Threonin 135 (T135K), Serin 136 (S136K), Leuxin 193 (L193K), axit Aspartic 221 (D221K), Threonin 223 (T223K), Histidin 224 (H224K), Threonin 225 (T225K), Methionin 252 (M252K), Asparagin 297 (N297K), hoặc Prolin 445 (P445K) trên chuỗi nặng của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó,

Leuxin 201 (L201K) hoặc Serin 202 (S202K) trên chuỗi nhẹ kappa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, hoặc

axit Glutamic 213 (E213K) trên chuỗi nhẹ lambđa của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó.

4. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, còn bao gồm gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền là đoạn cài xen gốc lysin thứ hai hoặc gốc axit amin thứ hai có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và trong đó gốc lysin thứ hai được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền được liên hợp với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này.

5. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó gốc axit amin nằm sau gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền:

(i) không phải là gốc prolin hoặc gốc axit amin có tính axit;

(ii) là đoạn cài xen gốc axit amin, trong đó đoạn cài xen gốc axit amin là gốc axit amin không có tính axit hoặc đoạn cài xen gốc không phải là prolin; hoặc

(iii) là gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit hoặc gốc prolin có trong tự nhiên, mà được đột biến thành gốc axit amin không có tính axit hoặc gốc không phải là prolin; và/hoặc

trong đó gốc axit amin nằm trước gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền:

(i) không phải là gốc axit amin có tính axit;

(ii) là đoạn cài xen gốc axit amin không có tính axit; hoặc

(iii) là gốc axit amin có trong tự nhiên có tính axit mà được đột biến thành gốc axit amin không có tính axit.

6. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa chuỗi nặng mà còn bao gồm ít nhất một gốc axit amin mà được bổ sung vào đầu tận cùng C của nó ở vị trí 448, và trong đó ít nhất một gốc axit amin không phải là prolin hoặc gốc axit amin có tính axit.

7. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 1, trong đó tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này có công thức (I) hoặc (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

trong đó:

Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin;

Gln là gốc axit amin glutamin;

mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

Y là tác nhân chức năng.

8. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 7, trong đó tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl này:

(i) có công thức (I), và trong đó Z là nhóm CBZ; trong đó mỗi L độc lập là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etyl amin (-NH($(CH_2)_2$)-) hoặc propyl amin (-NH($(CH_2)_3$)-); và trong đó n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5; hoặc

(ii) có công thức (I), trong đó Z là nhóm CBZ, và L là axit amin; hoặc

(iii) có công thức (II), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly.

9. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 2, trong đó cơ chất cho axyl này có công thức (III) hoặc (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

trong đó:

Z là nhóm carboxylbenzyloxy (CBZ) hoặc gốc axit amin;

Gln là gốc axit amin glutamin;

mỗi L độc lập là phần tử liên kết mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể tuỳ ý và độc lập được thế bằng nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó mỗi nguyên tử cacbon và nitơ có thể tuỳ ý được thế; hoặc mỗi L tuỳ ý và độc lập là gốc axit amin;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

X là nhóm phản ứng.

10. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 9, trong đó cơ chất cho axyl này

(i) có công thức (III), và trong đó Z là nhóm CBZ; trong đó mỗi L độc lập là gốc polyetylen glycol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etyl amin (-NH($(CH_2)_2$)-) hoặc propyl amin (-NH($(CH_2)_3$)-); và trong đó n bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5; hoặc

(ii) có công thức (III), trong đó Z là nhóm CBZ, và trong đó một hoặc nhiều L là axit amin; hoặc

(iii) có công thức (IV), trong đó Z là nhóm CBZ; m bằng 1; n bằng 1, 2 hoặc 3; và ít nhất một L là Gly.

11. Globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó tác nhân trị liệu là kháng thể hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, tác nhân hóa trị liệu, dược chất, tác nhân có hoạt tính phóng xạ, tác nhân gây độc tế bào, chất kháng sinh, phân tử nhỏ, axit nucleic, hoặc polypeptit; hoặc
trong đó tác nhân chẩn đoán là nhóm huỳnh quang, chất nhuộm phát huỳnh quang, nuclit phóng xạ, hoặc enzym.

12. Dược phẩm chứa globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, và chất mang dược dụng.

13. Phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 7 và 8, phương pháp này bao gồm bước:

cho globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó tiếp xúc với transglutaminaza của vi khuẩn và tác nhân chức năng chứa cơ chất cho axyl,

a) trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin,

b) trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin, và

c) trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán,

trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này trên tác nhân chức năng, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp.

14. Phương pháp tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2, 9 và 10, phương pháp này bao gồm các bước:

i) cho globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó tiếp xúc với transglutaminaza của vi khuẩn và cơ chất cho axyl,

a) trong đó globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, chứa gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, trong đó gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền này là đoạn cài xen gốc lysin hoặc gốc axit amin có trong tự nhiên mà được đột biến thành gốc lysin, và

b) trong đó cơ chất cho axyl này chứa gốc glutamin và nhóm phản ứng, trong đó transglutaminaza của vi khuẩn liên hợp gốc lysin được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền của globulin miễn dịch, hoặc phần gắn kết với kháng nguyên của nó, với gốc glutamin của cơ chất cho axyl này, và

ii) liên hợp tác nhân chức năng với nhóm phản ứng của cơ chất cho axyl này, trong đó tác nhân chức năng này là tác nhân trị liệu hoặc tác nhân chẩn đoán, từ đó tạo ra globulin miễn dịch đã được liên hợp.

15. Phương pháp theo điểm 14, trong đó nhóm phản ứng của cơ chất cho axyl này được liên hợp với tác nhân chức năng bằng hóa học click.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

<120> GLOBULIN MIỄN DỊCH ĐƯỢC LIÊN HỢP, PHƯƠNG PHÁP TẠO RA GLOBULIN MIỄN DỊCH ĐƯỢC LIÊN HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

<130> EIS001PCT

<140> PCT/JP2017/021672
<141> 2017-06-12

<150> US 62/348,410
<151> 2016-06-10

<160> 339

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: 4F3F-VH

<400> 1

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

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

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Thr Pro Tyr Asn Gly Ala Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225                 230
```

<210> 2
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: 4F3F-VK

<400> 2

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
```

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3

<211> 237
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: 4HK0-VH

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys His His His His His His
225 230 235

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: 4HK0-VK

<400> 4

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro 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 Ser
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 Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 5
<211> 224
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: 1FC1

<400> 5

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
35 40 45

Pro Gln Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Gln Val His Asn
50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asn Trp Leu Asp Gly Lys Glu
85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145 150 155 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 6
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 02HC

<400> 6

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
```

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 02LC

<400> 7

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 8
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 03HC

<400> 8

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Phe Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 03LC

<400> 9

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 10
<211> 330
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC

<400> 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC

<400> 11

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 12
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 04HC

<400> 12

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 04LC

<400> 13

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 14
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05HC

<400> 14

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 15
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC

<400> 15

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 16
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 06HC

<400> 16

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 06LC

<400> 17

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 18
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: gamma 1 của người

<400> 18

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: kappa của người

<400> 19

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 20
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: lambđa của người

<400> 20

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 21
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A118K

<400> 21

Lys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 22
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S119K

<400> 22

Ala Lys Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 23

<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T120K

<400> 23

Ala Ser Lys Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 24
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G122K

<400> 24

Ala Ser Thr Lys Lys Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 25
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S131K

<400> 25

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Lys Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 26
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S132K

<400> 26

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 27
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S134K

<400> 27

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 28
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T135K

<400> 28

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 29
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S136K

<400> 29

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 30
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G137K

<400> 30

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 31
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G138K

<400> 31

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 32
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T139K

<400> 32

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 33
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E152K

<400> 33

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Lys Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 34
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P153K

<400> 34

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Lys Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 35
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S160K

<400> 35

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Lys Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A162K

<400> 36

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Lys Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 37
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L163K

<400> 37

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Lys Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T164K

<400> 38

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Lys Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 39
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S165K

<400> 39

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Lys
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 40
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G166K

<400> 40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Lys Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 41
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-V167K

<400> 41

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Lys His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 42
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S176K

<400> 42

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Lys Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 43
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S177K

<400> 43

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Lys Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 44
<211> 330
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G178K

<400> 44

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Lys Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 45
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L179K

<400> 45

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Lys Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 46
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P189K

<400> 46

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 47
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S190K

<400> 47

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Lys Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 48
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S191K

<400> 48

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 49

<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S192K

<400> 49

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L193K

<400> 50

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Lys Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 51
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G194K

<400> 51

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Lys Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 52
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T195K

<400> 52

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Lys Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 53
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q196K

<400> 53

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 54
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T197K

<400> 54

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Lys
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 55
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P206K

<400> 55

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Lys Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 56
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S207K

<400> 56

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Lys Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E216K

<400> 57

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Lys Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 58
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P217K

<400> 58

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Lys Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 59
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S219K

<400> 59

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Lys Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 60
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D221K

<400> 60

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Lys Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 61
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T223K

<400> 61

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 62
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-H224K

<400> 62

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
```

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 63
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T225K

<400> 63

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 64
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-C226K

<400> 64

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 65
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P227K

<400> 65

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Lys Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 66
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P228K

<400> 66

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 67
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-C229K

<400> 67

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Lys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 68
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P230K

<400> 68

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 69
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A231K

<400> 69

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Lys Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 70
<211> 330
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P232K

<400> 70

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 71
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E233K

<400> 71

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 72
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L234K

<400> 72

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 73
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L235K

<400> 73

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 74
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G236K

<400> 74

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 75

<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G237K

<400> 75

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 76
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P247K

<400> 76

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Lys Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 77
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-M252K

<400> 77

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 78
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-I253K

<400> 78

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Lys Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 79
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S254K

<400> 79

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Lys Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 80
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-R255K

<400> 80

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Lys Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 81
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T256K

<400> 81

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Lys Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 82
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D265K

<400> 82

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Lys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 83
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S267K

<400> 83

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 84
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-H268K

<400> 84

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Lys Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 85
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E269K

<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Lys Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 86
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D270K

<400> 86

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Lys Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 87
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P271K

<400> 87

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Lys Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 88
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E272K

<400> 88

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Lys Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 89
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D280K

<400> 89

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Lys Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 90
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G281K

<400> 90

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Lys Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 91
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-V282K

<400> 91

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Lys Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 92
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E283K

<400> 92

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Lys Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 93
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-V284K

<400> 93

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Lys His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 94
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-H285K

<400> 94

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val Lys Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 95
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N286K

<400> 95

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Lys Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 96
<211> 330
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A287K

<400> 96

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Lys Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 97
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T289K

<400> 97

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Lys Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 98
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q295K

<400> 98

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Lys Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 99
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Y296K

<400> 99

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Lys Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 100
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N297K

<400> 100

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Lys Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 101

<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S298K

<400> 101

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Lys Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 102
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L309K

<400> 102

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Lys
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

```
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 103
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-H310K

<400> 103

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

Lys Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 104
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q311K

<400> 104

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Lys Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 105
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D312K

<400> 105

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Lys Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 106
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L314K

<400> 106

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Lys Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 107
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N315K

<400> 107

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 108
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G316K

<400> 108

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Lys Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 109
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E318K

<400> 109

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Lys Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 110
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A327K

<400> 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Lys Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 111
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P329K

<400> 111

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Lys Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 112
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A330K

<400> 112

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 113
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P331K

<400> 113

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Lys Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 114
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S337K

<400> 114

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Lys Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 115
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A339K

<400> 115

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Lys Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 116
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G341K

<400> 116

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Lys
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 117
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q342K

<400> 117

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Lys Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 118
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P343K

<400> 118

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Lys Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 119
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-R344K

<400> 119

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Lys Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 120
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E345K

<400> 120

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Lys Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 121
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-R355K

<400> 121

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Lys Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 122
<211> 330
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D356K

<400> 122

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 123
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L358K

<400> 123

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Lys Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 124
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T359K

<400> 124

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Lys Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 125
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N361K

<400> 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Lys Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 126
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q362K

<400> 126

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 127

<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S375K

<400> 127

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Lys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 128
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D376K

<400> 128

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Lys Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 129
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-E382K

<400> 129

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Lys Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N384K

<400> 130

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Lys Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 131
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G385K

<400> 131

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Lys Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 132
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q386K

<400> 132

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Lys Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 133
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P387K

<400> 133

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Lys Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 134
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N389K

<400> 134

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Lys
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 135
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N390K

<400> 135

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Lys Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 136
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L398K

<400> 136

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Lys Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 137
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S400K

<400> 137

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Lys Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 138
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D401K

<400> 138

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Lys Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 139
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G402K

<400> 139

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Lys Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 140
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-D413K

<400> 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 141
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S415K

<400> 141

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Lys Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 142
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-R416K

<400> 142

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Lys Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 143
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q418K

<400> 143

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Lys Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 144
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Q419K

<400> 144

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
```

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Lys Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 145
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G420K

<400> 145

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Lys Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 146
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N421K

<400> 146

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Lys
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 147
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-V422K

<400> 147

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Lys Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 148
<211> 330
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-A431K

<400> 148

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
```

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Lys Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 149
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-H433K

<400> 149

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu Lys Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 150
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N434K

<400> 150

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
```

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Lys His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 151
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-H435K

<400> 151

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Lys Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 152
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-Y436K

<400> 152

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Lys Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 153

<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S442K

<400> 153

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Lys Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 154
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L443K

<400> 154

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Lys Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 155
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S444K

<400> 155

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Lys Pro Gly Lys
325 330

<210> 156
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-P445K

<400> 156

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Gly Lys
325 330

<210> 157
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-G446K

<400> 157

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Lys
325 330

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-R108K

<400> 158

Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-T109K

<400> 159

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

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-V110K

<400> 160

Arg Thr Lys Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-A112K

<400> 161

Arg Thr Val Ala Lys Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 162
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-D122K

<400> 162

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Lys Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-E123K

<400> 163

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

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

```
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-S127K

<400> 164

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
```

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-G128K

<400> 165

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Lys Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 166
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-T129K

<400> 166

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Lys Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 167
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-R142K

<400> 167

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Lys Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-E143K

<400> 168

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Lys Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 169
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-D151K

<400> 169

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Lys Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 170
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-N152K

<400> 170

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Lys Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-A153K

<400> 171

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Lys Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-L154K

<400> 172

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Lys Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 173

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

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-Q155K

<400> 173

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Lys
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 174
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-S156K

<400> 174

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Lys Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-G157K

<400> 175

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Lys Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-E165K

<400> 176

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Lys Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 177
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-D167K

<400> 177

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Lys Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-S168K

<400> 178

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Lys Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-D170K

<400> 179

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Lys Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-S182K

<400> 180

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Lys Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-A184K

<400> 181

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Lys Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 182
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-E187K

<400> 182

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Lys
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 183
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-H189K

<400> 183

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Lys Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-V191K

<400> 184

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Lys Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 185
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-Q199K

<400> 185

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Lys Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 186
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-G200K

<400> 186

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Lys Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 187
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-L201K

<400> 187

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Lys Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 188
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-S202K

<400> 188

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Lys Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-S203K

<400> 189

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Lys
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 190
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-P204K

<400> 190

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 191
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-N210K

<400> 191

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Lys Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-R211K

<400> 192

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Lys Gly Glu Cys
100 105

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-G212K

<400> 193

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Lys Glu Cys
100 105

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01LC-E213K

<400> 194

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Lys Cys

100 105

<210> 195
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-G110K

<400> 195

Lys Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 196
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-Q111K

<400> 196

Gly Lys Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 197
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-P112K

<400> 197

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-A115K

<400> 198

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 199

<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S125K

<400> 199

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 200
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-E126K

<400> 200

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

Lys Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 201
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-L128K

<400> 201

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

Glu Glu Lys Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 202
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-Q129K

<400> 202

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

Glu Glu Leu Lys Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 203
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-A130K

<400> 203

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

Glu Glu Leu Gln Lys Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 204
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-N131K

<400> 204

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

Glu Glu Leu Gln Ala Lys Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 205
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-G145K

<400> 205

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Lys Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 206
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-A146K

<400> 206

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Lys Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 207
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-V147K

<400> 207

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Lys Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S155K

<400> 208

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Lys Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S156K

<400> 209

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Lys Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 210
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-P157K

<400> 210

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Lys
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 211
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-A160K

<400> 211

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Lys Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 212
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-G161K

<400> 212

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Lys Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 213
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S171K

<400> 213

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Lys Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 214
<211> 106
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-N172K

<400> 214

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Lys Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 215
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-N173K

<400> 215

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Lys
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 216
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-T184K

<400> 216

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Lys Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 217
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-E186K

<400> 217

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Lys Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 218
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-Q187K

<400> 218

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Lys Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 219
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S190K

<400> 219

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Lys His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 220
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-H191K

<400> 220

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser Lys Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 221
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-E201K

<400> 221

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Lys Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 222
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-G202K

<400> 222

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Lys Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 223
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S203K

<400> 223

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Lys Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 224
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-P211K

<400> 224

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Lys Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 225

<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-T212K

<400> 225

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Lys Glu Cys Ser
100 105

<210> 226
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-E213K

<400> 226

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Lys Cys Ser
100 105

<210> 227
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 05LC-S215K

<400> 227

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Lys
100 105

<210> 228
<211> 331
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S191.K.S192

<400> 228

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 229

<211> 331
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S192.K.L193

<400> 229

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Lys Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 230
<211> 331
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-L193.K.G194

<400> 230

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Lys Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 231
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01-LC-K

<400> 231

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Lys
100 105

<210> 232
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01-LC-KL

<400> 232

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Lys Leu

100 105

<210> 233
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01-LC-LK

<400> 233

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Leu Lys
100 105

<210> 234
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01-LC-LKL

<400> 234

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Leu Lys Leu
100 105 110

<210> 235
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01-LC-GGSGK

<400> 235

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Ser Gly Lys
100 105 110

<210> 236
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01-LC-GGSGKL

<400> 236

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Ser Gly Lys
100 105 110

Leu

<210> 237
<211> 331
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-T135K-L448HC

<400> 237

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Leu
325 330

<210> 238
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S136K-N297K

<400> 238

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Lys Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 239
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-S136K-N297K-P445K

<400> 239

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Lys Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Gly Lys
325 330

<210> 240
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: IgG2 của người

<400> 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 241
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: IgG3 của người

<400> 241

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 242
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: IgG4 của người

<400> 242

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Leu Gly Lys
210

<210> 243
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG2HC

<400> 243

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

```
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320
```

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 244
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG2HC-M252K

<400> 244

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 245
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG2HC-N297K

<400> 245

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Lys
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 246
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG2HC-P445K

<400> 246

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Lys Gly Lys
325

<210> 247
<211> 377
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG3HC

<400> 247

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270
```

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 248
<211> 377
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG3HC-M252K

<400> 248

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln

260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 249
<211> 377
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG3HC-N297K

<400> 249

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Lys Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 250
<211> 377
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG3HC-P445K

<400> 250

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Gly Lys
370 375

<210> 251
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG4HC

<400> 251

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
```

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 252
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG4HC-M252K

<400> 252

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 253
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG4HC-N297K

<400> 253

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Lys Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 254
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01IgG4HC-L445K

<400> 254

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Lys Gly Lys
325

<210> 255
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC

<400> 255

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-D221A

<400> 256

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Ala Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 257
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-D221K

<400> 257

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Lys Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 258
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-T223K

<400> 258

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys His Thr Ala Pro Pro

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-T223K-H

<400> 259

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys His
100 105

<210> 260
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-H224K

<400> 260

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 261
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-H224K-T

<400> 261

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr
100 105

<210> 262
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-T225K

<400> 262

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 263
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-T225K-A

<400> 263

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys Ala
100 105 110

<210> 264
<211> 119
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-C226K

<400> 264

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 265
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-C226K,P228A

<400> 265

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys Ala Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 266
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P227K

<400> 266

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 267
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P227K,P228A

<400> 267

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 268
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P228K

<400> 268

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 269

<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P228K-A

<400> 269

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys
100 105 110

Ala

<210> 270
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-C229K

<400> 270

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Lys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 271
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-C229K,P230A

<400> 271

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 272
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P230K

<400> 272

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Lys Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 273
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P230K-A

<400> 273

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Lys Ala
115

<210> 274
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-A231K

<400> 274

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Lys Pro Glu Leu Leu
115

<210> 275
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-A231K,P232A

<400> 275

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Lys Ala Glu Leu Leu
115

<210> 276
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P232K

<400> 276

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Lys Glu Leu Leu
115

<210> 277
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-P232K,E233A

<400> 277

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Lys Ala Leu Leu
115

<210> 278
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-E233K

<400> 278

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Lys Leu Leu

115

<210> 279
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-E233K-L

<400> 279

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Lys Leu
115

<210> 280
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-L234K

<400> 280

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Lys Leu
115

<210> 281
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-E233A,L234K

<400> 281

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Ala Lys Leu
115

<210> 282
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01FabHC-L235K

<400> 282

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Lys
115

<210> 283
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Kháng thể 01HC-N297Q

<400> 283

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 284
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: Trình tự tín hiệu

<400> 284

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 285
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 285

Gly Gly Lys Leu
1

<210> 286
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 286

Gly Gly Ser Lys Leu
1 5

<210> 287

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

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 287

Gly Gly Ser Gly Lys Leu
1 5

<210> 288
<211> 330
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(330)
<223> hu C(gamma)

<400> 288

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(107)
<223> hu C(kappa)

<400> 289

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 290
<211> 106
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(106)
<223> hu C(lambda)

<400> 290

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 291
<211> 212
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(212)
<223> hu IgG1

<400> 291

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 292
<211> 212
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(212)
<223> IgG2 của người

<400> 292

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 293
<211> 212
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(212)
<223> IgG3 của người

<400> 293

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 294
<211> 212
<212> PRT
<213> Loài người

<220>
<221> misc_dấu hiệu
<222> (1)..(212)
<223> IgG4 của người

<400> 294

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

```
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Leu Gly Lys
    210
```

<210> 295
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 295

Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr
1 5

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 296

Ser Ser Ser Lys Leu Gly Thr
1 5

<210> 297
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 297

Ser Ser Ser Leu Lys Gly Thr
1 5

<210> 298
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 298

Gly Gly Ser Gly Lys
1 5

<210> 299
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 299

Asp Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10

<210> 300
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: M9-Fab, T223K

<400> 300

Asp Lys Lys His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 301
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: D221A

<400> 301

Ala Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 302
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: D221K

<400> 302

Lys Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 303
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: T223K-H

<400> 303

Asp Lys Lys His
1

<210> 304
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: H224K

<400> 304

Asp Lys Thr Lys Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 305
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: H224K-T

<400> 305

Asp Lys Thr Lys Thr
1 5

<210> 306
<211> 15

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: T225K

<400> 306

Asp Lys Thr His Lys Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 307
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: T225K-A

<400> 307

Asp Lys Thr His Lys Ala
1 5

<210> 308
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: C226K

<400> 308

Asp Lys Thr His Thr Lys Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 309
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: C226K,P228A

<400> 309

Asp Lys Thr His Thr Lys Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P227K

<400> 310

Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 311
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P227K,P228A

<400> 311

Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Ala Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 312
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P228K

<400> 312

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P228K-A

<400> 313

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys Ala
1 5

<210> 314
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: C229K

<400> 314

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Lys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 315
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: C229K,P230A

<400> 315

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Lys Ala Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 316
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P230K

<400> 316

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Lys Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P230K-A

<400> 317

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 318
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: A231K

<400> 318

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Lys Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 319
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: A231K,P232A

<400> 319

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Lys Ala Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 320
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P232K

<400> 320

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Lys Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 321
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: P232K,E233A

<400> 321

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Lys Ala Leu Leu
1 5 10 15

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: E233K

<400> 322

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Lys Leu Leu
1 5 10 15

<210> 323
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: E233K-L

<400> 323

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Lys Leu
1 5 10

<210> 324
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: L234K

<400> 324

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Lys Leu
1 5 10 15

<210> 325
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: E233A,L234K

<400> 325

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ala Lys Leu
1 5 10 15

<210> 326
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: L235K

<400> 326

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Lys
1 5 10 15

<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 327

Lys Ser Lys Ser Gly
1 5

<210> 328
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp: peptit

<400> 328

Ser Thr Lys Gly Gly
1 5

<210> 329
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 329

Ser Ser Lys Gly Thr
1 5

<210> 330
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 330

Thr Leu Lys Ile Ser
1 5

<210> 331
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 331

Gln Tyr Lys Ser Thr
1 5

<210> 332
<211> 4

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 332

Leu Ser Lys Gly
1

<210> 333
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 333

Gln Gly Lys Ser Ser
1 5

<210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 334

Gly Leu Lys Ser Pro
1 5

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 335

Pro Thr Lys Cys Ser
1 5

<210> 336
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 336

Ser Ser Lys Ser Thr
1 5

<210> 337
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 337

Leu Thr Lys Asn Gln
1 5

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 338

Gln Leu Lys Ser Gly
1 5

<210> 339
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp: peptit

<400> 339

Leu Ser Lys Ala Asp
1 5

FIG.1

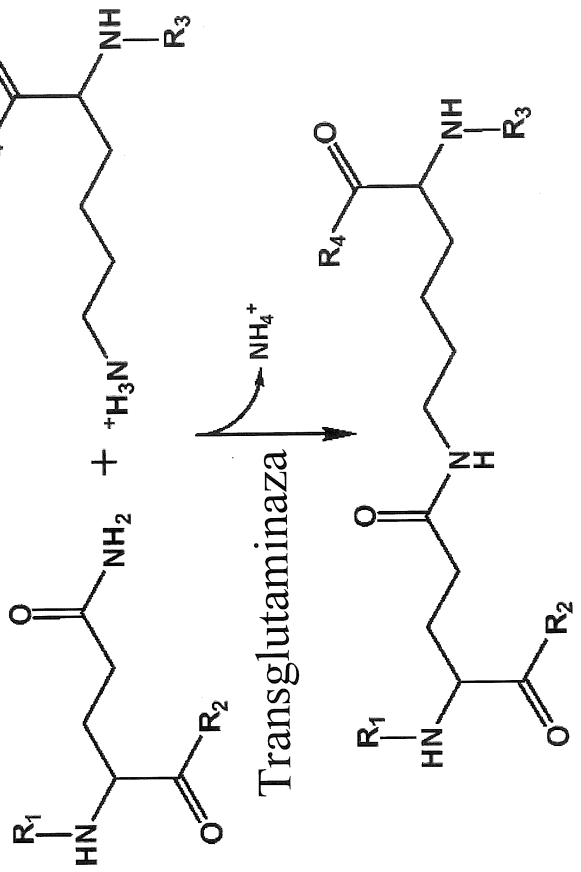


FIG.2

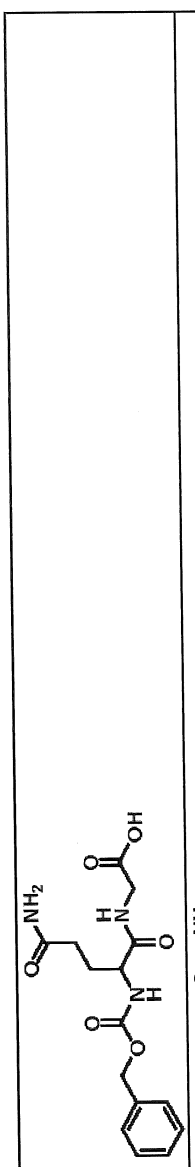
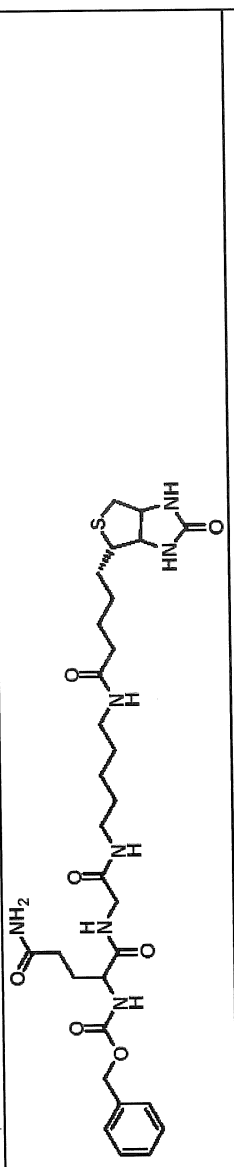
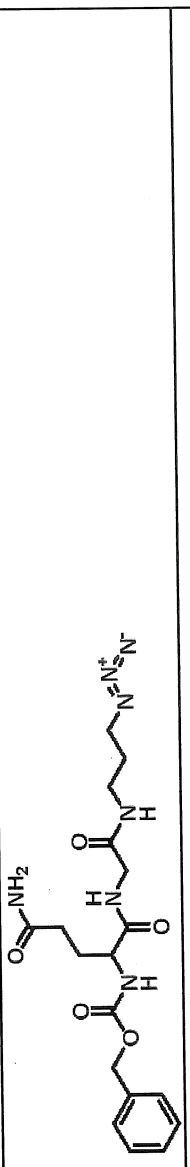
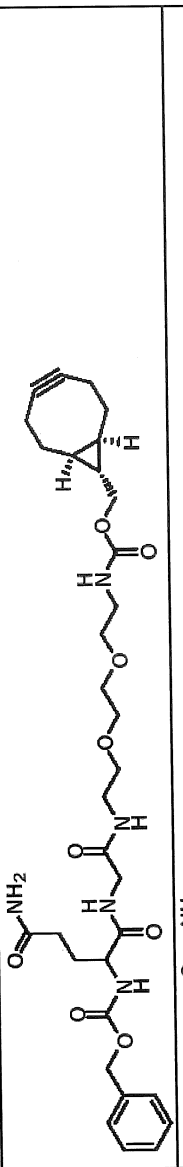
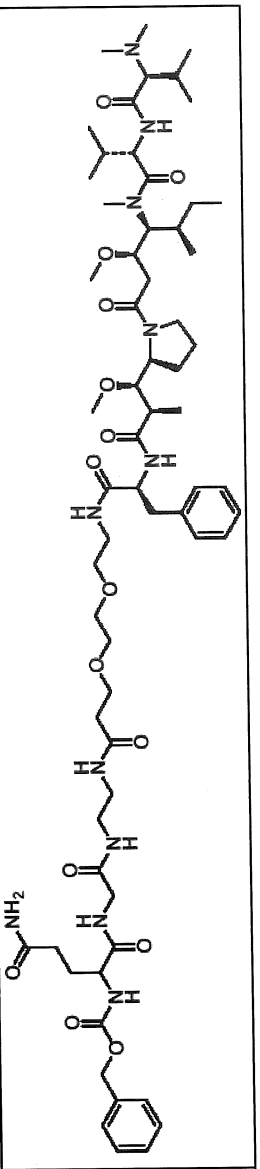
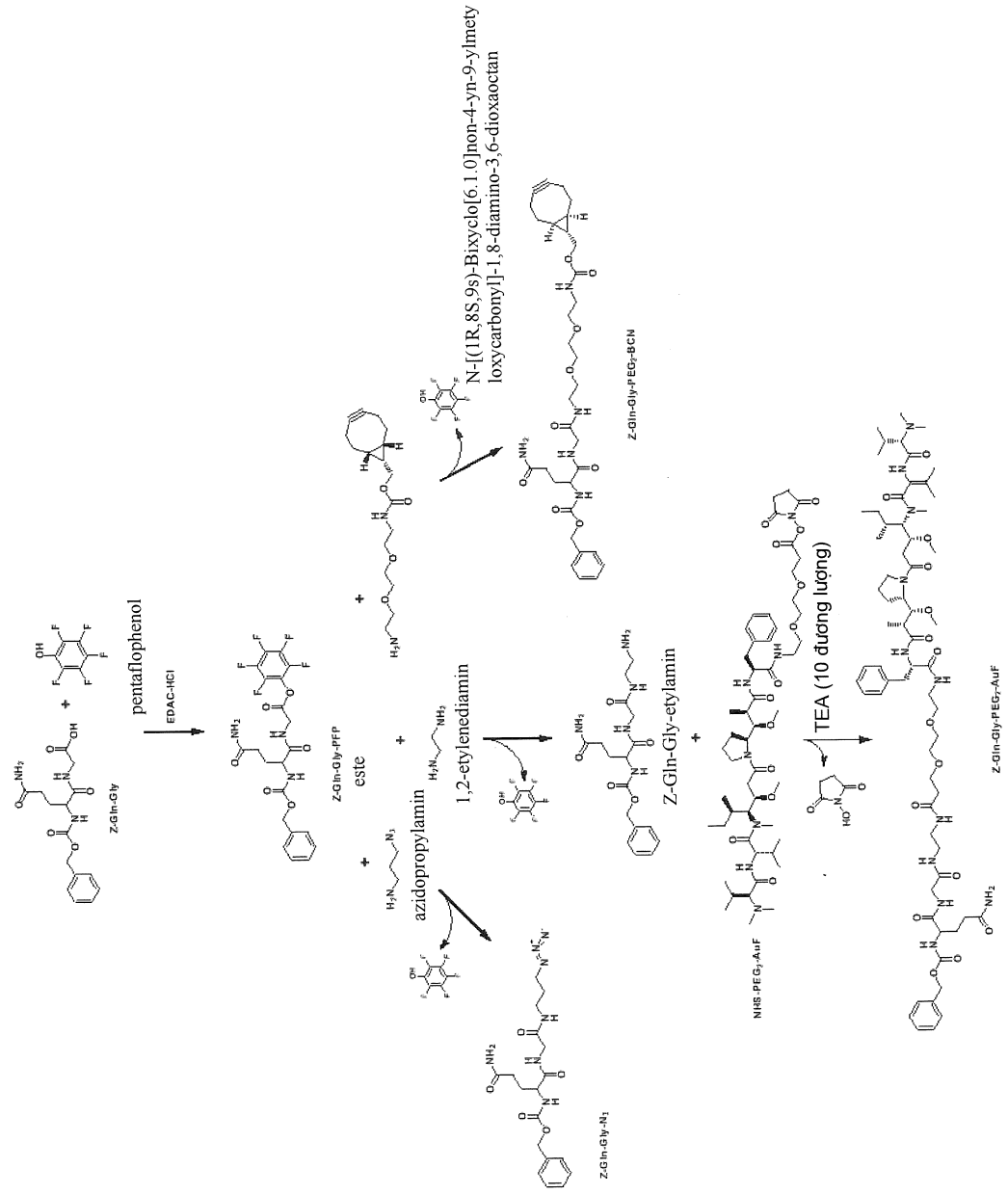
Z-Gln-Gly	
Z-Gln-Gly-CAD-Biotin	
Z-Gln-Gly-N_3	
Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN	
Z-Gln-Gly-PEG_2-Auristatin F	

FIG.3


pentaflophenol
EDAC-HCl
Z-Gln-Gly
Z-Gln-Gly-PFP
este
azidopropylamin
Z-Gln-Gly-N3
1,2-etylenediamin
N-[(1R,8S,9s)-Bixyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmethyloxycarbonyl]-1,8-diamino-3,6-dioxaoctan
Z-Gln-Gly-PEG2-BCN
Z-Gln-Gly-etylamin
NHS-PEG3-AuF
TEA (10 đương lượng)
Z-Gln-Gly-PEG3-AuF

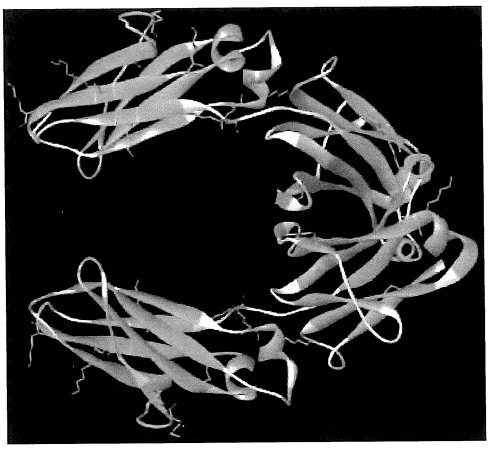


FIG. 4C. Fc

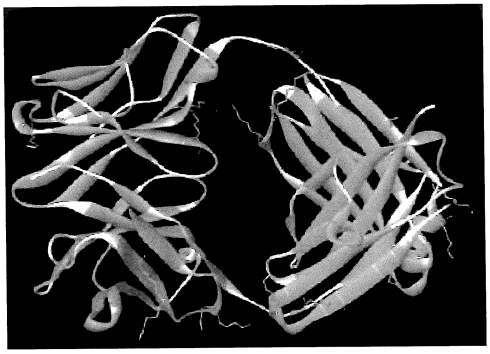


FIG. 4B. Fab-lambda

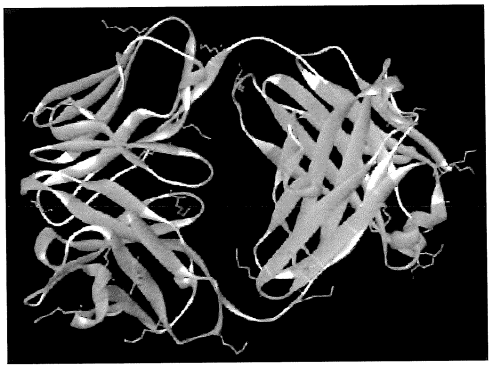


FIG. 4A. Fab-kappa

FIG. 5A. kháng thể 02

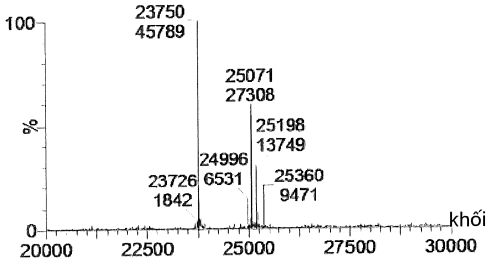


FIG. 5B. kháng thể 03

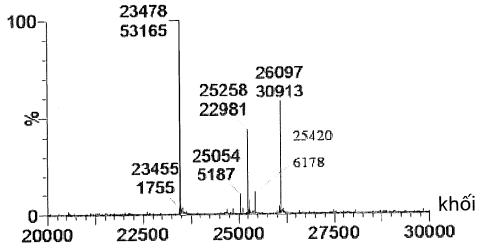


FIG. 5C. kháng thể 01

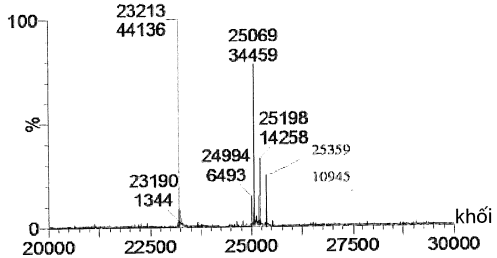


FIG. 5D. kháng thể 04

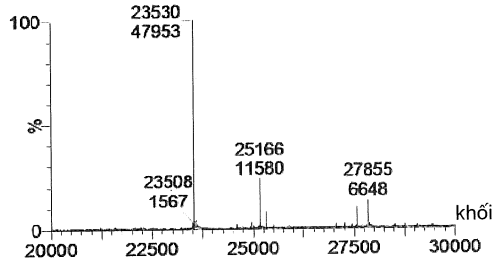


FIG. 5E. kháng thể 05

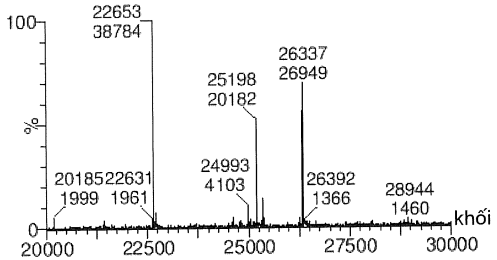


FIG. 5F. kháng thể 06

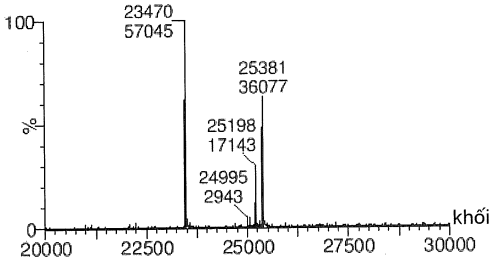


FIG.6

hu Cγ

118

ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP

218

KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK

318

EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW

418 447

QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

hu Cκ

108

RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK

208

SFNRGEC

hu Cλ

110

GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV

210

APTECS

FIG.7

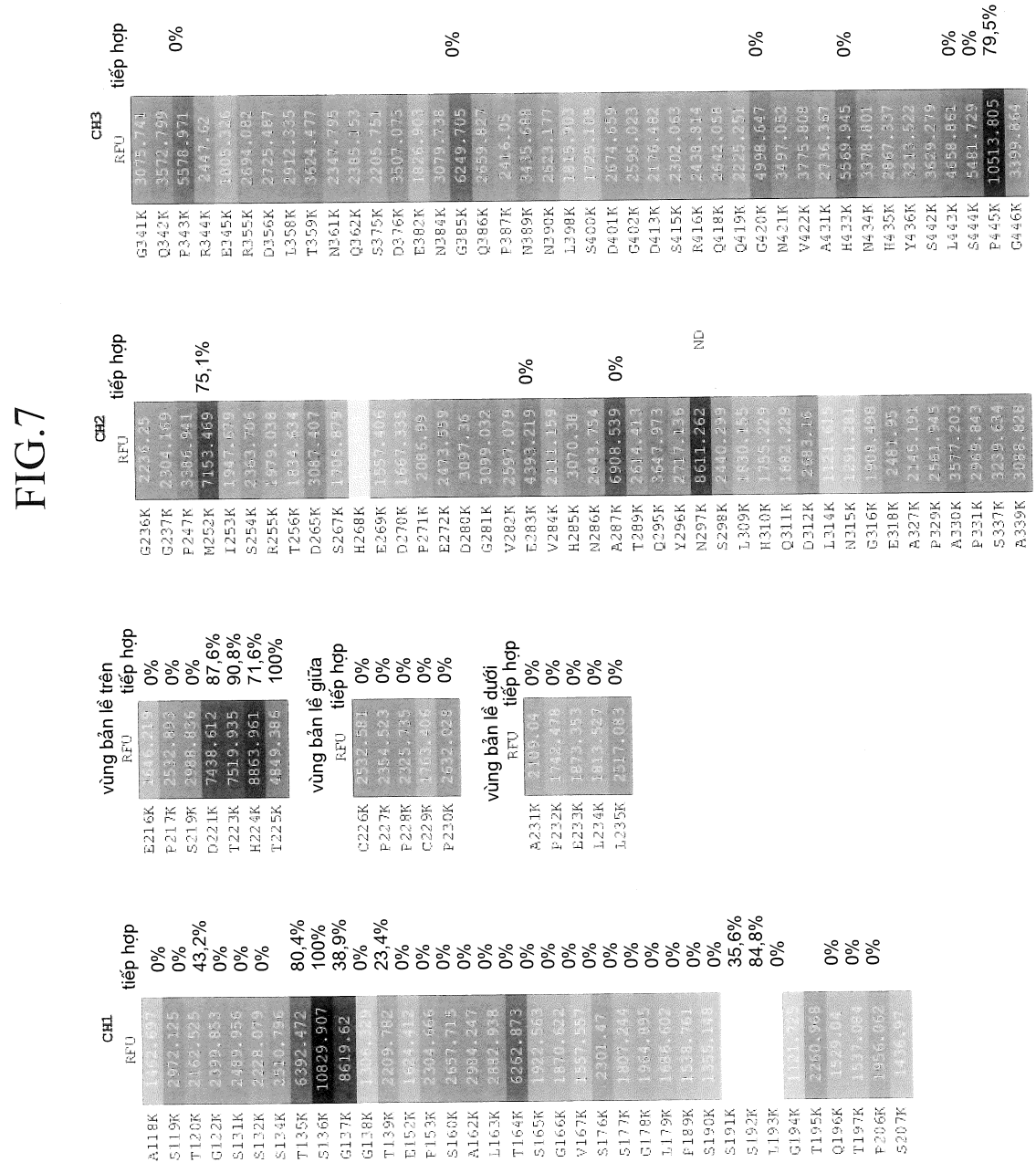

CH1
RFU
tiếp hợp
A118K
S119K
T120K
G122K
S131K
S132K
S134K
T135K
S136K
G137K
G138K
T139K
D152K
F153K
S160K
A162K
L163K
T164K
S165K
G166K
V167K
S176K
S177K
G178K
L179K
F189K
S190K
S191K
S192K
L193K
G194K
T195K
Q196K
T197K
P206K
S207K
0%
0%
43,2%
0%
0%
0%
80,4%
100%
38,9%
0%
23,4%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
0%
35,6%
84,8%
0%
0%
0%
0%
vùng bản lề trên
RFU
tiếp hợp
E216K
F217K
S219K
D221K
T223K
H224K
T225K
0%
0%
87,6%
90,8%
71,6%
100%
vùng bản lề giữa
RFU
tiếp hợp
C226K
P227K
P228K
C229K
P230K
0%
0%
0%
0%
0%
vùng bản lề dưới
RFU
tiếp hợp
A231K
P232K
L233K
L234K
L235K
0%
0%
0%
0%
0%
CH2
RFU
tiếp hợp
G236K
G237K
P247K
M252K
I253K
S254K
R255K
T256K
D265K
S267K
H268K
E269K
D270K
P271K
E272K
D288K
G281K
V282K
E283K
V284K
H285K
N286K
A287K
T289K
Q295K
Y296K
N297K
S298K
L309K
H310K
Q311K
D312K
L314K
N315K
G316K
E318K
A327K
P329K
A330K
P331K
S337K
A339K
75,1%
0%
ND
0%
CH3
RFU
tiếp hợp
G341K
Q342K
F343K
R344K
E345K
R355K
D356K
L358K
T359K
N361K
Q362K
S375K
D376K
E382K
N384K
G385K
Q386K
F387K
N389K
N390K
L390K
S400K
D401K
G402K
D413K
S415K
R416K
Q418K
Q419K
G420K
N421K
V422K
A421K
H433K
N434K
H435K
Y436K
S442K
L442K
S444K
P445K
G446K
0%
0%
0%
0%
79,5%

FIG.7 (tiếp)

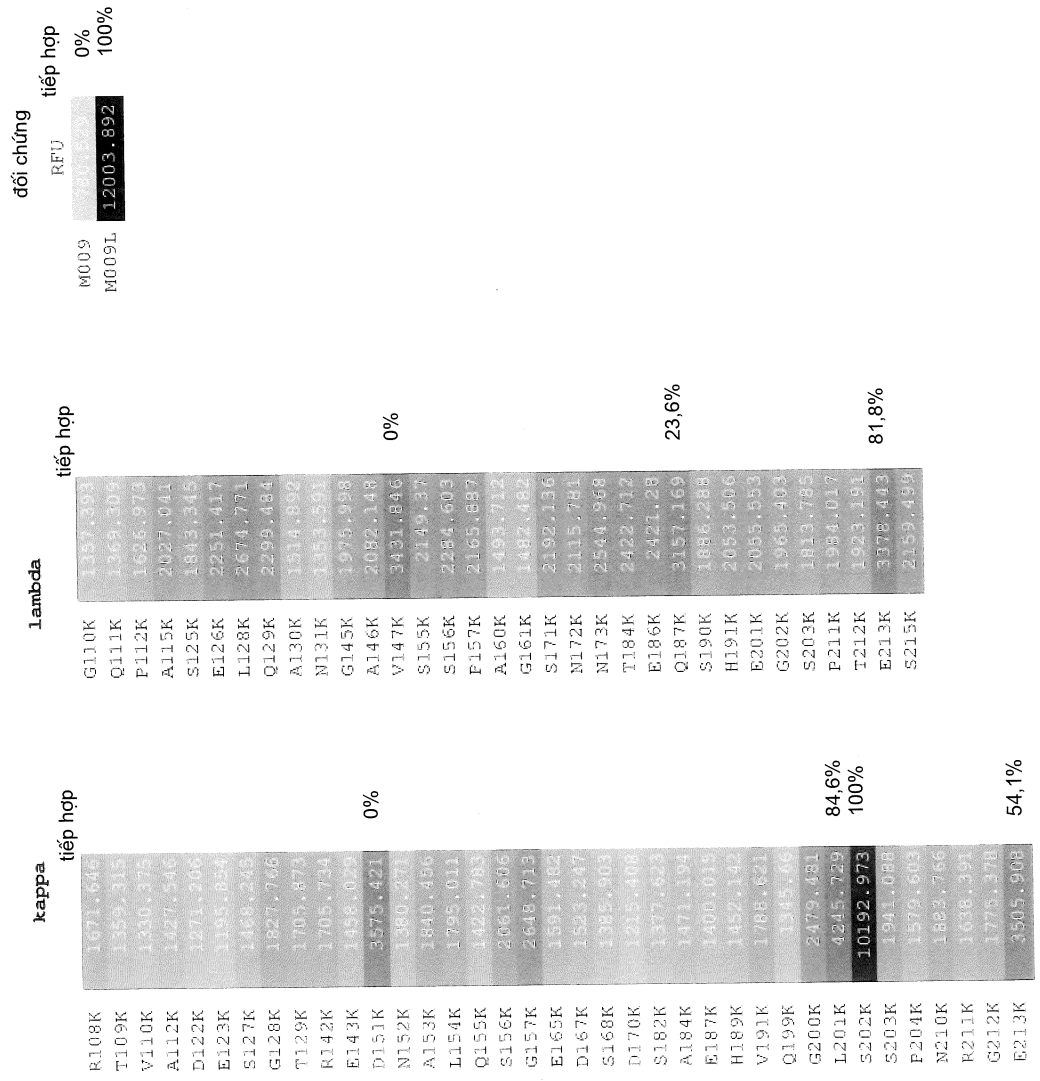

đối chứng
RFU
M009
M009L
12003.892
tiếp hợp
0%
100%
lambda
tiếp hợp
0%
23,6%
81,8%
kappa
tiếp hợp
0%
84,6%
100%
54,1%

FIG.8

Z-Gln-Gly-CAD-biotin: +631Da

	LC				Fd				Fc			
	tính toán	quan sát	d khối	phần trăm	tính toán	quan sát	d khối	phần trăm	tính toán	quan sát	d khối	phần trăm
T135K-CH1	23216	23216	0	100%	25099			0%	25200	25202	2	70,4%
	23216			0%	25099	25731	632	100%	25363	25361	-2	29,6%
S136K-CH1	23216	23217	1	100%	25113	25113	0	16,2%	25200	25202	2	72,8%
	23216			0%	25113	25745	632	38,8%	25363	25362	-1	27,2%
D221K-hg	23216	23216	0	100%	25085	25086	1	16,1%	25200	25201	1	70,6%
	23216			0%	25085	25716	631	83,9%	25363	25361	-2	29,4%
T223K-hg	23216	23217	1	100%	25099	25100	1	57,4%	25200	25202	2	73,2%
	23216			0%	25099	25731	632	42,6%	25363	25361	-2	26,8%
H224K-hg	23216	23216	0	100%	25063	25064	1	43,6%	25200	25202	2	69%
	23216			0%	25063	25695	632	56,4%	25363	25362	-1	31%
T225K-hg	23216	23215	-1	100%	25099	25099	0	70%	25200	25200	0	72,2%
	23216			0%	25099	25729	630	30%	25363	25362	-1	27,8%
M252K-CH2	23216	23216	0	100%	25072	25071	-1	100%	23752	23753	1	1,7%
	23216			0%	25072			0%	23752	24384	632	98,3%
N297K-HC2	23216	23217	1	100%	25072	25071	-1	100%	23769			
	23216			0%	25072			0%	23769			
P445K-CH3	23216	23217	1	100%	25072	25071	-1	100%	23786			0%
	23216			0%	25072			0%	23786	24418	632	100%
L201K-Ck	23231	23229	-2	18%	25072	25072	0	100%	25200	25201	1	64,2%
	23231	23864	633	82%	25072			0%	25363	25361	-2	35,8%
S202K-Ck	23257	23258	1	12,3%	25072	25071	-1	100%	25200	25201	1	72,2%
	23257	23890	633	87,7%	25072			0%	25363	25362	-1	27,8%

% tiếp hợp

T135K-CH1	100%
S136K-CH1	83.8%
D221K-hg	83,9%
T223K-hg	42,6%
H224K-hg	56,4%
T225K-hg	30%
M252K-CH2	98,3%
N297K-HC2	ND
P445K-CH3	100%
L201K-Ck	82%
S202K-Ck	87,7%

FIG.9

	Z-Gln-Gly-N_3				Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN				Z-Gln-Gly-PEG_3-AuF			
	% tiếp hợp HC		% tiếp hợp LC	DAR trung bình	% tiếp hợp HC		% tiếp hợp LC	DAR trung bình	% tiếp hợp HC		% tiếp hợp LC	DAR trung bình
	DAR 1	DAR 2	DAR 1		DAR 1	DAR 2	DAR 1		DAR 1	DAR 2	DAR 1	
T135KHC/L201KLC	78,6%	0,0%	100,0%	3,57	ND	ND	0,0%	0,91*	58,6%	0,0%	94,5%	3,06183
T135KHC/S202KLC	74,9%	0,0%	70,3%	2,90	41,9%	0,0%	0.0%	0,84	38,4%	0,0%	44,6%	1,65927
T135K/L448HC	41,6%	56,7%	0,0%	3,10	ND	ND	0,0%	ND	57,1%	24,7%	0,0%	2,12849
T135K/L448HC/L201KLC	33,2%	59,3%	100,0%	5,04	ND	ND	0,0%	0,80*	61,2%	13,4%	90,8%	3,57403
T135K/L448HC/S202KLC	39,8%	53,2%	75,1%	4,43	42,2%	19,9%	0,0%	1,64	0,5%	0,0%	34,1%	1,75909

FIG.10

```
                                X                                                                X
hu IgG1     GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
hu IgG2     AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT
hu IgG3     GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
hu IgG4     GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT

hu IgG1     ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
hu IgG2     ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
hu IgG3     ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNR
hu IgG4     ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH

                          X
hu IgG1     YTQKSLSLSPGK
hu IgG2     YTQKSLSLSPGK
hu IgG3     FTQKSLSLSPGK
hu IgG4     YTQKSLSLSLGK
```

FIG.11

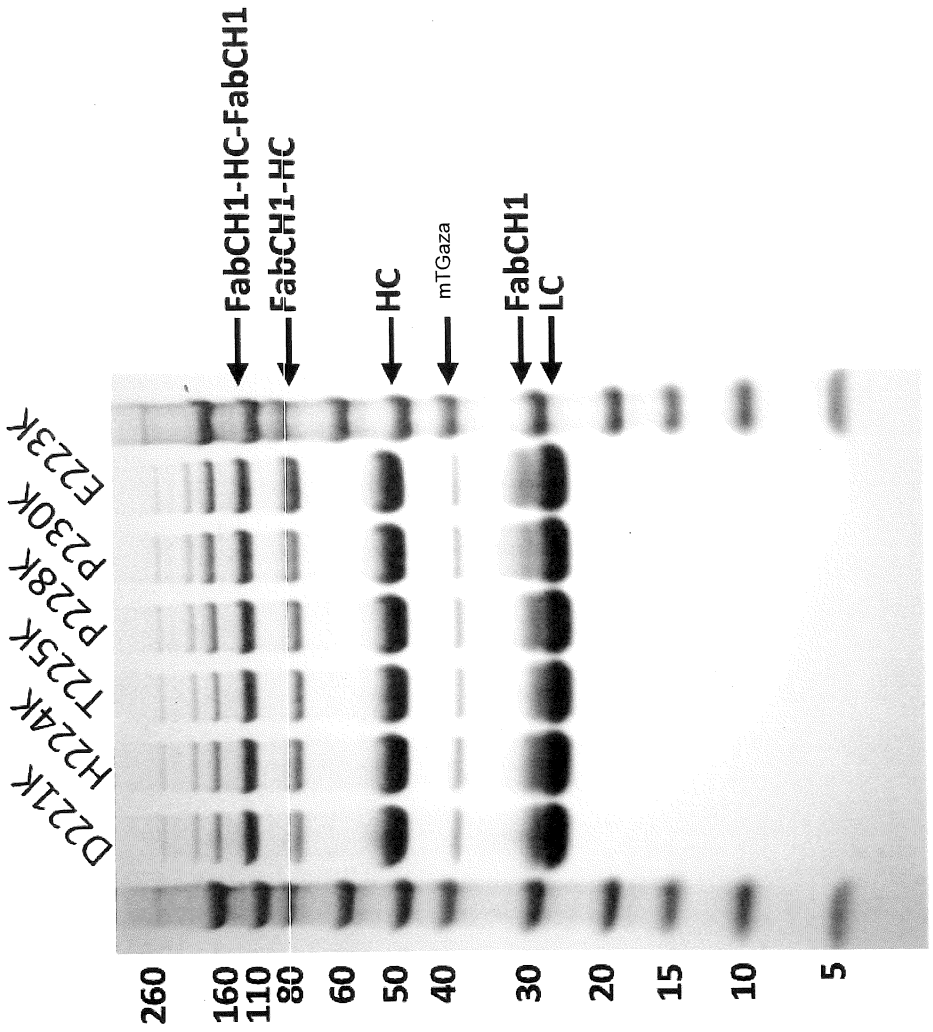

FabCH1-HC-FabCH1
FabCH1-HC
HC
mTGaza
FabCH1
LC
D221K
H224K
T225K
P228K
P230K
E223K
260
160
110
80
60
50
40
30
20
15
10
5

FIG.12